

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 5 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 20 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 100 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 140 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 180 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg temozolomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 30,97 mg laktózy.

20 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 20 mg temozolomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 18,16 mg laktózy.

100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg temozolomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 90,801 mg laktózy.

140 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 140 mg temozolomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 127,121 mg laktózy.

180 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 180 mg temozolomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 163,441 mg laktózy.

250 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 250 mg temozolomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 227,001 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

5 mg tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné zeleným inkoustem. Na víčku je vytištěno '890', na těle je potisk '5 mg' a dva pruhy.

20 mg tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné žlutým inkoustem. Na víčku je vytištěno '891', na těle je potisk '20 mg' a dva pruhy.

100 mg tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné růžovým inkoustem. Na víčku je vytištěno '892', na těle je potisk '100 mg' a dva pruhy.

140 mg tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné modrým inkoustem. Na víčku je vytištěno '929', na těle je potisk '140 mg' a dva pruhy.

180 mg tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné červeným inkoustem. Na víčku je vytištěno '930', na těle je potisk '180 mg' a dva pruhy.

250 mg tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné černým inkoustem. Na víčku je vytištěno '893', na těle je potisk '250 mg' a dva pruhy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temozolomide SUN je určen k léčbě:

- dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multifonním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba.
- dětí ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifonní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

4.2 Dávkování a způsob podání

Temozolomide SUN smí být předepisován výhradně lékařem se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů.

Může se podávat antiemetická léčba (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multifonním glioblastomem

Temozolomide SUN je podáván v kombinaci s fokální radioterapií (fáze souběžné léčby) s následnými až 6 cykly monoterapie temozolomidem (TMZ) (monoterapeutická fáze).

Fáze souběžné léčby

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m² denně po dobu 42 dnů souběžně s fokální radioterapií (60 Gy podáno ve 30 frakcích). Snižování dávek se nedoporučuje, ale každý týden by se mělo rozhodnout o pozdržení nebo přerušení podávání TMZ podle kritérií hematologické a

nehematologické toxicity. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
- všeobecná kritéria toxicity (CTC- common toxicity criteria) nehematologické toxicity \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nevolnosti a zvracení).

Během léčby se má každý týden vyšetřit celkový krevní obraz. Podávání TMZ má být během fáze souběžné léčby dočasně přerušeno nebo trvale ukončeno podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Přerušeni nebo ukončení podávání TMZ během souběžné léčby radioterapií TMZ

| Toxicita | TMZ přerušeni ^a | TMZ ukončení |
|---|------------------------------------|-----------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | $\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Počet trombocytů | ≥ 10 a $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| CTC nehematologická toxicita. (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 2 | CTC stupeň 3 nebo 4 |

a: Léčba se souběžně podávaným TMZ může pokračovat, jestliže jsou splněny všechny následující podmínky: absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$; počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC nehematologická toxicita \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Monoterapeutická fáze

Čtyři týdny po ukončení souběžné fázi TMZ + RT se TMZ podává až v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka cyklu 1 (monoterapie) je 150 mg/m^2 jednou denně po dobu 5 dnů, následovaná 23 dny bez léčby. Na začátku cyklu 2 je dávka zvýšena na 200 mg/m^2 , jestliže CTC nehematologická toxicita pro cyklus 1 je stupeň ≤ 2 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení), absolutní počet neutrofilů (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů je $\geq 100 \times 10^9/l$. Jestliže není dávka zvýšena v cyklu 2, nemá být zvýšení prováděno v následných cyklech. Je-li jednou zvýšena, zůstává dávka 200 mg/m^2 na den pro prvních 5 dnů každého následujícího cyklu s výjimkou vzniku toxicity. Snížení dávky a ukončení podávání v průběhu monoterapeutické fáze se má provádět podle tabulek 2 a 3.

V průběhu léčby má být ve dni 22 (21 dnů po první dávce TMZ) vyšetřen celkový krevní obraz. Dávka by má redukována nebo podávání přípravku ukončeno podle tabulky 3.

Tabulka 2. Úrovně dávky TMZ pro monoterapeutickou léčbu

| Úroveň dávky | Dávka TMZ (mg/m ² /den) | Poznámky |
|--------------|------------------------------------|--|
| -1 | 100 | Redukce kvůli předchozí toxicitě |
| 0 | 150 | Dávka během cyklu 1 |
| 1 | 200 | Dávka během cyklů 2-6 při absenci toxicity |

Tabulka 3. Snížení dávky nebo ukončení podávání TMZ během monoterapeutické léčby

| Toxicita | Redukce TMZ o 1 úroveň dávky ^a | Ukončení TMZ |
|--|---|---------------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | < 1,0 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| Počet trombocytů | < 50 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 3 | CTC stupeň 4 ^b |

^a:Úrovně dávky TMZ jsou uvedeny v tabulce 2.

^b:TMZ se ukončí jestliže:

- výsledkem úrovně dávky -1 (100 mg/m²) je stále neakceptovatelná toxicita
- jestliže se po redukcí dávky znovu objeví stejný stupeň 3 nehematologické toxicity (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Dospělí pacienti a děti ve věku 3 let nebo starší s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem:

Léčebný cyklus zahrnuje 28 dnů. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, se TMZ podává perorálně v dávce 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů s následným přerušением léčby po dobu 23 dnů (celkem 28 dnů). U nemocných, kteří již dříve prodělali chemoterapii, činí zahajovací dávka 150 mg/m² jedenkrát denně, která se pak ve druhém cyklu zvyšuje na 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu 5 dnů, pokud nejsou přítomny známky hematotoxicity (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

U dětí ve věku 3 let nebo starších se má TMZ používat pouze k léčbě recidivujícího nebo progresivního maligního gliomu. Zkušenosti u těchto dětí jsou velmi omezené (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s lehkou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (třída C podle Childovy klasifikace) ani s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Vzhledem k uvedeným farmakokinetickým vlastnostem TMZ je však pravděpodobné, že ani u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí nebo dysfunkcí ledvin kteréhokoli stupně není snižování jeho dávek nutné. Při podávání TMZ těmto nemocným je však nutná zvýšená opatrnost.

Starší pacienti

Z populační analýzy farmakokinetiky u pacientů ve věku 19-78 let vyplývá, že clearance TMZ není ovlivňována věkem. Nicméně se zdá, že starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Temozolomide SUN tvrdé tobolky se podávají nalačno.

Tobolky se musejí polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody a nesmějí se otevírat nebo kousat.

Pokud se po podání dávky dostaví zvracení, nemá by být další dávka podána tentýž den.

4.3 Kontraindikace

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

Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC).

Těžká myelosuprese (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oportunní infekce a reaktivace infekcí

Během léčby pomocí TMZ byly pozorovány oportunní infekce (jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivace infekcí (jako jsou HBV, CMV) (viz bod 4.8).

Herpetická meningoencefalitida

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených temozolomidem v kombinaci s radioterapií, a to i v případech souběžného podávání steroidů, pozorována herpetická meningoencefalitida (včetně fatálních případů).

Pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*

U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT v pilotní studii s prodlouženým harmonogramem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT po dobu 42 denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1 .

Výskyt PCP může být vyšší, když je TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Nicméně všichni pacienti, kteří dostávají TMZ, zvláště pacienti dostávající steroidy, by měli být pečlivě sledováni pro vznik PCP, bez ohledu na režim. U pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy, byly hlášeny případy fatálního respiračního selhání.

HBV

Byla hlášena hepatitida způsobená reaktivací viru hepatitidy B (HBV), v některých případech vedoucí ke smrti. Před zahájením léčby pacientů s pozitivní sérologií na hepatitidu B (včetně těch s aktivním onemocněním) je nezbytná konzultace s odborníky na onemocnění jater. Během léčby musí být pacienti náležitě monitorováni a vedeni.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených TMZ bylo hlášeno poškození jater, včetně smrtelného selhání jater (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí. Pokud jsou výsledky abnormální, musí lékař před zahájením léčby temozolomidem vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu ke smrtelnému selhání jater. U pacientů se 42denním léčebným cyklem se musí testy jaterních funkcí opakovat uprostřed tohoto cyklu. Pro všechny pacienty platí, že jaterní funkce je nutno zkontrolovat po každém léčebném cyklu. U pacientů s výraznými abnormalitami jaterních funkcí musí lékař vyhodnotit poměr přínosů a rizik vyplývajících z pokračování v léčbě. Jaterní toxicita se může objevit několik nebo i více týdnů po poslední léčbě temozolomidem.

Malignity

Byly též velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukémie (viz bod 4.8).

Antiemetická léčba

Nausea a zvracení jsou velmi často spojené s TMZ.

Před nebo po podání TMZ se může podávat antiemetická léčba.

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Antiemetická profylaxe se doporučuje před počáteční dávkou souběžné fáze a velmi doporučuje během monoterapeutické fáze.

Pacienti s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Antiemetika může být třeba podat pacientům, u nichž v předchozích léčebných cyklech došlo k těžšímu zvracení (stupeň 3 nebo 4).

Laboratorní parametry

U pacientů léčených TMZ může dojít k myelosupresi, včetně dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anémii, jež v některých případech skončila fatálně. V některých případech souběžná expozice léčivým přípravkům spojených s výskytem aplastické anémie, zahrnující karbamazepin, fenytoin a sulfamethoxazol/trimethoprim, hodnocení komplikuje. Před zahájením podávání léku by měly být splněny následující laboratorní parametry:

ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$. Kompletní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech do té doby, dokud není ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 100 \times 10^9/l$. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů na $< 50 \times 10^9/l$, měla by být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena (viz bod 4.2). Jednotlivé stupně dávky činí 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 . Nejnižší doporučená dávka je 100 mg/m^2 .

Pediatriká populace

S podáváním TMZ dětem ve věku nižším než 3 roky nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené (viz body 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (ve věku > 70 let)

U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytopenie. Vzhledem k tomu je při podávání TMZ ve vyšším věku nutná zvýšená opatrnost.

Pacientky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Pacienti mužského pohlaví

Muži léčení TMZ by mají být upozorněni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání TMZ spolu s ranitidinem nemělo v oddělené studii fáze I za následek žádné změny rozsahu absorpce temozolomidu nebo expozice jeho aktivnímu metabolitu monomethyl- triazenoimidazol- karboxamidu (MTIC).

Podávání TMZ spolu s jídlem vedlo k poklesu C_{max} o 33 % a zmenšení plochy pod křivkou koncentrace (AUC) o 9 %.

Protože nelze vyloučit, že změna C_{max} může být klinicky významná, neměl by se Temozolomide SUN podávat současně s jídlem.

Výsledky analýzy populační farmakokinetiky ve II. fázi klinických studií prokazují, že nebyla clearance TMZ ovlivněna současným podáním dexamethasonu, prochlorperazinu, fenytoinu, karbamazepinu, ondansetronu, antagonistů H_2 receptorů nebo fenobarbitalu. Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, nicméně statisticky významným poklesem clearance TMZ.

Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek TMZ na metabolismus nebo eliminaci jiných léků. Nicméně vzhledem k tomu, že TMZ neprochází přeměnou v játrech a na plazmatické bílkoviny se váže jen v malé míře, je málo pravděpodobné, že by ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami může TMZ zvýšit pravděpodobnost myelosuprese.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku j musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání léku těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kteří TMZ dostávali v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod (viz bod 5.3). Temozolomide SUN nemá být podáván těhotným ženám. Pokud je přece jen nutno zvážit použití během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se TMZ vylučuje do mateřského mléka; kojení se proto má po dobu léčby TMZ přerušit.

Mužská plodnost

TMZ může mít genotoxické účinky. Proto muži léčení temozolomidem mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě, a naopak se doporučuje, vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti po léčbě TMZ, ještě před jejím zahájením konzultovat s lékařem možnost kryokonzervace předem odebraných spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TMZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku únavy a ospalosti (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti z klinických hodnocení

V klinických studiích u pacientů léčených TMZ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy, únava, křeče a vyrážka. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena s četností časté; frekvence laboratorních nálezů Stupně 3-4 je ukázána za tabulkou 4. Incidence závažné nauzey a zvracení byla 4 %.

U pacientů s rekurentním nebo progresivním gliomem byly obvykle nauzea (43 %) a zvracení (36 %) obvykle Stupně 1 nebo 2 (0-5 epizod zvracení během 24 hodin) a odezněly buď spontánně nebo byly snadno zvládnuty standardní antiemetickou léčbou.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového užívání TMZ jsou zaznamenány v tabulce 4. Tyto účinky jsou klasifikovány podle orgánových systémů a četnosti. Zařazení do skupin četností se provádí podle následujícího pravidla: 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). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Infekce a infestace | |
|--|---|
| Časté: | Infekce, herpes zoster, faryngitida ^a , orální kandidóza |
| Méně časté: | Oportunní infekce (včetně PCP), sepse [†] , herpetická meningoencefalitida [†] , infekce CMV, reaktive CMV, virus hepatitidy B [†] , herpes simplex, reaktive infekce, infekce rány, gastroenteritida ^b |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené | |
| Méně časté: | Myelodysplastický syndrom (MDS), sekundární malignity, včetně myeloidní leukemie |
| Poruchy krve a lymfatického systému | |
| Časté: | Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anémie |
| Méně časté: | Dlouhotrvající pancytopenie, aplastická anémie [†] , pancytopenie, petechie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté: | Alergická reakce |
| Méně časté: | Anafylaxe |
| Endokrinní poruchy | |
| Časté: | Cushingoid ^c |

| <i>Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem</i> | |
|--|--|
| Méně časté: | Diabetes insipidus |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté: | Anorexie |
| Časté: | Hyperglykemie |
| Méně časté: | Hypokalemie, zvýšení alkalické fosfatázy |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté: | Agitovanost, amnézie, deprese, úzkost, zmatenost, nespavost |
| Méně časté: | Poruchy chování, emoční labilita, halucinace, apatie |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté: | Křeče, hemiparéza, afázie/dysfázie, bolest hlavy |
| Časté: | Ataxie, porucha rovnováhy, porucha kognice, porucha koncentrace, porucha vědomí, závrať, hypestézie, porucha paměti, neurologická porucha, neuropatie ^d , parestézie, somnolence, porucha řeči, porucha chuti, třes |
| Méně časté: | Status epilepticus, hemiplegie, extrapyramidové poruchy, parosmie, abnormální chůze, hyperestézie, smyslová porucha, abnormální koordinace |
| Poruchy oka | |
| Časté: | Hemianopsie, rozmazané vidění, porucha zraku ^e , defect zorného pole, diplopie, bolest oka |
| Méně časté: | Snížená ostrost vidění, suché oči |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Časté: | Hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolest ucha ^g |
| Méně časté: | Porucha sluchu, hyperakuze, otitis media |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté: | Palpitace |
| Cévní poruchy | |
| Časté: | Hemoragie, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, hypertenze |
| Méně časté: | Cerebrální hemoragie, zrudnutí, návaly horka |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
| Časté: | Pneumonie, dyspnoe, sinusitida, bronchitida, kašel, infekce horních cest dýchacích |
| Méně časté: | Respirační selhání [†] , intersticiální pneumonie/pneumonie, plicní fibróza, nosní kongesce |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté: | Průjem, zácpa, nauzea, zvracení |

| <i>Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem</i> | |
|--|--|
| Časté: | Stomatitida, bolest břicha ^h , dyspepsie, dysfagie |
| Méně časté: | Abdominální distenze, fekální inkontinence, gastrointestinální porucha, hemoroidy, sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Selhání jater [†] , poškození jater, hepatitida, cholestáza, hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Velmi časté: | Vyrážka, alopecie |
| Časté: | Erytém, suchá kůže, pruritus |
| Méně časté: | Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnson syndrom, angioedém, multifonní erytém, erythrodermie, exfoliace kůže, fotosenzitivní reakce, urtikárie, exantém, dermatitida, zvýšené pocení, abnormalní pigmentace |
| Není známo: | Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Časté: | Myopatie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Časté: | Časté močení, močová inkontinence |
| Méně časté: | Dysurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Méně časté: | Vaginální hemoragie, menoragie, amenorea, vaginitida, bolest prsou, impotence |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Horečka, příznaky podobné chřipce, astenie, malátnost, bolest, edém, periferní edém ⁱ |
| Méně časté: | Zhoršení stavu, rigory, edém obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby |
| Vyšetření | |
| Časté: | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů ^j , zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti |
| Méně časté: | Zvýšení gama-glutamyltransferázy |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | |
| Časté: | Radiační poškození ^k |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

- ^a Zahrnuje faryngitidu, nazofaryngeální faryngitidu, streptokokovou faryngitidu
- ^b Zahrnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu
- ^c Zahrnuje cushingoid, Cushingův syndrom
- ^d Zahrnuje neuropatii, periferní neuropatii, polyneuropatii, periferní senzoričnou neuropatii, periferní motorickou neuropatii
- ^e Zahrnuje zrakové postižení, poruchu oka
- ^f Zahrnuje hluchotu, bilaterální hluchotu, neurosenzoričnou hluchotu, unilaterální hluchotu
- ^g Zahrnuje bolest ucha, ušní diskomfort
- ^h Zahrnuje bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha, abdominální diskomfort
- ⁱ Zahrnuje periferní edém, periferní otoky
- ^j Zahrnuje zvýšené výsledky jaterních funkcí, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů
- ^k Zahrnuje radiační poškození, radiační poškození kůže
- [†] Zahrnují případy s fatálním následkem

Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Laboratorní výsledky

Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytopenie), která je známou toxicitou limitující dávkou většiny cytotoxických látek včetně TMZ. Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, byly pozorovány u 8 % pacientů abnormality neutrofilů stupeň 3 nebo stupeň 4, včetně neutropenických případů. Stupeň nebo stupeň 4 abnormalit trombocytů, včetně trombocytopenických případů, byl pozorován u % pacientů, kteří dostávali TMZ.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Laboratorní výsledky

Trombocytopenie a neutropenie stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 19 %, resp. 17 % pacientů léčených pro maligní gliom. K hospitalizaci a/nebo přerušení léčby TMZ vedly v 8 %, resp. 4 % případů. Myelosuprese byla předvídatelná (obvykle k ní došlo během několika prvních cyklů, s nadírem mezi 21. dnem a 28. dnem) a úprava k normě byla rychlá, obvykle v průběhu 1 – 2 týdnů. Kumulace myelosupresivních účinků prokázána nebyla. Přítomnost trombocytopenie může zvýšit riziko krvácení a přítomnost neutropenie nebo leukopenie může zvýšit riziko infekce.

Pohlaví

Do analýzy populační farmakokinetiky založené na zkušenostech z klinického hodnocení bylo zahrnuto 101 žen a 169 mužů, u kterých byla dostupná měření nadiru neutrofilů, a 110 žen a 174 mužů, u kterých byla dostupná měření nadiru krevních destiček. U žen bylo ve srovnání s muži v prvním cyklu terapie zaznamenáno více neutropenií stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, a trombocytopenií ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %. V souboru dat od 400 jedinců s rekurentním gliomem se v prvním cyklu terapie objevila neutropenie stupně 4 u 8 % žen vs 4 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 8 % žen vs 3 % mužů. Ve studii s 288 jedinci s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem se v prvním cyklu terapie vyskytla neutropenie stupně 4 u 3 % žen vs 0 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 1 % žen vs 0 % mužů.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Ačkoliv jsou údaje omezené, tolerance u dětí se očekává být podobná

jako u dospělých. Bezpečnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena.

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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Klinicky byly u pacientů ověřeny dávky 500, 750, 1 000, a 1 250 mg/m² (celková dávka za 5 denní cyklus). Toxicita limitující dávku byla toxicita hematologická a byla pozorována u všech dávek, ale lze očekávat, že při vyšších dávkách bude závažnější. U jednoho pacienta došlo k předávkování, když užil dávku 10 000 mg (celková dávka během jednoho 5 denního cyklu), nežádoucí účinky hlášené v tomto případě byly pancytopenie, pyrexie, multiorgánové selhání a smrt. Byly popsány případy, kdy pacienti doporučenou dávku užívali po dobu delší než 5 dnů (až 64 dnů) s hlášenými nežádoucími příhodami včetně suprese kostní dřeně s nebo bez rozvoje infekce, v některých případech závažné, dlouhotrvající a vedoucí ke smrti. V případě předávkování je nezbytné hematologické zhodnocení. Podle potřeby by měla být zajištěna podpurná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiné alkylační látky, ATC kód: L01A X03

Mechanismus účinku

Temozolomid je triazen, který za fyziologické hodnoty pH prochází rychlou chemickou konverzí na aktivní monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Předpokládá se, že cytotoxické účinky MTIC jsou primárně důsledkem alkylace na O⁶ pozici guaninu, s následnou alkylací rovněž na pozici N⁷. Následně vznikající cytotoxické léze jsou vysvětlovány nejspíše aberantní reparací methylovaného zbytku.

Klinická účinnost a bezpečnost

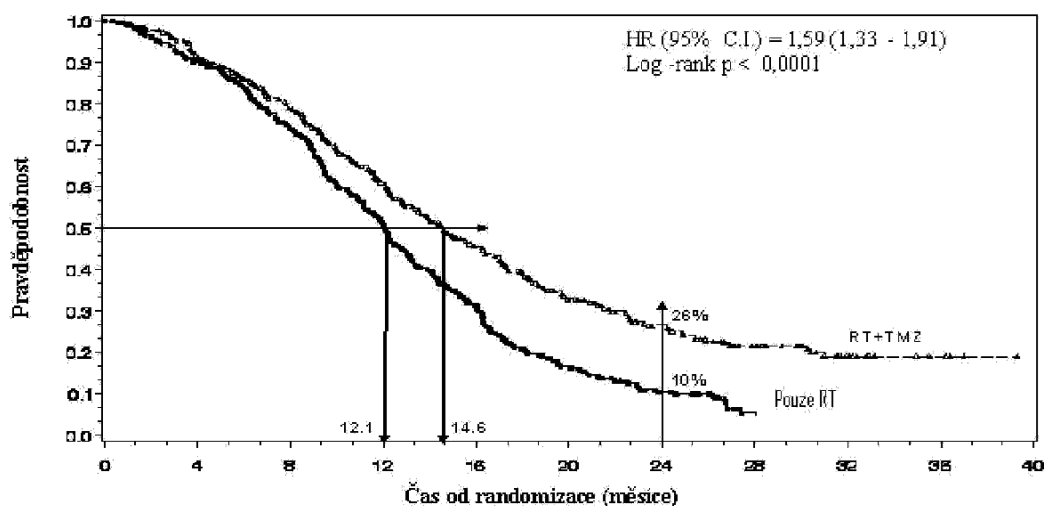
Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Celkem 573 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď TMZ + RT (n = 287) nebo RT samotnou (n = 286). Pacienti ve větvi TMZ + RT dostávali souběžně TMZ (75 mg/m²) jednou denně od prvního až do posledního dne RT po dobu 42 dnů (maximálně 49 dnů). Pak následovala monoterapie TMZ (150 – 200 mg/m²) ve dnech 1-5 každého 28 denního cyklu, až v 6 cyklech, začínající 4 týdny po ukončení RT. Pacienti v kontrolní větvi dostávali pouze RT. Během RT a souběžné TMZ terapie byla nutná profylaxe pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ byl podáván jako záchranná terapie v následné fázi 161 pacientům z 282 (57 %) ve větvi dostávající pouze RT a 62 pacientům z 277 (22 %) ve větvi dostávající TMZ + RT.

Poměr rizika (HR) pro celkové přežívání byl 1,59 (95 % CI pro HR=1,33 – 1,91) s log-rank $p < 0,0001$ ve prospěch TMZ větve. Odhadnutá pravděpodobnost přežívání 2 roky nebo více (26 % vs 10 %) je vyšší ve větvi RT + TMZ. Přidání souběžně podávaného TMZ k RT následované monoterapií TMZ v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem prokázalo statisticky významné zlepšení v celkovém přežívání (overall survival = OS) ve srovnání s RT samotnou (Graf 1).

ITT populace: Celkové přežívání



Graf 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro celkové přežívání (ITT populace=intent-to-treat population)

Výsledky studie nebyly konzistentní v podskupině pacientů se slabým výkonostním statusem (WHO PS = 2, n = 70), kde celkové přežívání a čas do progresu byly podobné v obou větvích. Zdá se však, že u této skupiny pacientů nejsou přítomna žádná nepřijatelná rizika.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Data o klinické účinnosti u pacientů s multiformním glioblastomem (Karnofského výkonostní status [KPS] ≥ 70), u něhož dochází k progresi nebo recidivě po chirurgickém výkonu a RT, vycházela ze dvou klinických studií s perorálním TMZ. V prvním případě šlo o nekomparativní studii u 138 pacientů (29 % bylo předtím léčeno chemoterapií), ve druhém o randomizovanou studii kontrolovanou léčivou látkou s TMZ vs prokarbazinem u celkem 225 pacientů (67 % z nich bylo předtím léčeno chemoterapií na bázi nitrosourey). V obou studiích bylo primárním hodnotícím kritériem přežívání bez známek progresu (PFS – progression-free survival), hodnocených na základě zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) nebo na základě zhoršení neurologických funkcí. V nekomparativní studii bylo u 19 % pacientů dosaženo 6 měsíční PFS, medián přežívání bez známek progresu byl 2,1 měsíce a medián celkové doby přežívání byl 5,4 měsíce. Objektivní počet terapeutických odpovědí na základě hodnocení MRI dosahoval 8 %.

V randomizované studii kontrolované léčivou látkou bylo šestiměsíční PFS u pacientů léčených TMZ významně vyšší než u těch, kteří dostávali prokarbazin (21 % vs 8 %; chí-kvadrát $p = 0,008$) s mediánem 2,89, respektive 1,88 měsíce (log rank $p = 0,0063$). Medián přežití byl 7,34 měsíce pro TMZ a 5,66 měsíce pro prokarbazin (log rank $p = 0,33$). Po 6 měsících byl podíl přežívajících pacientů v TMZ skupině významně vyšší (60 %) než ve skupině prokarbazinové (44 %; chí-kvadrát $p = 0,019$). U pacientů, kteří byli předtím léčeni chemoterapií, bylo dosaženo kladného efektu u těch, kteří měli KPS ≥ 80 . Údaje o době do zhoršení neurologického statusu, jakož i o době do zhoršení výkonostního statusu (pokles na KPS < 70 nebo pokles nejméně o 30 bodů), hovoří ve prospěch TMZ oproti prokarbazinu. Medián doby do progresu v těchto hodnotících kritériích byl u TMZ o 0,7 - 2,1 měsíce delší než u prokarbazinu (log rank $p < 0,01 - 0,03$).

Recidivující anaplastický astrocytom

V multicentrické prospektivní studii fáze II, v níž byly hodnoceny bezpečnost a účinnost perorálně podávaného TMZ v léčbě pacientů s anaplastickým astrocytomelem při prvním relapsu, bylo zjištěno šestiměsíční PSF u 46 % léčených. Medián PSF činil 5,4 měsíce. Medián celkového přežití činil 14,6 měsíce. Procento odpovědí na léčbu, hodnocené centrálně činilo 35 % (13 % kompletních, 43 % částečných odpovědí) pro populaci intent-to-treat (ITT), n = 162. U 43 pacientů došlo ke stabilizaci

onemocnění. Šestiměsíční přežití bez klinické příhody bylo pro populaci intent-to-treat 44 %, přičemž medián přežití bez klinické příhody činil 4,6 měsíce, což je podobné výsledkům hodnocení přežívání bez známek progresu. Z histologického hlediska byla účinnost obdobná. Objektívni radiologicky prokázaná odpověď na léčbu nebo zachování stavu bez známek progresu velmi dobře korelovaly se zachovanou nebo zlepšenou kvalitou života.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s recidivujícím gliomem mozkového kmene nebo recidivujícím astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Tolerance TMZ byla podobná jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ se spontánně hydrolyzuje při fyziologickém pH primárně na aktivní látku, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC se spontánně hydrolyzuje na 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), známý meziprodukt biosyntézy purinů a nukleových kyselin a na metylhydrazin, o kterém se předpokládá, že je aktivní alkylační látkou. Předpokládá se, že cytotoxicita MTIC je primárně způsobena alkylací DNA zejména na pozicích guaninu O⁶ a N⁷. Expozice MTIC a AIC je ~2,4 %, respektive 23 % v poměru k AUC TMZ. *In vivo* byl $t_{1/2}$ MTIC podobný jako pro TMZ, 1,8 hodin.

Absorpce

Po perorálním podání dospělým pacientům se TMZ rychle absorbuje a vrcholné koncentrace dosahuje již za 20 minut po podání (střední doba je mezi 0,5 a 1,5 hodiny). Po perorálním podání ¹⁴C-značeného TMZ byla průměrná fekální exkrece ¹⁴C v průběhu 7 dnů po podání dávky 0,8 %, což svědčilo o úplné absorpci.

Distribuce

TMZ vykazuje nízkou vazebnou afinitu k proteinům (10 % až 20 %) proto se neočekává, že by interagoval s látkami s vysokou vazebnou afinitou k proteinům.

PET studie u lidí a preklinické údaje ukazují, že TMZ rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou a je přítomný v mozkomíšním moku. Průnik do mozkomíšního moku (CSF) byl potvrzen u jednoho pacienta; expoziční CSF na základě AUC TMZ byla přibližně 30 % plazmatické expoziční, což odpovídá údajům u zvířat.

Eliminace

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 1,8 hodin. Hlavní způsob eliminace ¹⁴C je ledvinami. Po perorálním podání se objevuje přibližně 5 až 10 % dávky v nezměněné podobě v moči v průběhu 24 hodin a zbytek se vylučuje ve formě temozolomidové kyseliny, 5-aminoimidazol-4-karboxamidu (AIC) nebo neidentifikovaných polárních metabolitů. Plazmatické koncentrace vzrůstají v závislosti na velikosti dávky. Plazmatická clearance, distribuční objem a poločas jsou na velikosti dávky nezávislé.

Zvláštní populace

V analýze populační farmakokinetiky TMZ bylo zjištěno, že plazmatická clearance TMZ nezávisí na věku, renální funkci nebo kouření. V oddělené farmakokinetické studii byly plazmatické farmakokinetické profily u pacientů s mírnou až střední jaterní dysfunkcí stejné jako profily u pacientů s normální funkcí jater.

U dětských pacientů byla AUC větší než u dospělých; nicméně maximální tolerovaná dávka (MTD) činila 1 000 mg/m² na jeden cyklus jak u dětí, tak u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a psů byly prováděny studie toxicity s jednotlivým cyklem (5 dnů podávání léku, 23 dnů bez léčby) 3 a 6 cyklů léčby. Primární cíle toxických účinků tvořila kostní dřev, lymforetikulární systém, testes, gastrointestinální ústrojí a při vyšších dávkách, které byly pro 60 % - 100 % testovaných potkanů a psů letální, docházelo k degeneraci retiny. Většina toxických účinků byla reverzibilní, s výjimkou nežádoucích účinků na mužský reprodukční systém a degeneraci retiny. Nicméně vzhledem k tomu, že dávky podmiňující retinální degeneraci se pohybovaly v rozmezí dávek letálních, a v klinických studiích nebyl žádný srovnatelný účinek pozorován, nepřikládá se tomuto nálezu klinická významnost.

TMZ je embryotoxická, teratogenní a genotoxická alkylační látka. TMZ má toxické účinky větší u potkanů a psů než u člověka, a klinická dávka se blíží minimální letální dávce u potkanů a psů. Za citlivé ukazatele toxicity se považují poklesy počtu leukocytů a trombocytů v závislosti na velikosti dávky. Ve studii u potkanů, v níž bylo aplikováno šest cyklů terapie, bylo zjištěno několik druhů novotvarů, včetně karcinomu mléčné žlázy, kožního keratoakanthomu a adenomu bazálních buněk, zatímco ve studiích u psů žádné nádorové ani prenádorové změny pozorovány nebyly. Zdá se, že potkani jsou vůči onkogenním účinkům TMZ mimořádně citliví, neboť první tumory se u nich objevují již po třech měsících od zahájení podávání léku. Jde o dobu krátkou dokonce i pro alkylační látky.

Výsledky aberačních testů s chromosomy Ames/salmonella a lymfocytů z lidské periferní krve prokázaly pozitivní mutagenní reakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

5 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Laktóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ B)

Kyselina vinná

Kyselina stearová

Obal tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Natrium-lauryl-sulfát

Tiskařská čern

Šelak

Propylenglykol

Žlutý oxid železitý (E172)

Hlinitý lak brilantní modře (E133)

20 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Laktóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ B)

Kyselina vinná

Kyselina stearová

Obal tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E171)
Natrium-lauryl-sulfát

Tiskařská čern

Šelak
Propylenglykol
Žlutý oxid železitý (E172)

100 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Laktóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ B)
Kyselina vinná
Kyselina stearová

Obal tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Natrium-lauryl-sulfát

Tiskařská čern

Šelak
Propylenglykol
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)

140 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Laktóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ B)
Kyselina vinná
Kyselina stearová

Obal tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Natrium-lauryl-sulfát

Tiskařská čern

Šelak
Propylenglykol
Oxid titaničitý (E171)
Hlinitý lak brilantní modře (E133)

180 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Laktóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ B)
Kyselina vinná
Kyselina stearová

Obal tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Natrium-lauryl-sulfát

Tiskařská čern
Šelak
Propylenglykol
Červený oxid železitý (E172)

250 mg tvrdé tobolky
Obsah tobolky
Laktóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ B)
Kyselina vinná
Kyselina stearová

Obal tobolky
Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Natrium-lauryl-sulfát

Tiskařská čern
Šelak
Propylenglykol
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al jednodávkovém blistru, skládajícím se z OPA [orientovaný polyamid] / Al / PVC [polyvinylchlorid] vrstvy a odlupovací Al fólie.

Velikost balení: blistry jsou baleny do krabičky obsahující 5 nebo 20 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otevírat. Pokud se tobolka poškodí, zabraňte kontaktu práškového obsahu s pokožkou nebo sliznicí. Pokud se Temozolomide SUN dostane do kontaktu s pokožkou nebo sliznicí, postiženou oblast okamžitě a důkladně umyjte mýdlem a vodou.

Pacienty je nutno poučit, aby tobolky uchovávali mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné polknutí může být pro děti smrtelné.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(/REGISTRAČNÍ ČÍSLA)

5 mg tvrdé tobolky

EU/1/11/697/013 (5 tobolek v blistru)

EU/1/11/697/014 (20 tobolek v blistru)

20 mg tvrdé tobolky

EU/1/11/697/015 (5 tobolek v blistru)

EU/1/11/697/016 (20 tobolek v blistru)

100 mg tvrdé tobolky

EU/1/11/697/017 (5 tobolek v blistru)

EU/1/11/697/018 (20 tobolek v blistru)

140 mg tvrdé tobolky

EU/1/11/697/019 (5 tobolek v blistru)

EU/1/11/697/020 (20 tobolek v blistru)

180 mg tvrdé tobolky

EU/1/11/697/021 (5 tobolek v blistru)

EU/1/11/697/022 (20 tobolek v blistru)

250 mg tvrdé tobolky

EU/1/11/697/023 (5 tobolek v blistru)

EU/1/11/697/024 (20 tobolek v blistru)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 21. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázaný na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM

OBALU (BLISTR)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 5 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg temozolomidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

5x1 tvrdých tobolek
20x1 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné polknutí může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.

Tobolky neotevírejte, nedrťte ani nežvýkejte, polkněte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zamezte kontaktu s pokožkou, očima nebo nosem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/697/013 (5 tvrdých tobolek)
EU/1/11/697/014 (20 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide SUN 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 5 mg tvrdé tobolky
temozolomidum
Perorální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SUN Pharma logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

SLOUPNĚTE ZDE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM

OBALU (BLISTR)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 20 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 20 mg temozolomidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

5x1 tvrdých tobolek
20x1 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné polknutí může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.

Tobolky neotevírejte, nedrťte ani nežvýkejte, polkněte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zamezte kontaktu s pokožkou, očima nebo nosem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/697/015 (5 tvrdých tobolek)
EU/1/11/697/016 (20 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide SUN 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 20 mg tvrdé tobolky
temozolomidum
Perorální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SUN Pharma logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

SLOUPNĚTE ZDE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM

OBALU (BLISTR)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 100 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg temozolomidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

5x1 tvrdých tobolek
20x1 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné polknutí může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.

Tobolky neotevírejte, nedrťte ani nežvýkejte, polkněte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zamezte kontaktu s pokožkou, očima nebo nosem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/697/017 (5 tvrdých tobolek)
EU/1/11/697/018 (20 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide SUN 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 100 mg tvrdé tobolky
temozolomidum
Perorální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SUN Pharma logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

SLOUPNĚTE ZDE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM

OBALU (BLISTR)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 140 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 140 mg temozolomidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

5x1 tvrdých tobolek
20x1 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné polknutí může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.

Tobolky neotevírejte, nedrťte ani nežvýkejte, polkněte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zamezte kontaktu s pokožkou, očima nebo nosem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/697/019 (5 tvrdých tobolek)
EU/1/11/697/020 (20 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide SUN 140 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 140 mg tvrdé tobolky
temozolomidum
Perorální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SUN Pharma logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

SLOUPNĚTE ZDE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM

OBALU (BLISTR)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 180 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 180 mg temozolomidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

5x1 tvrdých tobolek
20x1 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné polknutí může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.

Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nežvýkejte, polkněte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zamezte kontaktu s pokožkou, očima nebo nosem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/697/021 (5 tvrdých tobolek)
EU/1/11/697/022 (20 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide SUN 180 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 180 mg tvrdé tobolky
temozolomidum
Perorální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SUN Pharma logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

SLOUPNĚTE ZDE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM

OBALU (BLISTR)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 250 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 250 mg temozolomidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

5x1 tvrdých tobolek
20x1 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné polknutí může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.

Tobolky neotevírejte, nedrťte ani nežvýkejte, polkněte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zamezte kontaktu s pokožkou, očima nebo nosem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/697/023 (5 tvrdých tobolek)
EU/1/11/697/024 (20 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide SUN 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide SUN 250 mg tvrdé tobolky
temozolomidum
Perorální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SUN Pharma logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

SLOUPNĚTE ZDE

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Temozolomide SUN 5 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 20 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 100 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 140 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 180 mg tvrdé tobolky
Temozolomide SUN 250 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje

- Ponechte si příbalovou informaci. Je možné, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Temozolomide SUN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Temozolomide SUN užívat
3. Jak se přípravek Temozolomide SUN užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Temozolomide SUN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Temozolomide SUN a k čemu se používá

Přípravek Temozolomide SUN obsahuje léčivou látku zvanou temozolomid. Toto léčivo je protinádorová látka.

Temozolomide SUN se používá k léčbě specifických forem mozkových nádorů:

- u dospělých s nově diagnostikovaný multiformní glioblastom. Temozolomide SUN se nejprve používá společně s radioterapií (souběžná fáze léčby) a následně samotný (fáze monoterapie).
- u dětí ve věku 3 let a starších a u dospělých pacientů s maligní gliom, jako je multiformní glioblastom nebo anaplastický astrocytom. Temozolomide SUN se používá u těchto nádorů, pokud se u nich po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Temozolomide SUN užívat

Neužívejte přípravek Temozolomide SUN

- jestliže jste alergický(á) na temozolomid nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste měli alergickou reakci na dakarbazin (protirakovinový lék někdy označovaný jako DTIC). Příznaky alergické reakce zahrnují pocit svědění, dušnost nebo sípání, nebo otok tváře, rtů, jazyka nebo hrdla.
- pokud máte výrazně snížený počet některých krvinek, například počet bílých krvinek nebo počet krevních destiček (tzv. myelosuprese). Tyto krvinky nebo destičky jsou důležité pro

boj s infekcemi a pro správnou srážlivost krve. Váš lékař vám bude před zahájením léčby kontrolovat krev, aby se ujistil, že máte dostatek těchto buněk.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Temozolomide SUN se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou,

- jelikož máte být pečlivě sledován(a), zda se u Vás nevyvíjí závažná forma hrudní infekce vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Pokud jste nově diagnostikovaným pacientem s multiformním glioblastomem, můžete užívat Temozolomide SUN po dobu 42 dnů v kombinaci s radioterapií. V tomto případě vám váš lékař předepíše také lék, který vám pomůže předejít zápalu plic (PCP) tohoto typu.
- pokud jste někdy měl(a) nebo možná nyní máte infekci způsobenou virem hepatitidy B. To proto, že přípravek Temozolomide SUN by mohl způsobit, že se hepatitida B znovu aktivuje, což může být v některých případech smrtelné. Pacienti budou před začátkem léčby svým doktorem pečlivě zkontrolováni na příznaky této infekce.
- jestliže máte nízký počet červených krvinek (anémii), bílých krvinek a krevních destiček, anebo problémy se srážlivostí krve před zahájením léčby, anebo pokud takové stavy vzniknou v průběhu léčby. Během léčby vám budou často vyšetřovat krev pro kontrolu vedlejších účinků léčivého přípravku Temozolomide SUN na vaše krvinky. Váš lékař možná bude muset dávku snížit, přerušit, ukončit nebo změnit léčbu. Je možné, že budete potřebovat i jinou léčbu. V některých případech může být nutné léčbu přípravkem Temozolomide SUN ukončit.
- můžete mít malé riziko jiných změn krvinek, včetně leukémie
- pokud máte nevolnost (pocit těžkosti na žaludku) a /nebo zvracíte, což jsou velmi časté vedlejší účinky přípravku Temozolomide SUN (viz bod 4), lékař vám může předepsat lék (antiemetikum), který vám pomůže předejít zvracení. Pokud zvracíte často před léčbou anebo v průběhu léčby, požádejte svého lékaře o určení nejvhodnější doby pro užívání přípravku Temozolomide SUN, dokud nebude zvracení pod kontrolou. Pokud zvracíte po užití dávky léku, v tentýž den už druhou dávku neužívejte.
- když se u vás objeví horečka nebo příznaky infekce, okamžitě kontaktujte svého lékaře
- jste-li starší 70 let, můžete být náchylnější na infekce, pohmožděniný nebo krvácení.
- máte-li potíže s játry nebo ledvinami, může být nutné vaši dávku přípravku Temozolomide SUN upravit.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 3 let věku, jelikož nebyl u této skupiny hodnocen.

O pacientech ve věku 3 let a starších, kteří užívali přípravek Temozolomide SUN, jsou k dispozici omezené údaje.

Další léčivé přípravky a Temozolomide SUN

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Je to proto, že přípravkem Temozolomide SUN nesmíte být během těhotenství léčena, pokud to přímo nedoporučí Váš lékař.

Pacientky, které mohou v průběhu užívání přípravku Temodal otěhotnět, musí po dobu léčby a nejméně 6 měsíců po ukočení léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení je nutné po dobu léčby přípravkem Temozolomide SUN přerušit.

Mužská plodnost

Temozolomide SUN může způsobit trvalou neplodnost. Muži mají během léčby a nejméně po dobu 3 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci, aby nepočali dítě. Doporučuje se, aby se před léčbou informovali o možnosti konzervace spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Temozolomide SUN může vyvolat pocit únavy nebo ospalosti. V takovém případě neříd'te dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje nebo jízdní kolo, dokud nezjistíte, jak na Vás tento přípravek působí (viz bod 4).

Temozolomide SUN obsahuje laktózu

Temozolomide SUN obsahuje laktózu (druh cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se Temozolomide SUN užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování a délka léčby

Váš lékař rozhodne o vaší správné dávce léčivého přípravku Temozolomide SUN. Bude vycházet z vaší velikosti (výška a hmotnost), skutečnosti, zda máte opakující se nádor nebo jste v minulosti podstoupili chemoterapii.

Může vám předepsat i další léky (antiemetika), které budete užívat před a/nebo po užití přípravku Temozolomide SUN pro zabránění nevolnosti a zvracení anebo jejich léčbu.

Pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem.

Pokud jste nově diagnostikovaný pacient, léčba bude probíhat ve dvou fázích:

- nejprve léčba společně s radioterapií (souběžná fáze)
- následovaná léčbou samotným přípravkem Temozolomide SUN (fáze monoterapie).

Během souběžné fáze váš lékař začne s přípravkem Temozolomide SUN v dávce 75 mg/m² (obvyklá dávka). Tuto dávku budete užívat každý den po dobu 42 až 49 dní v kombinaci s radioterapií. Dávka přípravku Temozolomide SUN se může posunout nebo zastavit, v závislosti na počtu vašich krvinek a na tom, jak lék během souběžné fáze snášíte.

Po dokončení radioterapie přerušíte léčbu na 4 týdny. To poskytne vašemu tělu příležitost ke zregenerování.

Poté začnete s fází monoterapie.

Během fáze monoterapie může být dávka a způsob užívání přípravku Temozolomide SUN odlišné.

Váš lékař rozhodne o vaší přesné dávce. Můžete podstoupit až 6 léčebných období (cyklů). Každé trvá 28 dní. První dávka bude 150 mg/m². Vaši novou dávku přípravku Temozolomide SUN budete užívat jednou denně po dobu prvních 5 dnů („dny léčby“) každého cyklu. Poté budete mít 23 dnů bez přípravku Temozolomide SUN. V součtu to dává 28denní léčebný cyklus.

Po 28. dnu začíná další cyklus. Temozolomide SUN budete opět užívat jednou denně po dobu 5 dnů, po kterých bude následovat 23 dnů bez přípravku Temozolomide SUN. Dávka přípravku Temozolomide SUN se může upravit, posunout nebo zastavit, v závislosti na počtu vašich krvinek a na tom, jak lék během každého léčebného cyklu snášíte.

Pacienti s nádorem, který se vrátil nebo zhoršil (maligní gliom, jako je multifornní glioblastom nebo anaplastický astrocytom), kteří užívají pouze přípravek Temozolomide SUN

Léčebný cyklus s přípravkem Temozolomide SUN trvá 28 dní.

Temozolomide SUN budete užívat jednou denně po dobu prvních 5 dnů. Tato denní dávka závisí na tom, zda jste již dříve podstupovali chemoterapii či nikoliv.

Pokud jste se dříve chemoterapií neléčili, vaše první dávka přípravku Temozolomide SUN bude 200 mg/m² jednou denně po dobu prvních 5 dnů. Pokud jste se dříve chemoterapií léčili, vaše první dávka přípravku Temozolomide SUN bude 150 mg/m² jednou denně po dobu prvních 5 dnů. Poté budete mít 23 dnů bez přípravku Temozolomide SUN. V součtu to dává 28denní léčebný cyklus.

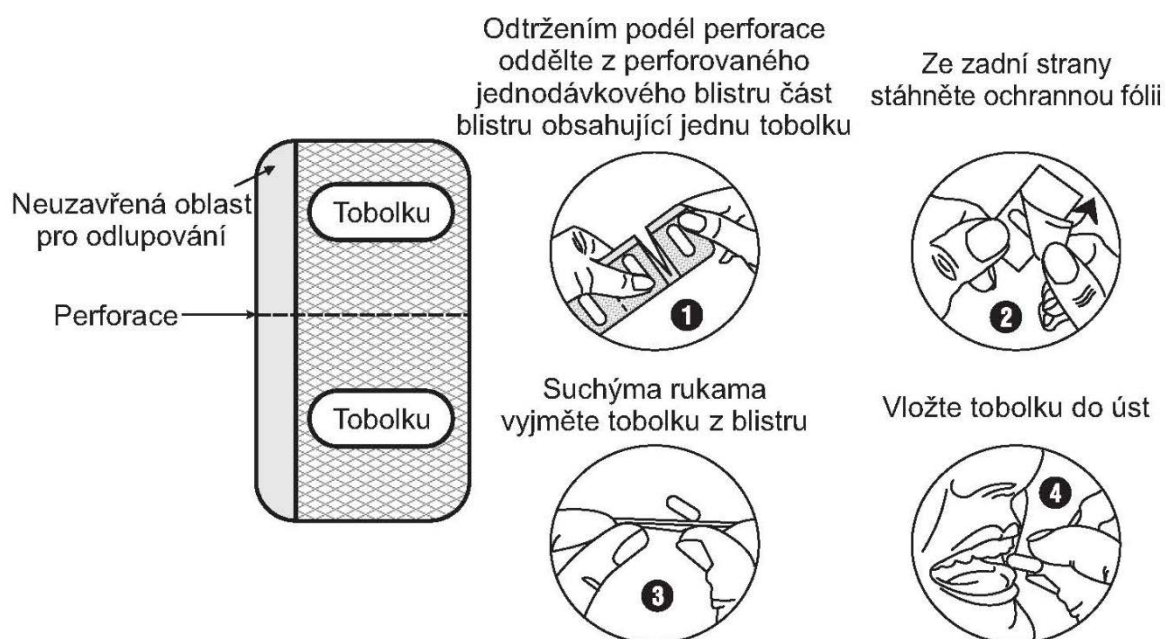
Po 28. dnu začíná další cyklus. Temozolomide SUN budete opět užívat jednou denně po dobu 5 dnů, po kterých bude následovat 23 dnů bez přípravku Temozolomide SUN.

Před každým novým léčebným cyklem vám bude Vaše krev vyšetřovat, aby se zjistilo, zda není zapotřebí dávku přípravku Temozolomide SUN upravena. Podle výsledků vašich krevních testů vám váš lékař může vaši dávku pro následující cyklus upravit.

Jak se přípravek Temozolomide SUN užívá

Předepsanou dávku přípravku Temozolomide SUN užívejte jednou denně, nejlépe každý den ve stejnou dobu.

Tobolky užívejte na lačný žaludek, například nejméně jednu hodinu před plánovanou snídaní. Tobolku(y) polkněte celou a zapijte ji sklenicí vody. Tobolky neotvírejte, nedrťte nebo nekousejte. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu prášku s kůží, očima nebo nosem. Pokud se vám omylem nějaký dostane do očí nebo nosu, opláchněte oblast vodou.



Podle předepsané dávky možná budete muset užívat více než jednu tobolku najednou. Možná budete muset užívat různé síly přípravku pro sestavení dávky. Pro každou sílu je značení na tobolce jiné (viz tabulka níže).

| Síla | Potisk |
|--|--------------|
| Temozolomide SUN 5 mg tvrdé tobolky | 890 a 5 mg |
| Temozolomide SUN 20 mg tvrdé tobolky | 891 a 20 mg |
| Temozolomide SUN 100 mg tvrdé tobolky | 892 a 100 mg |
| Temozolomide SUN 140 mg tvrdé tobolky | 929 a 140 mg |
| Temozolomide SUN 180 mg tvrdé tobolky | 930 a 180 mg |
| Temozolomide SUN 250 mg tvrdé tobolky | 893 a 250 mg |

Měli byste se přesvědčit, že plně rozumíte a pamatujete si následující:

- počet tobolek, které máte užít každý den léčby. Požádejte svého lékaře nebo lékárníka, aby vám to napsal (včetně značení na tobolece)
- které dny jsou vašimi dny léčby.

Pokaždé, když začínáte nový cyklus, ověřte si u svého lékaře svou dávku, protože se může od předcházejícího cyklu lišit.

Temozolomide SUN vždy užívejte tak, jak vám řekl váš lékař. Je velmi důležité, abyste si to ověřili u svého lékaře nebo lékárníka. Chyby ve způsobu užívání vašeho léku mohou zanechat vážné následky na vašem zdraví.

Pokud jste užil(a) více přípravku Temozolomide SUN než jste měl(a)

Pokud jste nedopatřením užili více tobolek přípravku Temozolomide SUN než vám bylo řečeno, okamžitě vyhledejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Temozolomide SUN

Užijte opomenutou dávku co nejdříve během téhož dne. Pokud od plánovaného termínu užití uplynul již celý den, kontaktujte svého lékaře. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, pokud vám to nenařídí váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud se u vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků:

- vážná alergická (přecitlivělá) reakce (vyrážka, sípání nebo jiné dýchací obtíže)
- nekontrolované krvácení
- záchvaty (křeče)
- horečka
- zimnice
- silná bolest hlavy, která neustupuje.

Léčba přípravkem Temozolomide SUN může způsobit úbytek určitých druhů krvinek. To může způsobit zvýšení tvorby pohmožděnin nebo krvácení, anémii (nedostatek červených krvinek), horečku a sníženou odolnost vůči infekcím. Snížení počtu krvinek je obvykle krátkodobé. V některých případech může trvat déle a může vést k velmi závažné formě anémie (aplastická anémie). Váš lékař bude pravidelně sledovat vaši krev, aby odhalil jakékoli změny a rozhodne, zda je zapotřebí nějaká zvláštní léčba. V některých případech vaši dávku přípravku Temozolomide SUN sníží nebo léčbu ukončí.

Níže je uveden seznam dalších hlášených nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- ztráta chuti k jídlu, obtížné vyjadřování, bolest hlavy
- zvracení, nevolnost, průjem, zácpa
- vyrážka, vypadávání vlasů
- vyčerpanost

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- infekce, infekce v ústech, infekce rány
- snížení počtu krevních buněk (neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie)

- alergická reakce
- zvýšení hladiny cukru v krvi
- zapomětlivost, deprese, úzkost, zmatenost, neschopnost usnout nebo spát
- potíže s koordinací a rovnováhou
- problémy se soustředěním, změna duševního stavu nebo bdělosti, zapomětlivost
- závrať, poruchy vnímání, mravenčení, třes, neobvyklá chuť
- částečná ztráta zraku, halucinace, dvojité vidění, suché oči nebo bolest očí
- hluchota, zvonění v uších, bolest ucha
- krevní sraženina v plíci nebo nohách, vysoký krevní tlak
- pneumonie, dušnost, bronchitida, kašel, zánět dutin
- bolest žaludku nebo břicha, podrážděný žaludek/pálení žáhy, potíže s polykáním
- suchá kůže, svědění
- poškození svalu, svalová slabost, bolest a pobolívání svalu
- bolestivé klouby, bolesti zad
- časté močení, potíže s udržením moči
- horečka, příznaky podobné chřipce, bolest, pocit nepohody, nachlazení nebo chřipka
- zadržování tekutin, otok nohou
- zvýšení hladin jaterních enzymů
- snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
- poškození ozářením

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- infekce mozku (herpetická meningoencefalitida) včetně fatálních případů
- nové nebo reaktivované infekce cytomegalovirem
- reaktivovaný virus infekce hepatitidy B
- sekundární rakovina včetně leukemie
- snížení počtu krevních buněk (pancytopenie, anemie, leukopenie)
- červené skvrny pod kůží
- diabetes insipidus (příznaky zahrnují nadměrné močení a pocit žízně), nízká hladina draslíku v krvi
- změny nálad, halucinace
- částečné ochrnutí, změna čichu
- potíže se sluchem, zánět středního ucha
- palpitace (cítíte bušení srdce), návaly
- vzedmutý žaludek, potíže s kontrolou vyprazdňování střev, hemoroidy, sucho v ústech
- hepatitida a poškození jater (včetně fatálních selhání jater), cholestáza, zvýšení hladin bilirubinu
- puchýřky na těle nebo v ústech, odlupování kůže, kožní výsev, bolestivé zčervenání kůže, silná vyrážka s otokem kůže (včetně dlaní a chodidel)
- zvýšená citlivost na sluneční záření, urtikárie (kopřivka), zvýšené pocení, změna barvy kůže
- potíže vymočít se
- poševní krvácení, podráždění pochvy, vynechání menstruace nebo silná menstruační krvácení, bolest prsou, sexuální impotence
- třesavka, otok obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Temozolomide SUN uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Pokud zpozorujete jakoukoli změnu vzhledu tobolek, informujte svého lékárníka.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Temozolomide SUN obsahuje

- Léčivou látkou je temozolomidum.
Temozolomide SUN 5 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN 20 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 20 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN 100 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN 140 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 140 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN 180 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 180 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN 250 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 250 mg temozolomidu.
- Pomocnými látkami jsou:
obsah tobolky: laktóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ B), kyselina vinná, kyselina stearová (viz bod 2 "Temozolomide SUN obsahuje laktózu").
obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), natrium-lauryl-sulfát
tiskařská čern:
Temozolomide SUN 5 mg tvrdé tobolky: šelak, propylenglykol, žlutý oxid železitý (E172), hlinitý lak brilantní modře (E133).
Temozolomide SUN 20 mg tvrdé tobolky: šelak, propylenglykol, žlutý oxid železitý (E172).
Temozolomide SUN 100 mg tvrdé tobolky: šelak, propylenglykol, červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171).
Temozolomide SUN 140 mg tvrdé tobolky: šelak, propylenglykol, oxid titaničitý (E171), hlinitý lak brilantní modře (E133).
Temozolomide SUN 180 mg tvrdé tobolky: šelak, propylenglykol, červený oxid železitý (E172).
Temozolomide SUN 250 mg tvrdé tobolky: šelak, propylenglykol, černý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Temozolomide SUN vypadá a co obsahuje toto balení

5 mg tvrdé tobolky

Temozolomide SUN 5 mg tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné zeleným inkoustem. Na víčku je vytištěno '890', na těle je potisk '5 mg' a dva pruhy.

20 mg tvrdé tobolky

Temozolomide SUN 20 mg tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné žlutým inkoustem. Na víčku je vytištěno '891', na těle je potisk '20 mg' a dva pruhy.

100 mg tvrdé tobolky

Temozolomide SUN 100 mg tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné růžovým inkoustem. Na víčku je vytištěno '892', na těle je potisk '100 mg' a dva pruhy.

140 mg tvrdé tobolky

Temozolomide SUN 140 mg tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné modrým inkoustem. Na víčku je vytištěno '929', na těle je potisk '140 mg' a dva pruhy.

180 mg tvrdé tobolky

Temozolomide SUN 180 mg tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné červeným inkoustem. Na víčku je vytištěno '930', na těle je potisk '180 mg' a dva pruhy.

250 mg tvrdé tobolky

Temozolomide SUN 250 mg tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným víčkem a tělem, potištěné černým inkoustem. Na víčku je vytištěno '893', na těle je potisk '250 mg' a dva pruhy.

Tvrdé tobolky jsou dodávány v blistru obsahujícím 5 tobolek. Dvacetitobolkové balení obsahuje 4 blistry po 5 tobolekách v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Ηrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judeţul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.