

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tasmar 100 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg tolkaponu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 7,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o barwie bladożółtej do jasnożółtej, sześciokątne, dwuwypukłe, z napisem „TASMAR” i „100” na jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Tasmar jest przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę u pacjentów odpowiadających na leczenie lewodopą, z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona i towarzyszącymi fluktuacjami ruchowymi, w przypadkach braku reakcji lub nietolerancji innych inhibitorów katechol O-metylotransferazy COMT (patrz punkt 5.1). Ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby, mogącego prowadzić do zgonu chorego, Tasmar nie powinien być lekiem wspomagającym pierwszego wyboru stosowanym w terapii skojarzonej z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę (patrz punkt 4.4 oraz 4.8).

Ze względu na to fakt, że Tasmar powinien być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę, informacje dotyczące stosowania wymienionych leków odnoszą się także do ich jednoczesnego stosowania z produktem Tasmar.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt Tasmar nie jest zalecany do stosowania przez dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma istotnych wskazań do stosowania przez dzieci i młodzież.

#### *Chorzy w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania produktu Tasmar u chorych w podeszłym wieku.

#### *Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3)*

Produkt Tasmar jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby lub ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w surowicy.

#### *Chorzy z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2)*

U chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 ml/min lub większy), nie zaleca się zmiany dawkowania produktu Tasmar.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30ml/min.) powinni być leczeni z ostrożnością. Nie ma dostępnych informacji dotyczących tolerancji tolkaponu (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Terapia produktem Tasmar powinna być prowadzona wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanych postaci choroby Parkinsona.

Produkt leczniczy Tamar podaje się doustnie, trzy razy na dobę.

Produkt leczniczy Tasmar może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Tabletki produktu leczniczego Tasmar są powlekane i należy je połykać w całości ze względu na gorzki smak tolkaponu.

Tasmar może być stosowany w skojarzeniu ze wszystkimi farmakologicznymi produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę (patrz także punkt 4.5).

Pierwsza dawka produktu Tasmar przyjmowana danego dnia powinna być podawana razem z pierwszą dawką produktu zawierającego lewodopę, kolejne dawki powinny być podawane około 6 i 12 godzinach później. Produkt leczniczy Tasmar może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Tasmar wynosi 100 mg trzy razy na dobę, zawsze w skojarzeniu z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę. Jedynie w wyjątkowych przypadkach, kiedy oczekiwane zwiększenie korzyści klinicznych uzasadnia podjęcie ryzyka uszkodzenia wątroby, dawka leku może być zwiększona do 200 mg trzy razy na dobę (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). Jeśli nie zaobserwowano istotnej klinicznie poprawy w ciągu trzech tygodni od momentu rozpoczęcia terapii (niezależnie od dawki), podawanie produktu Tasmar należy przerwać. Maksymalna dawka lecznicza produktu Tasmar 200 mg trzy razy na dobę nie powinna być przekraczana ze względu na brak danych wskazujących na większą skuteczność terapii większymi dawkami.

Czynność wątroby powinna być oceniona przed rozpoczęciem leczenia produktem Tasmar, a następnie monitorowana co 2 tygodnie w ciągu pierwszego roku terapii, co 4 tygodnie w ciągu kolejnych 6 miesięcy, a potem co 8 tygodni. W przypadku zwiększenia dawki leku do 200 mg trzy razy na dobę, monitorowania aktywności enzymów wątrobowych należy dokonać przed zwiększeniem dawki, a następnie powtórzyć według schematu przedstawionego powyżej (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). Leczenie produktem Tasmar należy także przerwać w przypadku stwierdzenia zwiększenia aktywności AIAT (aminotransferazy alaninowej) i/lub AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) powyżej górnej granicy normy lub pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na rozpoczynającą się niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

### Dostosowanie dawkowania lewodopy w czasie leczenia produktem Tasmar:

Ze względu na fakt, że Tasmar zmniejsza rozkład lewodopy w organizmie, po rozpoczęciu terapii produktem Tasmar mogą wystąpić działania niepożądane wynikające ze zwiększenia stężenia lewodopy. U ponad 70% chorych uczestniczących w badaniach klinicznych, przyjmujących dawkę lewodopy > 600 mg na dobę, lub u pacjentów ze stwierdzanymi przed leczeniem dyskinezami o umiarkowanym lub dużym nasileniu, konieczne było zmniejszenie dobowej dawki lewodopy.

U chorych wymagających zmniejszenia dawki dobowej lewodopy, dawkę tę zmniejszono o około 30%. Wszystkich chorych rozpoczynających leczenie produktem Tasmar należy poinformować o objawach występujących po zbyt dużych dawkach lewodopy oraz udzielić im wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ich wystąpienia.

### Dostosowanie dawkowania lewodopy w przypadku przerwania leczenia produktem Tasmar:

Poniższe propozycje są oparte na rozważaniach właściwości farmakologicznych i nie zostały one ocenione w badaniach klinicznych. W przypadku przerwania leczenia produktem Tasmar z powodu występowania objawów niepożądanych związanych ze zbyt dużymi dawkami lewodopy, nie należy zmniejszać dawki lewodopy. U chorych, u których przyczyna przerwania leczenia produktem Tasmar jest inna niż objawy związane ze zbyt dużymi dawkami lewodopy, może zaistnieć konieczność zwiększenia dawki lewodopy do poziomu równego lub większego niż przed rozpoczęciem terapii produktem Tasmar, szczególnie u osób, u których po rozpoczęciu leczenia produktem Tasmar istotnie

zmniejszono dawkę lewodopy. We wszystkich przypadkach, pacjenci powinni być monitorowani oraz poinformowani o objawach występujących po przyjęciu za małych dawek lewodopy, a także należy im udzielić wskazówek co należy robić w razie ich wystąpienia. Dostosowanie dawki lewodopy jest najczęściej konieczne w ciągu 1-2 dni od przerwania podawania produktu Tasmar.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tolkapon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Objawy choroby wątroby lub zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w surowicy;
- Ciężka dyskineza;
- Wywiad świadczący o przebytych złośliwym zespole neuroleptycznym NMS (*Neuroleptic Malignant Syndrome*) i (lub) rhabdmiolizie, niezwiązanej z urazem, lub hipertermii;
- Guz chromochłonny rdzenia nadnerczy;
- Leczenie nioselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu zapewnienia właściwej oceny korzyści i ryzyka, terapia produktem Tasmar powinna być rozpoczynana wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanych postaci choroby Parkinsona. Produktu Tasmar nie należy przepisywać bez szczegółowego omówienia z pacjentem ryzyka wiążącego się ze stosowaniem tego leku.

Podawanie produktu Tasmar należy przerwać, jeżeli w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia jego stosowania bez względu na zastosowaną dawkę nie stwierdzi się istotnej poprawy klinicznej.

##### Uszkodzenie wątroby:

Ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby, będącego powikłaniem rzadkim, jednak mogącym prowadzić do zgonu, stosowanie produktu Tasmar jest wskazane tylko u chorych odpowiadających na leczenie lewodopą z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona i towarzyszącymi fluktuacjami ruchowymi w przypadkach braku reakcji lub nietolerancji innych inhibitorów COMT. Okresowa kontrola aktywności enzymów wątrobowych nie pozwala na przewidzenie wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby. Jednak uważa się, że wczesne wykrycie polekowego uszkodzenia wątroby oraz natychmiastowe przerwanie stosowania podejrzanego leku zwiększa prawdopodobieństwo wyzdrowienia. Do uszkodzenia wątroby dochodzi najczęściej między 1. a 6. miesiącem od rozpoczęcia leczenia produktem Tasmar. Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach zapalenia wątroby o późnym początku występującego po ok. 18 miesiącach leczenia. Należy zwrócić uwagę, że kobiety są obciążone większym ryzykiem uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia: w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników testów oceniających czynność wątroby lub objawów zaburzenia czynności wątroby, nie powinno się przepisywać produktu Tasmar. W razie podjęcia decyzji o przepisaniu produktu Tasmar, należy poinformować pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza.

Podczas leczenia: czynność wątroby powinna być monitorowana co 2 tygodnie w ciągu pierwszego roku terapii, co 4 tygodnie w ciągu kolejnych 6 miesięcy, a potem co 8 tygodni. W przypadku zwiększenia dawki leku do 200 mg trzy razy na dobę, oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych należy dokonać przed zwiększeniem dawki, a następnie powtórzyć według schematu przedstawionego powyżej. Leczenie należy natychmiast przerwać, gdy stwierdza się zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT powyżej górnej granicy normy lub pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na rozpoczynającą się niewydolność wątroby (utrzymujące się nudności, zmęczenie, senność, brak apetytu, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd skóry oraz tkliwość w prawym podżebrzu).

Po przerwaniu leczenia: u chorych, u których przerwano podawanie produktu Tasmar z powodu objawów ostrego uszkodzenia wątroby, istnieje zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby w razie ponownego zastosowania leku. Z tego powodu, w tej grupie pacjentów nie zaleca się ponownego rozpoczynania terapii produktem Tasmar.

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS):

U pacjentów z chorobą Parkinsona, zespół NMS występował częściej w przypadkach przerywania lub zaprzestania podawania leków nasilających działanie dopaminy, dlatego jeżeli objawy zespołu NMS wystąpią po odstawieniu produktu Tasmar, lekarz powinien rozważyć zwiększenie dawki lewodopy u pacjenta (patrz punkt 4.2).

Pojedyncze przypadki wskazujące na NMS były związane z terapią produktem Tasmar. Objawy miały zwykle początek w czasie terapii produktem Tasmar lub wkrótce po przerwaniu terapii. Objawami NMS są: zaburzenia motoryczne (sztywność, mioklonie i drżenie), zmiany psychiczne (pobudzenie, splątanie, stupor i śpiączka), podwyższenie temperatury ciała, zaburzenia ze strony układu wegetatywnego (chwijne ciśnienie tętnicze, tachykardia) oraz zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CPK) w surowicy, które może być następstwem miolizy. Należy rozważyć postawienie diagnozy NMS, nawet jeśli występują nie wszystkie wymienione objawy. Po postawieniu takiej diagnozy trzeba natychmiast przerwać terapię produktem Tasmar u pacjenta oraz poddać go wnikliwej obserwacji.

Przed rozpoczęciem leczenia: aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia NMS, nie powinno się zalecać stosowania produktu Tasmar pacjentom z ciężką dyskinezą lub z występowaniem zespołu NMS w wywiadzie, włączając rabdmiolizę lub hipertermię (patrz punkt 4.3). Szczególnie zagrożeni wystąpieniem zespołu NMS są chorzy otrzymujący wiele leków wpływających na różne szlaki w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (np. leki przeciwdepresyjne, antycholinergiczne, neuroleptyki).

Zaburzenia kontroli impulsu: Pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsu. Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi, takimi jak Tasmar, w skojarzeniu z lewodopą mogą pojawić się zmiany zachowania będące wyrazem zaburzeń kontroli impulsu w postaci zmian zachowania, w tym patologiczny hazard, zwiększenie popędu płciowego, hiperseksualizm, kompulsywne wydawanie pieniędzy i kompulsywne robienie zakupów, napady objadania się i jedzenie kompulsywne. Jeśli wystąpią takie objawy, zaleca się modyfikację leczenia.

Dyskineza, nudności i inne działania niepożądane występujące podczas stosowania lewodopy: u chorych może dojść do nasilenia się działań niepożądanych wynikających ze stosowania lewodopy. W tych przypadkach, zmniejszenie dawki lewodopy może przyczynić się do złagodzenia występujących objawów niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Biegunka: w badaniach klinicznych biegunka występowała u 16% i 18% pacjentów otrzymujących Tasmar, odpowiednio w dawce 100 mg i 200 mg trzy razy na dobę w porównaniu do 8% pacjentów otrzymujących placebo. Biegunka związana z podawaniem produktu Tasmar rozpoczynała się zazwyczaj po upływie 2 do 4 miesięcy od początku leczenia. Występowanie biegunki było przyczyną przerwania leczenia u 5% i 6% chorych otrzymujących Tasmar, odpowiednio w dawce 100 mg i 200 mg trzy razy na dobę w porównaniu do 1% pacjentów otrzymujących placebo.

Interakcje benzerazydu: ze względu na interakcje dużych dawek benzerazydu z tolkaponem (prowadzące do zwiększenia stężenia benzerazydu), do momentu uzyskania większe go doświadczenia w tym zakresie, lekarz prowadzący terapię powinien obserwować chorego czy nie występują u niego zależne od dawki działania niepożądane (patrz także punkt 4.5).

Inhibitory MAO-A: Tasmar nie powinien być stosowany w skojarzeniu z nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) (np. fenelezyną i tranylecyprominą). Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO-A i MAO-B odpowiada nieselektywnemu zahamowaniu MAO, z tego powodu leki te nie powinny być podawane w skojarzeniu z produktem Tasmar i lekami zawierającymi

lewodopę (patrz także punkt 4.5). Nie powinno się stosować większych niż zalecane dawek selektywnych inhibitorów MAO-B (np. selegilina 10 mg/dobę) w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Tasmar.

Warfaryna: Ze względu na ograniczone dane kliniczne związane z równoczesnym stosowaniem warfaryny i tolkaponu należy monitorować parametry krzepnięcia w trakcie jednoczesnego stosowania tych leków.

Specjalne grupy chorych: Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Brak danych dotyczących tolerancji tolkaponu w tej grupie chorych (patrz punkt 5.2).

Nietolerancja laktozy: produkt Tasmar zawiera laktozę. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkt leczniczy Tasmar jako inhibitor COMT zwiększa biodostępność podawanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększonej stymulacji dopaminergicznej może dojść do niepożądanych działań obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT o charakterze dopaminergicznym. Większość z nich to nasilenie dyskinez, nudności, wymioty, ból brzucha, omdlenia, zaburzenia ortostatyczne, zaparcia, zaburzenia snu, senność, omamy.

Stosowanie lewodopy jest związane z bezsennością i epizodami nagłego zapadnięcia w sen. Bardzo rzadko obserwowano nagłe zapadnięcie w sen w czasie dziennych aktywności, w niektórych przypadkach bez ostrzeżenia lub objawów poprzedzających. Należy o tym poinformować pacjenta i doradzić szczególną ostrożność w czasie kierowania pojazdem lub obsługi maszyn (patrz punkt 4.7). Ponadto należy również rozważyć możliwość zmniejszenia dawki lewodopy lub całkowitego zaprzestania terapii produktem Tasmar.

Katecholaminy i inne leki metabolizowane przez katecholo-O-metylotransferazę (COMT): tolkapon może wpływać na właściwości farmakokinetyczne leków metabolizowanych przez COMT. Nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę karbidopy - substratu COMT. Obserwowano interakcję z benzerazydem, mogącą prowadzić do zwiększenia stężenia benzerazydu oraz jego czynnego metabolitu. Nasilenie tego działania było zależne od dawki benzerazydu. Stężenia benzerazydu w osoczu, obserwowane po jednoczesnym podaniu: tolkaponu i 25 mg benzerazydu z lewodopą, utrzymywały się w zakresie stężeń obserwowanych podczas stosowania samego benzerazydu z lewodopą. Jednak po jednoczesnym podaniu tolkaponu i 50 mg benzerazydu z lewodopą stężenie benzerazydu w osoczu może przekroczyć zakres stężeń obserwowany zazwyczaj podczas stosowania samego benzerazydu z lewodopą. Nie oceniano wpływu tolkaponu na farmakokinetykę innych leków metabolizowanych za pośrednictwem COMT, takich jak:  $\alpha$ -metyldopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina i izoprenalina. W przypadku jednoczesnego stosowania wymienionych leków z produktem Tasmar, lekarz powinien obserwować chorego, czy nie występują u niego niepożądane działania związane z możliwością zwiększenia stężenia tych leków w surowicy.

Wpływ tolkaponu na metabolizm innych leków: ze względu na stwierdzone *in vitro* powinowactwo do cytochromu CYP2C9, tolkapon może wpływać na działanie leków metabolizowanych tym szlakiem, takich jak tolbutamid i warfaryna. W badaniu interakcji, tolkapon nie powodował zmian farmakokinetyki tolbutamidu. Z tego powodu, wystąpienie istotnych klinicznie interakcji dotyczących cytochromu CYP2C9 wydaje się mało prawdopodobne.

Ze względu na niewielką liczbę danych klinicznych dotyczących skojarzonego stosowania tolkaponu i warfaryny, w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów zaleca się monitorowanie parametrów krzepnięcia.

Leki zwiększające stężenie katecholamin: ze względu na wpływ tolkaponu na metabolizm katecholamin, teoretycznie możliwe są jego interakcje z innymi lekami wpływającymi na stężenie katecholamin.

Podczas skojarzonego stosowania produktu Tasmar z lekami zawierającymi lewodopę/karbidopę oraz z dezypraminą, nie obserwowano istotnych zmian ciśnienia tętniczego, tętna i stężenia dezypraminy w osoczu. Ogólna częstość niepożądanych działań zwiększyła się w niewielkim stopniu. Występujące działania niepożądane były możliwe do przewidzenia w oparciu o znajomość niepożądanych działań każdego z trzech stosowanych leków. Podczas stosowania silnych inhibitorów wychwyty noradrenaliny, takich jak: dezypramina, maprotylina lub wenlafaksyna u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych produktem Tasmar i lekami zawierającymi lewodopę, zaleca się zachowanie ostrożności.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u chorych otrzymujących produkt Tasmar/ leki zawierające lewodopę, obserwowano podobny profil działań niepożądanych, niezależnie od tego, czy pacjenci ci otrzymywali jednocześnie selegilinę (inhibitor MAO-B), czy jej nie otrzymywali.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania tolkaponu u kobiet w ciąży. Z tego powodu, produkt Tasmar powinien być stosowany w czasie ciąży jedynie w przypadkach, gdy potencjalne korzyści z jego podawania usprawiedliwiają ryzyko dla płodu.

##### Karmienie piersią

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że tolkapon jest wydzielany do mleka matki.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa podawania tolkaponu niemowlętom, z tego powodu kobiety otrzymujące Tasmar nie powinny karmić piersią.

##### Płodność

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach obserwowano toksyczne działanie tolkaponu na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu stosowania produktu Tasmar na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Nie ma danych pochodzących z badań klinicznych wskazujących na niekorzystny wpływ stosowania produktu Tasmar na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy jednak poinformować o ograniczeniach dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, wynikających z występujących u nich objawów choroby Parkinsona.

Tasmar jako inhibitor COMT zwiększa biodostępność podawanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększonej dopaminergicznej stymulacji może dojść do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT o charakterze dopaminergicznym. Pacjenci leczeni lewodopą, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zapadnięcia w sen muszą zostać poinformowani o konieczności zaniechania kierowania pojazdami lub podejmowania aktywności wymagających szczególnej uwagi ze względu na możliwość zagrożenia dla nich samych lub innych osób ciężkim zranieniem lub śmiercią (np. podczas obsługi maszyn) - do momentu ustąpienia tych powtarzających się epizodów i senności (patrz także punkt 4.4)

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Tasmar, występujące częściej niż u chorych otrzymujących placebo wymieniono w tabeli zamieszczonej poniżej. Wiadomo, że produkt Tasmar, jako inhibitor COMT, zwiększa biodostępność stosowanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększona stymulacja dopaminergiczna może prowadzić do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nasilenia dyskinez, nudności, wymioty, ból brzucha, zasłabnięcia, zaburzenia ortostatyczne, zaparcie, zaburzenia snu, senność, omamy.

Jedynym działaniem niepożądanym, będącym częstą przyczyną przerwania leczenia produktem Tasmar w badaniach klinicznych, była biegunka (patrz także punkt 4.4).

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Doświadczenia dotyczące stosowania produktu Tasmar w kontrolowanych placebo, randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona przedstawiono w tabeli poniżej, w której wymieniono obserwowane działania niepożądane i ich potencjalny związek ze stosowaniem produktu Tasmar.

Zestawienie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem produktu Tasmar z uwzględnieniem częstości ich występowania w kontrolowanych placebo badaniach III fazy:

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Zaburzenia snu
		Intensywne marzenia senne
		Senność
		Splątanie
		Omamy
	Rzadko	Zaburzenia kontroli impulsów * (zwiększone libido, hiperseksualność, uzależnienie od hazardu, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4))
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Dyskineza
		Dystonia
		Bóle głowy
		Zawroty głowy
		Senność
		Zaburzenia ortostatyczne
	Często	Hipokineza
		Omdlenia



Klasyfikacja układów narządowych	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Rzadko	<u>Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4)</u>
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
		Biegunka
	Często	Wymioty
		Zaparcia
		Suchość błony śluzowej jamy ustnej (kserostomia)
		Bóle brzucha
		Niestrawność
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wzmoczone pocenie się
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zmiana barwy moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle w klatce piersiowej
		Grypa i objawy grypopodobne
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Uszkodzenie komórek wątroby, w rzadkich przypadkach zgon*(patrz punkt 4.4)
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)

**\*: Działania niepożądane dla których nie można było określić częstości w badaniach klinicznych (tj. konkretnego działania niepożądanego nie obserwowano w badaniach klinicznych ale zgłaszano je wyłącznie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu) są oznaczone gwiazdką (\*) a kategorię częstości obliczono zgodnie z wytycznymi UE.**

#### Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy normy stwierdzono u 1% chorych otrzymujących Tasmar 100 mg trzy razy na dobę i u 3% pacjentów, u których lek stosowano w dawce 200 mg trzy razy na dobę. Do zwiększenia aktywności AlAT dochodziło około dwukrotnie częściej u kobiet. Najczęściej stwierdzano je w okresie od 6 do 12 tygodni po rozpoczęciu terapii, ze zwiększeniem aktywności AlAT nie były związane inne objawy kliniczne przedmiotowe i podmiotowe. U około połowy chorych, aktywność AlAT powracała spontanicznie do wartości sprzed leczenia w czasie dalszej terapii produktem Tasmar. W pozostałej grupie pacjentów, po przerwaniu terapii, aktywność aminotransferazy powróciła do wartości stwierdzanych przed leczeniem.

#### Uszkodzenie komórek wątroby

Po dopuszczeniu produktu na rynek donoszono o rzadkich przypadkach ciężkiego uszkodzenia komórek wątrobowych, powodującego śmierć (patrz 4.4).

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Pojedyncze przypadki wystąpienia objawów wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) (patrz 4.4) odnotowano po zmniejszeniu lub przerwaniu stosowania produktu Tasmar oraz po rozpoczęciu leczenia tym produktem i istotnym zmniejszeniu dawki jednocześnie stosowanych innych leków dopaminergicznych. Obserwowano wystąpienie rhabdomyolizy wtórnej do zespołu NMS lub ciężkiej dyskinezy.

Zmiana zabarwienia moczu: tolkapon i jego metabolity mają barwę żółtą, mogą powodować nieszkodliwe zwiększenie intensywności zabarwienia moczu.

Zaburzenia kontroli impulsu: U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i/lub innymi lekami dopaminergicznymi, takimi jak Tasmar, w skojarzeniu z lewodopą mogą pojawić się zaburzenia zachowania, takie jak patologiczny hazard, zwiększenie popędu płciowego, hiperseksualizm, kompulsywne wydawanie pieniędzy i kompulsywne robienie zakupów, napady objadania się i jedzenie kompulsywne (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Odnotowano pojedyncze przypadki zarówno przypadkowego jak i zamierzonego przedawkowania tabletek zawierających tolkapon. Jednakże kliniczne okoliczności tych przypadków są tak odmienne, że niemożliwe jest wyciągnięcie ogólnego wniosku.

Największa dawka tolkaponu stosowana u ludzi wynosiła 800 mg trzy razy na dobę, z jednoczesnym podaniem i bez jednoczesnego podawania lewodopy, w trwającym tydzień badaniu prowadzonym w grupie zdrowych ochotników w podeszłym wieku. Maksymalne stężenie tolkaponu w osoczu, uzyskane podczas stosowania powyższej dawki, wynosiło średnio 30 µg/ml (w porównaniu do 3 i 6 µg/ml po podaniu tolkaponu odpowiednio w dawce 100 mg lub 200 mg trzy razy na dobę). Działaniami niepożądanymi w badanej grupie były: nudności, wymioty i zawroty głowy, objawy te występowały głównie w przypadku skojarzonego stosowania tolkaponu i lewodopy.

Postępowanie w przypadku przedawkowania: zaleca się hospitalizację. Wskazane jest postępowanie objawowe. Analiza właściwości fizykochemicznych związku wskazuje na małe prawdopodobieństwo przydatności hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: lek stosowany w chorobie Parkinsona, inne leki dopaminergiczne, kod ATC: N04BX01

#### Mechanizm działania:

Tolkapon jest po podaniu doustnym czynnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Podanie leku jednocześnie z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AADC-I) pozwala uzyskać bardziej stabilne stężenie lewodopy w osoczu, dzięki zmniejszeniu przemiany lewodopy do 3-metoksy-4-hydroksy-L-fenylalaniny (3-OMD).

Duże stężenia 3-OMD w osoczu są związane z gorszą odpowiedzią na leczenie lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona. Tolkapon w istotny sposób zmniejsza powstawanie 3-OMD.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego:

W badaniach prowadzonych u zdrowych ochotników wykazano, że tolkapon podany doustnie w sposób odwracalny hamuje aktywność COMT w ludzkich erytrocytach. Stopień hamowania jest ściśle zależny od stężenia tolkaponu w osoczu. Po zastosowaniu dawki 200 mg, maksymalne zahamowanie COMT w erytrocytach wynosi średnio powyżej 80%. Podczas podawania produktu

Tasmar w dawce 200 mg trzy razy na dobę, minimalne zahamowanie COMT wynosi od 30% do 45%, przy czym nie stwierdza się rozwoju tolerancji.

Po odstawieniu tolkaponu obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności COMT w erytrocytach do poziomu przekraczającego wartość stwierdzaną przed leczeniem. Jednak wyniki badania przeprowadzonego u pacjentów z chorobą Parkinsona potwierdzają, że po przerwaniu terapii tolkaponem nie ma istotnych zmian farmakokinetyki lewodopy i (lub) reakcji chorych na lewodopę, w porównaniu do stanu przed leczeniem.

Podawanie produktu Tasmar jednocześnie z lewodopą prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia względnej biodostępności (AUC) lewodopy. Wynika to ze zmniejszenia klirensu L-dopy, czego konsekwencją jest wydłużenie okresu półtrwania ( $t_{1/2}$ ) lewodopy w fazie końcowej eliminacji. Generalnie, średnie maksymalne stężenie lewodopy w osoczu ( $C_{max}$ ) i czas jego wystąpienia ( $t_{max}$ ) nie ulegają zmianie. Omawiany efekt rozpoczyna się już po pierwszym podaniu. W badaniach prowadzonych u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z chorobą Parkinsona potwierdzono, że maksymalne działanie uzyskuje się podczas stosowania dawki 100-200 mg tolkaponu. Podczas podawania tolkaponu razem z lewodopą/AADC-I (inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych) (benzerazydem lub karbidopą), obserwowano istotne i zależne od dawki zmniejszenie stężenia 3-OMD w osoczu.

Wpływ tolkaponu na właściwości farmakokinetyczne lewodopy jest podobny, jak w przypadku wszystkich innych produktów farmaceutycznych zawierających lewodopę/benzerazyd i lewodopę/karbidopę; jest on niezależny od dawki lewodopy, proporcji lewodopy do AADC-I (benzerazydu lub karbidopy) oraz zastosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu.

#### Skuteczność Kliniczna i Bezpieczeństwo Stosowania:

W badaniach klinicznych przeprowadzanych z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanych grupą placebo wykazano istotne, o około 20 do 30% skrócenie fazy OFF i podobne wydłużenie fazy ON, któremu towarzyszyło zmniejszenie ciężkości objawów u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi otrzymujących Tasmar. Także wyniki łącznej oceny skuteczności dokonanej przez badaczy wskazują na istotną poprawę kliniczną.

W zakończonym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, porównywano efekty stosowania produktu Tasmar i entakaponu u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których długość fazy OFF podczas optymalnej terapii lewodopą wynosiła co najmniej 3 godziny na dobę. Pierwotny punkt końcowy stanowił odsetek chorych, u których uzyskano wydłużenie fazy ON o godzinę lub dłużej (patrz Tabela 1).

**Tabela 1. Pierwotne i wtórne punkty końcowe i analiza *posthoc* wyników badania przeprowadzonego na zasadzie podwójnie ślepej próby.**

	<b>Entkapon N = 75</b>	<b>Tolkapon N = 75</b>	<b>Wartość p</b>	<b>95% CI</b>
<b>Pierwotny punkt końcowy</b>				
Liczba (odsetek) chorych, u których czas ON wydłużył się $\geq$ 1 godziny	32 (43%)	40 (53%)	p = 0,191	-5,2; 26,6
<b>Wtórny punkt końcowy</b>				
Liczba (odsetek) chorych, u których uzyskano umiarkowaną lub istotną poprawę	19 (25%)	29 (39%)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Liczba (odsetek) chorych, u których uzyskano poprawę w zakresie zarówno pierwotnego jak i wtórnego punktu końcowego	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W zakresie terapeutycznym farmakokinetyka tolkaponu jest liniowa i niezależna od jednoczesnego podawania lewodopy/AADC-I (benzerazydu lub karbidopy).

Wchłanianie: wchłanianie tolkaponu jest szybkie, a  $t_{max}$  wynosi około 2 godzin. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 65%. Po podaniu w dawce 100 lub 200 mg trzy razy na dobę, tolkapon nie ulega kumulacji. Przy stosowaniu powyższych dawek,  $C_{max}$  wynosi odpowiednio 3 i 6  $\mu\text{g/ml}$ . Spożycie posiłku opóźnia i zmniejsza wchłanianie tolkaponu, jednak względna biodostępność dawki leku przyjętego z posiłkiem nadal sięga 80-90%.

Dystrybucja: objętość dystrybucji ( $V_{ss}$ ) tolkaponu jest mała (9 l). Ze względu na znaczny stopień wiązania się tolkaponu z białkami (> 99,9%), lek nie przedostaje się w większym zakresie do tkanek. W badaniach *in vitro* wykazano, że tolkapon wiąże się przede wszystkim z albuminami surowicy.

Metabolizm/Eliminacja: tolkapon jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydalaniem, w moczu stwierdzono jedynie bardzo niewielką jego ilość w postaci niezmienionej (0,5% dawki). Główny szlak metaboliczny przemian tolkaponu polega na koniugacji do nieaktywnego glukuronidu. Związek ulega ponadto metylacji przez COMT do 3-O-metylo-tolkaponu i jest następnie metabolizowany przez cytochromy P450 3A4 i P450 2A6 do alkoholu pierwszorzędowego (hydroksylacja grupy metylowej), który zostaje następnie utleniony do kwasu karboksylowego. Procesy redukcji do aminy (*putative amine*), jak również następczej N-acetylacji, zachodzą jedynie w niewielkim zakresie. Po podaniu doustnym, 60% pochodnych wydalają się w moczu, a 40% z kałem.

Tolkapon jest lekiem o małym współczynniku ekstrakcji (współczynnik ekstrakcji = 0,15) i umiarkowanym klirensie systemowym wynoszącym około 7 l/h.  $T_{1/2}$  tolkaponu wynosi około 2 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby: ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby, stwierdzone na podstawie obserwacji uzyskanych po wprowadzeniu leku na rynek, stosowanie produktu Tasmar jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobami wątroby lub ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych. W badaniu przeprowadzonym u chorych z zaburzeniem czynności wątroby wykazano, że umiarkowanego stopnia uszkodzenie wątroby, nie będące następstwem marskości, nie wpływa na farmakokinetykę tolkaponu. Jednak u pacjentów z umiarkowanego stopnia uszkodzeniem wątroby w przebiegu jej marskości, stwierdzono zmniejszenie klirensu tolkaponu o niemal 50%. Takie zmniejszenie klirensu może prowadzić do dwukrotnego zwiększenia średniego stężenia leku w postaci niezwiązanej (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek: nie oceniano dotychczas farmakokinetyki tolkaponu u chorych z zaburzeniem czynności nerek. Związek między czynnością nerek i farmakokinetyką tolkaponu oceniano jednak na podstawie farmakokinetyki populacyjnej w badaniach klinicznych. Dane dotyczące ponad 400 pacjentów potwierdziły, że w szerokim zakresie wartości klirensu kreatyniny (30 – 130 ml/min), farmakokinetyka tolkaponu nie zależy od czynności nerek. Zjawisko to może tłumaczyć fakt, że jedynie nieznaczna ilość tolkaponu wydalają się z moczem w formie niezmienionej, a glukuronid tolkaponu, będący jego głównym metabolitem, wydalany jest w moczu i z żółcią (w kale).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozrodczość, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie rakotwórcze i mutagenne: w grupach szczurów, którym podawano średnie i duże dawki leku w trakcie 24 – miesięcznego badania nad rakotwórczością, stwierdzono występowanie nowotworów

pochodzenia nabłonkowego (gruczolaków i raków) odpowiednio u 3% i 5% zwierząt. Jednak nie stwierdzono żadnych objawów toksycznego działania na nerki w grupie otrzymującej mniejsze dawki. W badaniu nad działaniem rakotwórczym u szczurów, którym podawano duże dawki leku, stwierdzono zwiększoną częstość gruczolakoraków macicy. W badaniach nad działaniem rakotwórczym prowadzonym u myszy lub psów nie zaobserwowano podobnych zmian dotyczących nerek.

Działanie mutagenne: podczas pełnego zakresu badań nad działaniem mutagennym tolkaponu nie stwierdzono jego genotoksyczności.

Toksyczny wpływ na rozród: tolkapon stosowany w monoterapii nie wywierał działania teratogenego, ani żadnego istotnego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan (bezwodny)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon K30  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Laktoza jednowodna  
Talk  
Magnezu stearynian

#### Powłoka tabletki:

Metylohydroksypropyloceluloza  
Talk  
Tlenek żelaza żółty (E 172)  
Etyloceluloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna  
Sodu laurylosiarczan

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tasmar jest dostępny w opakowaniach z PVC/PE/PVDC typu blister (opakowania te zawierają 30 i 60 tabletek powlekanych) oraz w oranżowych butelkach szklanych bez środka suszącego (opakowania zawierające 30, 60, 100 oraz 200 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna  
Szwecja

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/044/001-3, 7, 8, 10

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 sierpnia 1997

Data przedłużenia pozwolenia: 31 sierpnia 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lipca 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tasmar, 200 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg tolkaponu.

Substancje pomocnicze: o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 15 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o barwie pomarańczowo – żółtej do brązowo – żółtej, sześciokątne, dwuwypukłe z napisem „TASMAR” i „200” na jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Tasmar jest przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę u pacjentów odpowiadających na leczenie lewodopą, z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona i towarzyszącymi fluktuacjami ruchowymi, w przypadkach braku reakcji lub nietolerancji innych inhibitorów katecholo-O-metylotransferazy (COMT) (patrz punkt 5.1). Ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby, mogącego prowadzić do zgonu chorego, Tasmar nie powinien być lekiem wspomagającym pierwszego wyboru stosowanym w terapii skojarzonej z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę (patrz punkt 4.4 oraz 4.8).

Ze względu na to, że Tasmar powinien być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę, informacje dotyczące stosowania wymienionych leków odnoszą się także do ich jednoczesnego stosowania z produktem Tasmar.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt Tasmar nie jest zalecany do stosowania przez dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma istotnych wskazań do stosowania przez dzieci i młodzież.

##### *Chorzy w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania produktu Tasmar u chorych w podeszłym wieku.

##### *Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3)*

Produkt Tasmar jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby lub ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w surowicy.

##### *Chorzy z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2)*

U chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 ml/min lub większy), nie zaleca się zmiany dawkowania produktu Tasmar.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30ml/min.) powinni być leczeni z ostrożnością. Nie ma dostępnych informacji dotyczących tolerancji tolkaponu (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Terapia produktem Tasmar powinna być prowadzona wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanych postaci choroby Parkinsona.

Produkt leczniczy Tamar podaje się doustnie, trzy razy na dobę.

Produkt leczniczy Tasmar może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Tabletki produktu leczniczego Tasmar są powlekane i należy je połykać w całości ze względu na gorzki smak tolkaponu.

Tasmar może być stosowany w skojarzeniu ze wszystkimi farmakologicznymi produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę (patrz także punkt 4.5).

Pierwsza dawka produktu Tasmar przyjmowana danego dnia powinna być podawana razem z pierwszą dawką produktu zawierającego lewodopę, kolejne dawki powinny być podawane około 6 i 12 godzin później.

Produkt leczniczy Tasmar może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Tasmar wynosi 100 mg trzy razy na dobę, zawsze w skojarzeniu z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę. Jedynie w wyjątkowych przypadkach, kiedy oczekiwane zwiększenie korzyści klinicznych uzasadnia podjęcie ryzyka uszkodzenia wątroby, dawka leku może być zwiększona do 200 mg trzy razy na dobę (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). Jeśli nie zaobserwowano istotnej klinicznie poprawy w ciągu trzech tygodni od momentu rozpoczęcia terapii (niezależnie od dawki), podawanie produktu Tasmar należy przerwać. Maksymalna dawka lecznicza produktu Tasmar 200 mg trzy razy na dobę nie powinna być przekraczana ze względu na brak danych wskazujących na większą skuteczność terapii większymi dawkami.

Czynność wątroby powinna być oceniona przed rozpoczęciem leczenia produktem Tasmar, a następnie monitorowana co 2 tygodnie w ciągu pierwszego roku terapii, co 4 tygodnie w ciągu kolejnych 6 miesięcy, a potem co 8 tygodni. W przypadku zwiększenia dawki leku do 200 mg trzy razy na dobę, monitorowania aktywności enzymów wątrobowych należy dokonać przed zwiększeniem dawki, a następnie powtórzyć według schematu przedstawionego powyżej (patrz 4.4 oraz 4.8).

Leczenie produktem Tasmar należy także przerwać w przypadku stwierdzenia zwiększenia aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) i/lub AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) powyżej górnej granicy normy lub pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na rozpoczynającą się niewydolność wątroby (patrz 4.4).

### Dostosowanie dawkowania lewodopy w czasie leczenia produktem Tasmar:

Ze względu na fakt, że Tasmar zmniejsza rozkład lewodopy w organizmie, po rozpoczęciu terapii produktem Tasmar mogą wystąpić działania niepożądane wynikające ze zwiększenia stężenia lewodopy. U ponad 70% chorych uczestniczących w badaniach klinicznych, przyjmujących dawkę lewodopy > 600 mg na dobę, lub u pacjentów ze stwierdzanymi przed leczeniem dyskinezami o umiarkowanym lub dużym nasileniu, konieczne było zmniejszenie dobowej dawki lewodopy.

U chorych wymagających zmniejszenia dawki dobowej lewodopy, dawkę tę zmniejszono o około 30%. Wszystkich chorych rozpoczynających leczenie produktem Tasmar należy poinformować o objawach występujących po zbyt dużych dawkach lewodopy oraz udzielić im wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ich wystąpienia.

### Dostosowanie dawkowania lewodopy w przypadku przerwania leczenia produktem Tasmar:

Poniższe propozycje są oparte na rozważaniach właściwości farmakologicznych i nie zostały one ocenione w badaniach klinicznych. W przypadku przerwania leczenia produktem Tasmar z powodu występowania objawów niepożądanych związanych ze zbyt dużymi dawkami lewodopy, nie należy zmniejszać dawki lewodopy. U chorych, u których przyczyna przerwania leczenia produktem Tasmar jest inna niż objawy związane ze zbyt dużymi dawkami lewodopy, może zaistnieć konieczność



zwiększenia dawki lewodopy do poziomu równego lub większego niż przed rozpoczęciem terapii produktem Tasmar, szczególnie u osób, u których po rozpoczęciu leczenia produktem Tasmar istotnie zmniejszono dawkę lewodopy. We wszystkich przypadkach, pacjenci powinni być monitorowani oraz poinformowani o objawach występujących po przyjęciu za małych dawek lewodopy, a także należy im udzielić wskazówek co należy robić w razie ich wystąpienia. Dostosowanie dawki lewodopy jest najczęściej konieczne w ciągu 1-2 dni od przerwania podawania produktu Tasmar.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tolkapon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Objawy choroby wątroby lub zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w surowicy;
- Ciężka dyskineza;
- Wywiad świadczący o przebytych złośliwym zespole neuroleptycznym NMS (*Neuroleptic Malignant Syndrome*) i (lub) rhabdmiolizie, niezwiązanej z urazem lub hipertermii;
- Guz chromochłonny rdzenia nadnerczy;
- Leczenie nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu zapewnienia właściwej oceny korzyści i ryzyka, terapia produktem Tasmar powinna być rozpoczynana wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanych postaci choroby Parkinsona. Produktu Tasmar nie należy przepisywać bez szczegółowego omówienia z pacjentem ryzyka wiążącego się ze stosowaniem tego leku.

Podawanie produktu Tasmar należy przerwać, jeżeli w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia jego stosowania bez względu na zastosowaną dawkę nie stwierdzi się istotnej poprawy klinicznej.

##### Uszkodzenie wątroby:

Ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby, będącego powikłaniem rzadkim, jednak mogącym prowadzić do zgonu, stosowanie produktu Tasmar jest wskazane tylko u chorych odpowiadających na leczenie lewodopą z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona i towarzyszącymi fluktuacjami ruchowymi w przypadkach braku reakcji lub nietolerancji innych inhibitorów COMT. Okresowa kontrola aktywności enzymów wątrobowych nie pozwala na przewidzenie wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby. Jednakże uważa się, że wczesne wykrycie polekowego uszkodzenia wątroby oraz natychmiastowe przerwanie stosowania podejrzanego leku zwiększa prawdopodobieństwo wyzdrowienia. Do uszkodzenia wątroby dochodzi najczęściej między 1. a 6. miesiącem od rozpoczęcia leczenia produktem Tasmar. Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach zapalenia wątroby o późnym początku występującego po ok. 18 miesiącach leczenia. Należy zwrócić uwagę, że kobiety są obciążone większym ryzykiem uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia: w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników testów oceniających czynność wątroby lub objawów zaburzenia czynności wątroby, nie powinno się przepisywać produktu Tasmar. W podjęcia decyzji o przepisaniu produktu Tasmar, należy poinformować pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza.

Podczas leczenia: czynność wątroby powinna być monitorowana co 2 tygodnie w ciągu pierwszego roku terapii, co 4 tygodnie w ciągu kolejnych 6 miesięcy, a potem co 8 tygodni. W przypadku zwiększenia dawki leku do 200 mg trzy razy na dobę, oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych należy dokonać przed zwiększeniem dawki, a następnie powtórzyć według schematu przedstawionego powyżej. Leczenie należy natychmiast przerwać, gdy stwierdza się zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT powyżej górnej granicy normy lub pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na rozpoczynającą się niewydolność wątroby (utrzymujące się nudności, zmęczenie, senność, brak apetytu, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd skóry oraz tkliwość w prawym podżebrzu).

Po przerwaniu leczenia: u chorych, u których przerwano podawanie produktu Tasmar z powodu razie objawów ostrego uszkodzenia wątroby, istnieje zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby w przypadku ponownego zastosowania leku. Z tego powodu, w tej grupie pacjentów nie zaleca się ponownego rozpoczynania terapii produktem Tasmar.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS):

U pacjentów z chorobą Parkinsona, zespół NMS występował częściej w przypadkach przerywania lub zaprzestania podawania leków nasilających działanie dopaminy, dlatego jeżeli objawy zespołu NMS wystąpią po odstawieniu produktu Tasmar, lekarz powinien rozważyć zwiększenie dawki lewodopy u pacjenta (patrz punkt 4.2).

Pojedyncze przypadki wskazujące na NMS były związane z terapią produktem Tasmar. Objawy miały zwykle początek w czasie terapii produktem Tasmar lub wkrótce po przerwaniu terapii. Objawami NMS są: zaburzenia motoryczne (sztywność, mioklonie i drżenie), zmiany psychiczne (pobudzenie, splątanie, stupor i śpiączka), podwyższenie temperatury ciała, zaburzenia ze strony układu wegetatywnego (chwijne ciśnienie tętnicze, tachykardia) oraz zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CPK) w surowicy, które może być następstwem miolizy. Należy rozważyć postawienie diagnozy NMS, nawet jeśli występują nie wszystkie wymienione objawy. Po postawieniu takiej diagnozy trzeba natychmiast przerwać terapię produktem Tasmar u pacjenta oraz poddać go wnikliwej obserwacji.

Przed rozpoczęciem leczenia: aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia NMS, nie powinno się zalecać stosowania produktu Tasmar pacjentom z ciężką dyskinezą lub z występowaniem zespołu NMS w wywiadzie, włączając rabdmiolizę lub hipertermię (patrz punkt 4.3). Szczególnie zagrożeni wystąpieniem zespołu NMS są chorzy otrzymujący wiele leków wpływających na różne szlaki w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (np. leki przeciwdepresyjne, antycholinergiczne, neuroleptyki).

Zaburzenia kontroli impulsu: Pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsu. Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi, takimi jak Tasmar, w skojarzeniu z lewodopą mogą pojawić się wystąpić zmiany zachowania będące wyrazem zaburzeń kontroli impulsu w postaci zmian zachowania, w tym patologiczny hazard, zwiększenie popędu płciowego, hiperseksualizm, kompulsywne wydawanie pieniędzy i kompulsywne robienie zakupów, napady objadania się i jedzenie kompulsywne. Jeśli wystąpią takie objawy, zaleca się modyfikację leczenia.

Dyskineza, nudności i inne działania niepożądane występujące podczas stosowania lewodopy: u chorych może dojść do nasilenia się działań niepożądanych wynikających ze stosowania lewodopy. W tych przypadkach, zmniejszenie dawki lewodopy może przyczynić się do złagodzenia występujących działań niepożądanych (patrz 4.2).

Biegunka: w badaniach klinicznych biegunka występowała u 16% i 18% pacjentów otrzymujących Tasmar, odpowiednio w dawce 100 mg i 200 mg trzy razy na dobę w porównaniu do 8% pacjentów otrzymujących placebo. Biegunka związana z podawaniem produktu Tasmar rozpoczynała się zazwyczaj po upływie 2 do 4 miesięcy od początku leczenia. Występowanie biegunki było przyczyną przerwania leczenia u 5% i 6% chorych otrzymujących Tasmar, odpowiednio w dawce 100 mg i 200 mg trzy razy na dobę w porównaniu do 1% pacjentów otrzymujących placebo.

Interakcje benzerazydu: ze względu na interakcje dużych dawek benzerazydu z tolkaponem (prowadzące do zwiększenia stężenia benzerazydu), do momentu uzyskania większego doświadczenia w tym zakresie, lekarz prowadzący terapię powinien obserwować chorego czy nie występują u niego zależne od dawki działania niepożądane (patrz także punkt 4.5).

Inhibitory MAO-A: Tasmar nie powinien być stosowany w skojarzeniu z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (np. fenelezyną i tranylcyprominą). Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO-A i MAO-B odpowiada nieselektywnemu zahamowaniu MAO, z tego

powodu leki te nie powinny być podawane w skojarzeniu z produktem Tasmar i lekami zawierającymi lewodopę (patrz także 4.5). Nie powinno się stosować większych niż zalecane dawek selektywnych inhibitorów MAO-B (np. selegilina 10 mg/dobę) w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Tasmar.

Warfaryna: Ze względu na ograniczone dane kliniczne związane z równoczesnym stosowaniem warfaryny i tolkaponu należy monitorować parametry krzepnięcia w trakcie jednoczesnego stosowania tych leków.

Specjalne grupy chorych: Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Brak danych dotyczących tolerancji tolkaponu w tej grupie chorych (patrz punkt 5.2).

Nietolerancja laktozy: produkt Tasmar zawiera laktozę. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkt leczniczy Tasmar jako inhibitor COMT zwiększa biodostępność podawanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększonej stymulacji dopaminergicznej może dojść do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT o charakterze dopaminergicznym. Większość z nich to nasilenie dyskinez, nudności, wymioty, ból brzucha, omdlenia, zaburzenia ortostatyczne, zaparcia, zaburzenia snu, senność, omamy.

Stosowanie lewodopy jest związane z bezsennością i epizodami nagłego zapadnięcia w sen. Bardzo rzadko obserwowano nagłe zapadnięcie w sen w czasie dziennych aktywności, w niektórych przypadkach bez ostrzeżenia lub objawów poprzedzających. Należy o tym poinformować pacjenta i doradzić szczególną ostrożność w czasie kierowania pojazdem lub obsługi maszyn (patrz punkt 4.7). Ponadto należy również rozważyć możliwość zmniejszenia dawki lewodopy lub całkowitego zaprzestania terapii produktem Tasmar (patrz punkt 4.7).

Katecholaminy i inne leki metabolizowane przez katecholo-O-metylotransferazę (COMT): tolkapon może wpływać na właściwości farmakokinetyczne leków metabolizowanych przez COMT. Nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę karbidopy - substratu COMT. Obserwowano interakcję z benzerazydem, mogącą prowadzić do zwiększenia stężenia benzerazydu oraz jego czynnego metabolitu. Nasilenie tego działania było zależne od dawki benzerazydu. Stężenia benzerazydu w osoczu, obserwowane po jednoczesnym podaniu: tolkaponu i 25 mg benzerazydu z lewodopą, utrzymywały się w zakresie stężeń obserwowanych podczas stosowania samego benzerazydu z lewodopą. Jednak po jednoczesnym podaniu tolkaponu i 50 mg benzerazydu z lewodopą stężenie benzerazydu w osoczu może przekroczyć zakres stężeń obserwowany zazwyczaj podczas stosowania samego benzerazydu z lewodopą. Nie oceniano wpływu tolkaponu na farmakokinetykę innych leków metabolizowanych za pośrednictwem COMT, takich jak:  $\alpha$ -metyldopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina i izoprenalina. W przypadku jednoczesnego stosowania wymienionych leków z produktem Tasmar, lekarz powinien obserwować chorego, czy nie występują u niego działania niepożądane związane z możliwością zwiększenia stężenia tych leków w surowicy.

Wpływ tolkaponu na metabolizm innych leków: ze względu na stwierdzone *in vitro* powinowactwo do cytochromu CYP2C9, tolkapon może wpływać na działanie leków metabolizowanych tym szlakiem, takich jak tolbutamid i warfaryna. W badaniu interakcji, tolkapon nie powodował zmian farmakokinetyki tolbutamidu. Z tego powodu, wystąpienie istotnych klinicznie interakcji dotyczących cytochromu CYP2C9 wydaje się mało prawdopodobne.

Ze względu na niewielką liczbę danych klinicznych dotyczących skojarzonego stosowania tolkaponu i warfaryny, w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów zaleca się monitorowanie parametrów krzepnięcia.

Leki zwiększające stężenie katecholamin: ze względu na wpływ tolkaponu na metabolizm katecholamin, teoretycznie możliwe są jego interakcje z innymi lekami wpływającymi na stężenie katecholamin.

Podczas skojarzonego stosowania produktu Tasmar z lekami zawierającymi lewodopę/karbidopę oraz z dezypraminą, nie obserwowano istotnych zmian ciśnienia tętniczego, tętna i stężenia dezypraminy w osoczu. Ogólna częstość niepożądanych działań zwiększyła się w niewielkim stopniu. Występujące działania niepożądane były możliwe do przewidzenia w oparciu o znajomość działań niepożądanych każdego z trzech stosowanych leków. Podczas stosowania silnych inhibitorów wychwytu noradrenaliny, takich jak: dezypramina, maprotylina lub wenlafaksyna u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych produktem Tasmar i lekami zawierającymi lewodopę, zaleca się zachowanie ostrożności.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u chorych otrzymujących produkt Tasmar/ leki zawierające lewodopę, obserwowano podobny profil działań niepożądanych, niezależnie od tego, czy pacjenci ci otrzymywali jednocześnie selegilinę (inhibitor MAO-B), czy jej nie otrzymywali.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania tolkaponu u kobiet w ciąży. Z tego powodu, produkt Tasmar powinien być stosowany w czasie ciąży jedynie w przypadkach, gdy potencjalne korzyści z jego podawania usprawiedliwiają ryzyko dla płodu.

##### Karmienie piersią

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że tolkapon jest wydzielany do mleka matki.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa podawania tolkaponu niemowlętom, z tego powodu kobiety otrzymujące Tasmar nie powinny karmić piersią.

##### Płodność

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach obserwowano toksyczne działanie tolkaponu na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu stosowania produktu Tasmar na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Nie ma danych pochodzących z badań klinicznych wskazujących na niekorzystny wpływ stosowania produktu Tasmar na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy jednak poinformować o ograniczeniach dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, wynikających z występujących u nich objawów choroby Parkinsona.

Tasmar jako inhibitor COMT zwiększa biodostępność podawanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększonej dopaminergicznej stymulacji może dojść do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT o charakterze dopaminergicznym. Pacjenci leczeni lewodopą, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zapadnięcia w sen muszą zostać poinformowani o konieczności zaniechania kierowania pojazdami lub podejmowania aktywności wymagających szczególnej uwagi ze względu na możliwość zagrożenia dla nich samych lub innych osób ciężkim zranieniem lub śmiercią (np. podczas obsługi maszyn) - do momentu ustąpienia tych powtarzających się epizodów i senności (patrz także punkt 4.4)

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu Tasmar, występujące częściej niż u chorych otrzymujących placebo wymienionow tabeli zamieszczonej poniżej. Wiadomo, że produkt Tasmar jako inhibitor COMT zwiększa biodostępność stosowanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększona stymulacja dopaminergiczna może prowadzić do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nasilenia dyskinez, nudności, wymioty, ból brzucha, zasłabnięcia, zaburzenia ortostatyczne, zaparcie, zaburzenia snu, senność, omamy.

Jedynym zdarzeniem niepożądanym, będącym częstą przyczyną przerwania leczenia produktem Tasmar w badaniach klinicznych, była biegunka (patrz punkt 4.4).

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Doświadczenia dotyczące stosowania produktu Tasmar w kontrolowanych placebo, randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona przedstawiono w tabeli poniżej, w której wymieniono obserwowane działania niepożądane i ich potencjalny związek ze stosowaniem produktu Tasmar.

Zestawienie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem produktu Tasmar z uwzględnieniem częstości ich występowania w kontrolowanych placebo badaniach III fazy:

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Zaburzenia snu
		Intensywne marzenia senne
		Senność
		Splątanie
		Omamy
	Rzadko	Zaburzenia kontroli impulsów * (zwiększone libido, hiperseksualność, uzależnienie od hazardu, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4))
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Dyskineza
		Dystonia
		Bóle głowy
		Zawroty głowy
		Senność
		Zaburzenia ortostatyczne
	Często	Hipokineza
		Omdlenia

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Rzadko	<u>Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4)</u>
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
		Biegunka
	Często	Wymioty
		Zaparcia
		Suchość błony śluzowej jamy ustnej (kserostomia)
		Bóle brzucha
		Niestrawność
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wzmoczone pocenie się
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zmiana barwy moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle w klatce piersiowej
		Grypa i objawy grypopodobne
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Uszkodzenie komórek wątroby, w rzadkich przypadkach zgon*(patrz punkt 4.4)
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (A1AT)

\*: Działania niepożądane dla których nie można było określić częstości w badaniach klinicznych (tj. konkretnego działania niepożądanego nie obserwowano w badaniach klinicznych ale zgłaszano je wyłącznie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu) są oznaczone gwiazdką (\*) a kategorię częstości obliczano zgodnie z wytycznymi UE.

#### Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (A1AT) ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy normy stwierdzono u 1% chorych otrzymujących Tasmar 100 mg trzy razy na dobę i u 3% pacjentów, u których lek stosowano w dawce 200 mg trzy razy na dobę. Do zwiększenia aktywności A1AT dochodziło około dwukrotnie częściej u kobiet. Najczęściej stwierdzano je w okresie 6 do 12 tygodni po rozpoczęciu terapii, ze zwiększeniem aktywności A1AT nie były związane inne objawy kliniczne przedmiotowe i podmiotowe. U około połowy chorych, aktywność A1AT powracała spontanicznie do wartości sprzed leczenia w czasie dalszej terapii produktem Tasmar. W pozostałej grupie pacjentów, po przerwaniu terapii, aktywność aminotransferazy powróciła do wartości stwierdzanych przed leczeniem.

#### Uszkodzenie komórek wątroby

Po dopuszczeniu produktu na rynek donoszono o rzadkich przypadkach ciężkiego uszkodzenia komórek wątrobowych, powodującego śmierć (patrz 4.4).

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Pojedyncze przypadki wystąpienia objawów wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) (patrz 4.4) odnotowano po zmniejszeniu lub przerwaniu stosowania produktu Tasmar oraz po rozpoczęciu leczenia tym produktem i istotnym zmniejszeniu dawki jednocześnie stosowanych innych leków dopaminergicznych. Obserwowano wystąpienie rabdomiolizy wtórnej do zespołu NMS lub ciężkiej dyskinezy.

Zmiana zabarwienia moczu: tolkapon i jego metabolity mają barwę żółtą, mogą powodować nieszkodliwe zwiększenie intensywności zabarwienia moczu.

Zaburzenia kontroli impulsu: U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i/lub innymi lekami dopaminergicznymi, takimi jak Tasmar, w skojarzeniu z lewodopą mogą pojawić się zaburzenia zachowania, takie jak patologiczny hazard, zwiększenie popędu płciowego, hiperseksualizm, kompulsywne wydawanie pieniędzy i kompulsywne robienie zakupów, napady objadania się i jedzenie kompulsywne (patrz punkt 4.4).

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Odnotowano pojedyncze przypadki zarówno przypadkowego jak i zamierzonego przedawkowania tabletek zawierających tolkapon. Jednakże kliniczne okoliczności tych przypadków są tak odmienne, że niemożliwe jest wyciągnięcie ogólnego wniosku.

Największa dawka tolkaponu stosowana u ludzi wynosiła 800 mg trzy razy na dobę, z jednoczesnym podaniem i bez jednoczesnego podawania lewodopy, w trwającym tydzień badaniu prowadzonym w grupie zdrowych ochotników w podeszłym wieku. Maksymalne stężenie tolkaponu w osoczu, uzyskane podczas stosowania powyższej dawki, wynosiło średnio 30 µg/ml (w porównaniu do 3 i 6 µg/ml po podaniu tolkaponu odpowiednio w dawce 100 mg lub 200 mg trzy razy na dobę). Działaniami niepożądanymi w badanej grupie były: nudności, wymioty i zawroty głowy, objawy te występowały głównie w przypadku skojarzonego stosowania tolkaponu i lewodopy.

Postępowanie w przypadku przedawkowania: zaleca się hospitalizację. Wskazane jest postępowanie objawowe. Analiza właściwości fizykochemicznych związku wskazuje na małe prawdopodobieństwo przydatności hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: lek stosowany w chorobie Parkinsona, inne leki dopaminergiczne, kod ATC: N04BX01

#### Mechanizm działania:

Tolkapon jest po podaniu doustnym czynnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Podanie leku jednocześnie z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AADC-I) pozwala uzyskać bardziej stabilne stężenie lewodopy w osoczu, dzięki zmniejszeniu przemiany lewodopy do 3-metoksy-4-hydroksy-L-feniloalaniny (3-OMD).

Duże stężenia 3-OMD w osoczu są związane z gorszą odpowiedzią na leczenie lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Tolkapon w istotny sposób zmniejsza powstawanie 3-OMD.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego:

W badaniach prowadzonych u zdrowych ochotników wykazano, że tolkapon podany doustnie w sposób odwracalny hamuje aktywność COMT w ludzkich erytrocytach. Stopień hamowania jest

ściśle zależny od stężenia tolkaponu w osoczu. Po zastosowaniu dawki 200 mg, maksymalne zahamowanie COMT w erytrocytach wynosi średnio powyżej 80%. Podczas podawania produktu Tasmar w dawce 200 mg trzy razy na dobę, minimalne zahamowanie COMT wynosi od 30% do 45%, przy czym nie stwierdza się rozwoju tolerancji.

Po odstawieniu tolkaponu obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności COMT w erytrocytach do poziomu przekraczającego wartość stwierdzaną przed leczeniem. Jednak wyniki badania przeprowadzonego u pacjentów z chorobą Parkinsona potwierdzają, że po przerwaniu terapii tolkaponem nie ma istotnych zmian farmakokinetyki lewodopy i (lub) reakcji chorych na lewodopę, w porównaniu do stanu przed leczeniem.

Podawanie produktu Tasmar jednocześnie z lewodopą prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia względnej biodostępności (AUC) lewodopy. Wynika to ze zmniejszenia klirensu L-dopy, czego konsekwencją jest wydłużenie okresu półtrwania ( $t_{1/2}$ ) lewodopy w fazie końcowej eliminacji. Generalnie, średnie maksymalne stężenie lewodopy w osoczu ( $C_{max}$ ) i czas jego wystąpienia ( $t_{max}$ ) nie ulegają zmianie. Omawiany efekt rozpoczyna się już po pierwszym podaniu. W badaniach prowadzonych u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z chorobą Parkinsona potwierdzono, że maksymalne działanie uzyskuje się podczas stosowania dawki 100-200 mg tolkaponu. Podczas podawania tolkaponu razem z lewodopą/AADC-I (inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych) (benzerazydem lub karbidopą), obserwowano istotne i zależne od dawki zmniejszenie stężenia 3-OMD w osoczu.

Wpływ tolkaponu na właściwości farmakokinetyczne lewodopy jest podobny, jak w przypadku wszystkich innych produktów farmaceutycznych zawierających lewodopę/benzerazyd i lewodopę/karbidopę; jest on niezależny od dawki lewodopy, proporcji lewodopy do AADC-I (benzerazydu lub karbidopy) oraz zastosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu.

#### Skuteczność Kliniczna i Bezpieczeństwo Stosowania:

W badaniach klinicznych przeprowadzanych z podwójnie ślełą próbą i kontrolowanych grupą placebo wykazano istotne, o około 20 do 30% skrócenie fazy OFF i podobne wydłużenie fazy ON, któremu towarzyszyło zmniejszenie ciężkości objawów u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi otrzymujących Tasmar. Także wyniki łącznej oceny skuteczności dokonanej przez badaczy wskazują na istotną poprawę kliniczną.

W zakończonym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, porównywano efekty stosowania produktu Tasmar i entakaponu u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których długość fazy OFF podczas optymalnej terapii lewodopą wynosiła co najmniej 3 godziny na dobę. Pierwotny punkt końcowy stanowił odsetek chorych, u których uzyskano wydłużenie fazy ON o godzinę lub dłużej (patrz Tabela 1).

**Tabela 1. Pierwotne i wtórne punkty końcowe i analiza *posthoc* wyników badania przeprowadzonego na zasadzie podwójnie ślepej próby.**

	<b>Entkapon N = 75</b>	<b>Tolkapon N = 75</b>	<b>Wartość p</b>	<b>95% CI</b>
<b>Pierwotny punkt końcowy</b>				
Liczba (odsetek) chorych, u których czas ON wydłużył się $\geq$ 1 godziny	32 (43%)	40 (53%)	p = 0,191	-5,2; 26,6
<b>Wtórny punkt końcowy</b>				
Liczba (odsetek) chorych, u których uzyskano umiarkowaną lub istotną poprawę	19 (25%)	29 (39%)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Liczba (odsetek) chorych, u których uzyskano poprawę w zakresie zarówno pierwotnego jak i wtórnego punktu końcowego	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W zakresie terapeutycznym farmakokinetyka tolkaponu jest liniowa i niezależna od jednoczesnego podawania lewodopy/AADC-I (benzerazydu lub karbidopy).

Wchłanianie: wchłanianie tolkaponu jest szybkie, a  $t_{max}$  wynosi około 2 godzin. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 65%. Po podaniu w dawce 100 lub 200 mg trzy razy na dobę, tolkapon nie ulega kumulacji. Przy stosowaniu powyższych dawek,  $C_{max}$  wynosi odpowiednio 3 i 6  $\mu\text{g/ml}$ . Spożycie posiłku opóźnia i zmniejsza wchłanianie tolkaponu, jednak względna biodostępność dawki leku przyjętego z posiłkiem nadal sięga 80-90%.

Dystrybucja: objętość dystrybucji ( $V_{ss}$ ) tolkaponu jest mała (9 l). Ze względu na znaczny stopień wiązania się tolkaponu z białkami (> 99,9%), lek nie przedostaje się w większym zakresie do tkanek. W badaniach *in vitro* wykazano, że tolkapon wiąże się przede wszystkim z albuminami surowicy.

Metabolizm/ Eliminacja: tolkapon jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydaleniem, w moczu stwierdzono jedynie bardzo niewielką jego ilość w postaci niezmienionej (0,5% dawki). Główny szlak metaboliczny przemian tolkaponu polega na koniugacji do nieaktywnego glukuronidu. Związek ulega ponadto metylacji przez COMT do 3-O-metylo-tolkaponu i jest następnie metabolizowany przez cytochromy P450 3A4 i P450 2A6 do alkoholu pierwszorzędowego (hydroksylacja grupy metylowej), który zostaje następnie utleniony do kwasu karboksylowego. Procesy redukcji do aminy (*putative amine*), jak również następczej N-acetylacji, zachodzą jedynie w niewielkim zakresie. Po podaniu doustnym, 60% pochodnych wydalą się w moczu, a 40% z kałem.

Tolkapon jest lekiem o małym współczynniku ekstrakcji (współczynnik ekstrakcji = 0,15) i umiarkowanym klirensie systemowym wynoszącym około 7 l/h.  $T_{1/2}$  tolkaponu wynosi około 2 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby: ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby, stwierdzone na podstawie obserwacji uzyskanych po wprowadzeniu leku na rynek, stosowanie produktu Tasmar jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobami wątroby lub ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych. W badaniu przeprowadzonym u chorych z zaburzeniem czynności wątroby wykazano, że umiarkowanego stopnia uszkodzenie wątroby, nie będące następstwem marskości, nie wpływa na farmakokinetykę tolkaponu. Jednak u pacjentów z umiarkowanego stopnia uszkodzeniem wątroby w przebiegu jej marskości, stwierdzono zmniejszenie klirensu tolkaponu o niemal 50%. Takie zmniejszenie klirensu może prowadzić do dwukrotnego zwiększenia średniego stężenia leku w postaci niezwiązanej (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek: nie oceniano dotychczas farmakokinetyki tolkaponu u chorych z zaburzeniem czynności nerek. Związek między czynnością nerek i farmakokinetyką tolkaponu oceniano jednak na podstawie farmakokinetyki populacyjnej w badaniach klinicznych. Dane dotyczące ponad 400 pacjentów potwierdziły, że w szerokim zakresie wartości klirensu kreatyniny (30 – 130 ml/min), farmakokinetyka tolkaponu nie zależy od czynności nerek. Zjawisko to może tłumaczyć fakt, że jedynie nieznaczna ilość tolkaponu wydalą się z moczem w formie niezmienionej, a glukuronid tolkaponu, będący jego głównym metabolitem, wydalany jest w moczu i z żółcią (w kale).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozrodczość, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie rakotwórcze i mutagenne: w grupach szczurów, którym podawano średnie i duże dawki leku w trakcie 24 – miesięcznego badania nad rakotwórczością, stwierdzono występowanie nowotworów

pochodzenia nabłonkowego (gruczolaków i raków) odpowiednio u 3% i 5% zwierząt. Jednak nie stwierdzono żadnych objawów toksycznego działania na nerki w grupie otrzymującej mniejsze dawki. W badaniu nad działaniem rakotwórczym u szczurów, którym podawano duże dawki leku, stwierdzono zwiększoną częstość gruczolakoraków macicy. W badaniach nad działaniem rakotwórczym prowadzonym u myszy lub psów nie zaobserwowano podobnych zmian dotyczących nerek.

Działanie mutagenne: podczas pełnego zakresu badań nad działaniem mutagennym tolkaponu nie stwierdzono jego genotoksyczności.

Toksyczny wpływ na rozród: tolkapon stosowany w monoterapii nie wywierał działania teratogenego, ani żadnego istotnego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan (bezwodny)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon K30  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Laktoza jednowodna  
Talk  
Magnezu stearynian

#### Powłoka tabletki:

Metylohydroksypropyloceluloza  
Talk  
Tlenek żelaza żółty (E 172)  
Etyloceluloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna  
Sodu laurylosiarczan

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tasmar jest dostępny w opakowaniach z PVC/PE/PVDC typu blister (opakowania te zawierają 30 i 60 tabletek powlekanych) oraz w oranżowych butelkach szklanych bez środka suszącego (opakowanie zawierające 100 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna  
Szwecja

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/044/004-6

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 sierpnia 1997  
Data przedłużenia pozwolenia: 31 sierpnia 2004  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lipca 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów  
Polska

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Opakowanie zewnętrzne i etykieta butelki, 30, 60, 100, 200 tabletek powlekanych**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tasmar 100 mg tabletki powlekane  
Tolkapon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg tolkaponu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę.  
W celu zasięgnięcia dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych  
200 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Podanie doustne.  
Tabletki należy połykać w całości. Nie należy łamać ani kruszyć tabletek.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna



Szwecja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/044/007 30 tabletek  
EU/1/97/044/008 60 tabletek  
EU/1/97/044/003 100 tabletek  
EU/1/97/044/0010 200 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tasmar 100 mg (tylko na zewnętrznym opakowaniu)

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### Opakowanie zewnętrzne na opakowania blistrów [30 i 60 tabletek powlekanych]

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tasmar 100 mg tabletki powlekane  
Tolkapon

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg tolkaponu

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę.  
W celu zasięgnięcia dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Podanie doustne.  
Tabletki należy połykać w całości. Nie należy łamać ani kruszyć tabletek.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

#### 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

#### 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna  
Szwecja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/044/001 30 tabletek

EU/1/97/044/002 60 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tasmar 100 mg (tylko na zewnętrznym opakowaniu)

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tasmar 100 mg tabletki powlekane  
Tolkapon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Meda AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****Opakowanie zewnętrzne i etykieta butelki, 100 tabletek powlekanych****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tasmar 200 mg tabletki powlekane  
Tolkapon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg tolkaponu.  
tolkapon 200 mg

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę.  
W celu zasięgnięcia dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Podanie doustne.  
Tabletki należy połykać w całości. Nie należy łamać ani kruszyć tabletek.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna  
Szwecja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/044/006 100 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tasmar 200 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Opakowanie zewnętrzne i opakowania blistrów, 30 i 60 tabletek powlekanych**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tasmar 200 mg tabletki powlekane  
Tolkapon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg tolkaponu.  
tolkapon 200 mg

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę.  
W celu zasięgnięcia dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Podanie doustne.  
Tabletki należy połykać w całości. Nie należy łamać ani kruszyć tabletek.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna  
Szwecja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/044/004 30 tabletek

EU/1/97/044/005 60 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tasmar 200 mg



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tasmar 200 mg tabletki powlekane  
Tolkapon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Meda AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

(EXP)

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tasmar, 100 mg, tabletki powlekane  
Tolkapon

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tasmar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tasmar
3. Jak stosować lek Tasmar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tasmar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest lek Tasmar i w jakim celu się go stosuje

W leczeniu choroby Parkinsona Tasmar stosuje się jednocześnie z lekami zawierającymi lewodopę (w postaci lewodopy/benzerazydu lub lewodopy/karbidopy).

Tasmar stosuje się, gdy wszystkie inne leki nie pozwoliły ustabilizować objawów choroby Parkinsona.

Pacjent stosuje już lewodopę w leczeniu choroby Parkinsona.

Naturalne białko (enzym) w organizmie (COMT) katecholo-O-metylotransferaza rozkłada lewodopę. Tasmar blokuje ten enzym i w ten sposób spowalnia rozkład lewodopy. Oznacza to, że stosowanie leku Tasmar wraz z lewodopą (w połączeniach lewodopa/benzerazyd lub lewodopa/karbidopa) może zmniejszać objawy choroby Parkinsona.

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tasmar

#### Kiedy nie stosować leku Tasmar:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
- jeśli u pacjenta występują ciężkie ruchy mimowolne (dyskineza)
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości ciężkie objawy sztywnienia mięśni, gorączka lub splątanie (złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)) i/lub uszkodzenie tkanki mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza nie związana z urazem) lub gorączka (hipertermia)
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną tolkapon lub którykolwiek z pozostałych składników leku Tasmar
- jeśli u pacjenta występuje szczególny typ guza rdzenia nadnerczy (guz chromochłonny rdzenia nadnerczy)
- jeśli pacjent stosuje niektóre leki w leczeniu depresji i lęku, zwane nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tasmar należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pacjent nie powinien rozpoczynać przyjmowania leku Tasmar, zanim lekarz:

- nie wyjaśni mu, jakie ryzyko wiąże się ze stosowaniem leku Tasmar

- nie wyjaśni mu, w jaki sposób można zminimalizować to ryzyko
- nie odpowie na wszelkie pytania pacjenta.
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub próbuje zajść w ciążę. Lekarz omówi ryzyko i korzyści związane z przyjmowaniem leku Tasmar w czasie ciąży. Nie badano efektów działania leku Tasmar u niemowląt. Podczas przyjmowania leku Tasmar nie należy karmić piersią niemowląt.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent, jego rodzina lub opiekunowie zauważą u pacjenta nietypowe dla niego przymusowe albo niepohamowane zachowania lub jeśli nie jest on w stanie oprzeć się impulsowi, pokusie albo przymusowi wykonania pewnych działań, które mogą zaszkodzić jemu lub innym osobom. Zachowania te określa się jako zaburzenia kontroli impulsu i można do nich zaliczyć uzależnienie od hazardu, nieumiarkowane jedzenie lub niepohamowane wydawanie pieniędzy, nadmierny popęd płciowy lub wzmożone zainteresowanie seksem, w tym częstsze myśli i odczucia z nim związane. Lekarz może uznać za konieczne zmodyfikowanie leczenia.

Tasmar stosuje się tylko wtedy, gdy wszystkie inne leki nie pozwoliły ustabilizować objawów choroby Parkinsona.

Ponadto lekarz przerwie terapię lekiem Tasmar, jeśli po 3 tygodniach nie nastąpi poprawa na tyle istotna, aby usprawiedliwić ryzyko związane z dalszym leczeniem.

### **Uszkodzenie wątroby:**

Tasmar może powodować rzadkie, ale mogące prowadzić do zgonu, uszkodzenie wątroby. Do uszkodzenia wątroby dochodzi najczęściej po 1. a przed 6. miesiącem stosowania leku. Należy również zauważyć, że kobiety są obciążone większym ryzykiem uszkodzenia wątroby. Z tego względu należy rozważyć zastosowanie poniższych środków ochronnych.

Przed rozpoczęciem leczenia:

Aby ograniczyć ryzyko uszkodzenia wątroby, pacjent nie powinien stosować leku Tasmar:

- w przypadku choroby wątroby;
- w przypadku zwiększonej aktywności wątroby w badaniach krwi wykonanych przed rozpoczęciem terapii (oznaczenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)).

W trakcie leczenia:

W trakcie leczenia należy wykonywać badania krwi w następujących przedziałach czasowych:

- co 2 tygodnie podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia,
- co 4 tygodnie przez następne 6 miesięcy leczenia,
- co 8 tygodni w późniejszych okresach leczenia.

W razie nieprawidłowości wyników badania krwi, należy przerwać leczenie.

Stosowanie leku Tasmar może niekiedy prowadzić do zaburzeń czynności wątroby. Dlatego też należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy takie jak: nudności, wymioty, ból żołądka (szczególnie powyżej wątroby, w prawej górnej części), utrata łaknienia, osłabienie, gorączka, ciemne zabarwienie moczu, żółtaczką (zażółcenie skóry lub oczu) albo szybkie męczenie się.

Jeśli podczas wcześniejszej terapii lekiem Tasmar wystąpiło ostre uszkodzenie wątroby, wówczas lek Tasmar nie powinien być ponownie wprowadzany do leczenia.

### **ZZN (złośliwy zespół neuroleptyczny):**

Podczas stosowania leku Tasmar mogą wystąpić objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego (ZZN). ZZN objawia się niektórymi lub wszystkimi z poniższych objawów:

- ciężka sztywność mięśni, nagłe i krótkie ruchy mięśni, ramion lub nóg oraz bolesność mięśni. Uszkodzenie mięśni może niekiedy powodować ciemne zabarwienie moczu.
- inne ważne objawy to wysoka gorączka i splątanie.

W rzadkich przypadkach po nagłym zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku Tasmar lub innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona mogą wystąpić ciężkie objawy, takie jak sztywność mięśni, gorączka lub splątanie. W razie ich wystąpienia należy poinformować o tym swojego lekarza.

Należy rozważyć zastosowanie następujących środków ochronnych.

Przed rozpoczęciem leczenia:

W celu zmniejszenia ryzyka ZZN pacjent nie powinien przyjmować leku Tasmar, jeśli lekarz rozpozna ciężkie ruchy mimowolne (dyskinezę) lub wcześniejszą chorobę, którą mógł być ZZN. Należy poinformować swojego lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych na receptę lub bez recepty, gdyż niektóre z nich mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ZZN.

W trakcie leczenia:

Jeśli wystąpią opisane powyżej objawy, które mogą świadczyć o zespole ZZN, należy natychmiast zgłosić je swojemu lekarzowi.

Bez wiedzy lekarza nie należy odstawiać leku Tasmar ani jakichkolwiek innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona, gdyż może to zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu ZZN.

#### **Należy także poinformować lekarza:**

- jeśli z chorobą Parkinsona współistnieje jakakolwiek inna choroba;
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne leki, pokarmy lub barwniki;
- jeśli wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas terapii lekiem Tasmar występują objawy będące następstwem działania lewodopy, takie jak ruchy mimowolne (dyskineza) i nudności.

W razie pogorszenia samopoczucia należy skontaktować się z lekarzem, gdyż konieczne może się okazać zmniejszenie dawki lewodopy.

#### **Dzieci i młodzież**

Tasmar nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Brak istotnego wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży.

#### **Lek Tasmar a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty (leki dostępne bez recepty lub zioła).

Należy poinformować lekarza o wszystkich stosowanych lekach, a w szczególności o:

- lekach przeciwdepresyjnych,
- *alfa*-metyldopie (stosowana w leczeniu podwyższonego ciśnienia krwi),
- apomorfynie (stosowana w chorobie Parkinsona),
- dobutaminie (stosowana w leczeniu przewlekłych chorób serca),
- adrenalinie i izoprenalinie (oba stosowane w zawale serca),
- lekach przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (zapobiega tworzeniu zakrzepów). W tym przypadku lekarz może przeprowadzać regularne badania krwi, aby oceniać jej krzepliwość.

Jeśli pacjent udaje się do szpitala lub lekarz przepisuje mu nowy leku, należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leku Tasmar.

#### **Stosowanie leku Tasmar z jedzeniem, pićm i alkoholem**

Tasmar można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tasmar należy popijać 1 szklanką wody.

#### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Przed zastosowaniem leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy powiadomić lekarza o istniejącej lub planowanej ciąży. Lekarz omówi ryzyko i korzyści związane z przyjmowaniem leku Tasmar w czasie ciąży.

Nie badano efektów działania leku Tasmar u niemowląt. Podczas przyjmowania leku Tasmar nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Sama choroba Parkinsona może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, toteż zagadnienie to należy omówić z lekarzem.

Tasmar wpływa na objawy choroby Parkinsona.

Tasmar zastosowany z innymi lekami przeciw parkinsonizmowi może powodować nadmierną senność (ospałość) i epizody nagłego zaśnięcia (można nagle zasnąć). Z tego powodu nie wolno kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn do momentu ustąpienia nawracających epizodów i senności.

### **Tasmar zawiera laktozę**

Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że nie toleruje on pewnych cukrów, należy zasięgnąć porady lekarza przed przyjęciem tego leku.

## **3. Jak stosować lek Tasmar**

Lek Tasmar należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### Dawka i częstota podawania

Lekarz powinien zawsze rozpocząć terapię od standardowej dawki (100 mg (1 tabletki)) trzy razy na dobę.

Jeśli po trzech tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie nastąpi poprawa, wówczas lek Tasmar powinien zostać odstawiony.

W celu zwiększenia skuteczności lekarz może zwiększyć dawkę jedynie do 2 tabletek 3 razy na dobę (200 mg trzy razy na dobę), jeśli poprawa w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona przeważa nad spodziewanym zwiększeniem działań niepożądanych. Działania niepożądane występujące po większej dawce leku mogą często być ciężkie i dotyczyć czynności wątroby. Jeśli podczas trzech tygodni stosowania zwiększonej dawki leku nie nastąpi poprawa, lekarz powinien zalecić przerwanie terapii lekiem Tasmar.

Na początku oraz w trakcie stosowania leku Tasmar może zajść potrzeba zmiany dawki lewodopy. Lekarz zaleci odpowiednie postępowanie.

### **Jak stosować lek:**

Połączyć lek Tasmar, popijając 1 szklanką wody.

Tabletek nie należy łamać ani kruszyć.

Pierwszą dawkę leku Tasmar należy przyjmować rano wraz z innym lekiem stosowanym w chorobie Parkinsona, 'lewodopą'.

Kolejne dawki leku Tasmar należy przyjmować 6 i 12 godzin później.

<b>Pora dnia</b>	<b>Dawka</b>	<b>Uwagi</b>
Rano	1 tabletki powlekana Tasmar	Razem z pierwszą w danym dniu dawką 'lewodopy'
W ciągu dnia	1 tabletki powlekana Tasmar	
Wieczorem	1 tabletki powlekana Tasmar	

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tasmar**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub zgłosić się do szpitala, gdyż może zaistnieć konieczność pilnego nadzoru medycznego. W razie pomyłkowego przyjęcia tego leku przez inną osobę, należy również natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala, ponieważ osoba ta może wymagać pilnego nadzoru medycznego.

Objawami przedawkowania mogą być: nudności, wymioty, zawroty głowy i trudności z oddychaniem.

### **Pominięcie zastosowania leku Tasmar**

Należy przyjąć dawkę możliwie najszybciej po uświadomieniu sobie faktu jej pominięcia, a następnie przyjmować lek o zwykłych porach. Jeśli jednak przyjęcie kolejnej dawki nastąpiłoby bezpośrednio

po pominiętej, nie należy uzupełniać pominiętej dawki. Nie wolno przyjmować podwójnej dawki leku w celu zrekompensowania pominiętych pojedynczych dawek. Jeśli pominięto kilka dawek, należy poinformować o tym lekarza i postępować zgodnie z jego wskazówkami.

#### **Przerwanie stosowania leku Tasmar**

Nie wolno zmniejszać dawki leku ani odstawiać go bez zalecenia lekarza. Należy zawsze przestrzegać zaleceń dotyczących czasu trwania leczenia lekiem Tasmar.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych określa się zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często	dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów
Często	dotyczy od 1 do 10 na 100 pacjentów
Niezbyt często	dotyczy od 1 do 10 na 1 000 pacjentów
Rzadko	dotyczy od 1 do 10 na 10 000 pacjentów
Bardzo rzadko	dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

#### **Należy jak najszybciej poinformować lekarza lub farmaceutę:**

- jeśli podczas stosowania leku Tasmar **występuje pogorszenie samopoczucia;**
- jeśli występują objawy, takie jak **nudności, wymioty, ból brzucha, utrata łaknienia, osłabienie, gorączka, ciemne zabarwienie moczu lub żółtaczka**, ponieważ niezbyt często obserwowano zaburzenia pracy wątroby, a czasami ciężkie zapalenie wątroby;
- jeśli pacjent zauważy **ciemne zabarwienie moczu**, ponieważ może to być objaw uszkodzenia mięśni lub wątroby. Inne przebarwienie żółtego moczu jest zazwyczaj nieszkodliwe;
- jeśli u pacjenta wystąpi **przewlekła lub ciężka biegunka**.

Wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas terapii lekiem Tasmar mogą wystąpić objawy spowodowane przez działanie lewodopy, takie jak ruchy mimowolne i nudności. Dlatego w razie pogorszenia samopoczucia należy skontaktować się z lekarzem, gdyż konieczna może się okazać zmiana dawki lewodopy.

#### **Inne możliwe działania niepożądane:**

##### **Bardzo często:**

- ruchy mimowolne (dyskineza),
- nudności, zmniejszenie łaknienia, biegunka,
- ból głowy, zawroty głowy,
- problemy ze snem, bezsenność,
- zawroty głowy po przyjęciu postawy pionowej, omdlenia, (zaburzenia ortostatyczne), splątanie oraz omamy,
- zaburzenia ruchu z mimowolnymi skurczami mięśni lub nieprawidłowym ustawieniem części ciała (dystonia),
- intensywne marzenia sennie.

##### **Często:**

- ból w klatce piersiowej,
- zaparcia, niestrawność, ból żołądka, wymioty, suchość w jamie ustnej,
- omdlenia,
- zwiększone pocenie,
- grypa i objawy grypopodobne,

- ograniczenie aktywności ruchowej (hipokineza),
- zakażenia górnych dróg oddechowych,
- zwiększenie stężenia specyficznych enzymów wątrobowych,
- przebarwienie moczu.

#### **Niezbyt często**

- uszkodzenie wątroby, w rzadkich przypadkach ze skutkiem śmiertelnym

#### **Rzadko:**

- ciężkie objawy sztywności mięśni, gorączka lub splątanie (złośliwy zespół neuroleptyczny) po nagłym zmniejszeniu dawki lub odstawianiu leków stosowanych w chorobie Parkinsona.
- zaburzenia kontroli impulsów (niezdolność odparcia impulsu, który może być szkodliwy). Może to dotyczyć:
  - o silnego przymusu niepohamowanego uprawiania hazardu, mimo poważnych osobistych lub rodzinnych konsekwencji.
  - o zmienionych lub zwiększonych zainteresowań oraz zachowań seksualnych o dużym znaczeniu dla pacjenta lub innych osób, np. czynności związanych z nasilonym popędem seksualnym.
  - o niekontrolowanego kupowania lub nadmiernego wydawania pieniędzy.
  - o napadowego objadania się (spożywania ogromnych ilości jedzenia w krótkim czasie) lub kompulsyjnego jedzenia (spożywania większej ilości jedzenia niż normalnie oraz większych ilości niż jest potrzebne do zaspokojenia głodu).

**W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych zachowań należy powiadomić lekarza, aby omówić możliwe sposoby złagodzenia objawów lub radzenia sobie z nimi.**

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Tasmar**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Tasmar po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Nie stosować leku Tasmar, jeśli zauważy się, że tabletki są uszkodzone.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Tasmar**

- Substancją czynną leku jest tolkapon (100 mg w każdej tabletkce powlekanej).
- Inne składniki leku to:  
Rdzeń tabletki: wapnia wodorofosforan, celuloza mikrokrystaliczna, Powidon K30, karboksymetyloskrobia sodowa, laktoza, talk, magnezu stearynian.



Powłoka tabletki: metylohydroksypropyloceluloza, talk, tlenek żelaza żółty, etyloceluloza, tytanu dwutlenek, triacetyna, sodu laurylosiarczan.

### **Jak wygląda lek Tasmar i co zawiera opakowanie**

Lek Tasmar to tabletki powlekane owalnego kształtu, o barwie bladożółtej do jasnożółtej. Na jednej stronie wygrawerowane są napisy „TASMAR” i „100”. Lek Tasmar dostarczany jest w postaci tabletek powlekanych zawierających 100 mg tolkaponu. Jest dostępny w blistrach pakowanych po 30 i 60 tabletek, w szklanych butelkach pakowanych po 30, 60, 100 oraz 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### **Podmiot odpowiedzialny:**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna  
Szwecja

#### **Wytwórca:**

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów  
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

#### **België/Belgique/Belgien**

MEDA Pharma S.A./N.V.  
Chaussée de la Hulpe 166/  
Terhulpesteenweg 166  
B-1170 Brussels  
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

#### **Lietuva**

SIA Meda Pharma  
Veiverių g. 134,  
LT-46352 Kaunas, Lithuania  
Tel. + 370 37330509

#### **България**

MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH  
представителство за България  
Одрин 71-75  
1303 София  
Тел: +359 2 4177977

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MEDA Pharma S.A./N.V.  
Chaussée de la Hulpe 166/  
Terhulpesteenweg 166  
B-1170 Brussels  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

#### **Česká republika**

MEDA Pharma s.r.o.  
Kodaňská 1441/46  
CZ 100 00 Praha 10  
Tel: +420 234 064 203

#### **Magyarország**

MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.  
H-1139 Budapest  
Váci ut 91  
Tel.: +36 1 236 3410

#### **Danmark**

Meda A/S  
Solvang 8  
DK-3450 Allerød  
Tlf: +45 44 52 88 88

#### **Malta**

Alfred Gera & Sons Ltd.  
10, Triq il-Masġar  
Qormi QRM 3217  
Tel: +356 21 446 205

**Deutschland**

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstraße 1  
D-61352 Bad Homburg v.d.H.  
Tel: + 49 6172 888 01

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Parda tn 4  
10151 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Ευρυτανίας 3  
Χαλάνδρι, 15231  
Τηλ: +30 210 6775690  
Fax: +30 210 6775695

**España**

MEDA Pharma S.L.  
Avenida de Castilla, 2  
Parque Empresarial San Fernando  
Edificio Berlin  
E-28830 San Fernando de Henares (Madrid)  
Tel: +34 91 669 93 00

**France**

MEDA Pharma  
42 rue Washington  
75008 Paris  
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

**Hrvatska**

Medical Intertrade d.o.o.  
Dr. Franje Tuđmana 3  
10431 Sveta Nedelja  
Tel: +385 1 3374 010

**Ireland**

Meda Health Sales Ireland Ltd.  
Unit 34/35, Block A  
Dunboyne Business Park  
Dunboyne  
IRL - Co Meath  
Tel: +353 1 802 66 24

**Ísland**

Meda AB  
Box 906  
S-170 09 Solna  
Svíþjóð.  
Sími: +46 8 630 1900

**Nederland**

MEDA Pharma B.V.  
Krijgsman 20  
NL-1186 DM Amstelveen  
Tel: +31 20 751 65 00

**Norge**

Meda A/S  
Askerveien 61  
N-1384 Asker  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

MEDA Pharma GmbH  
Guglgasse 15  
A-1110 Wien  
Tel: + 43 1 86 390 0

**Polska**

Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.  
ul. Domaniewska 39A  
02-672 Warszawa  
Tel: +48 22 697 7100

**Portugal**

MEDA Pharma Produtos Farmacêuticos, SA  
Rua do Centro Cultural 13  
P-1749-066 Lisboa  
Tel: +351 21 842 0300

**România**

MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH  
Reprezentanta Romania  
Calea Floreasca 141-143, et4  
014467 Bucuresti  
Tel.: +40 21 230 90 30

**Slovenija**

MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH  
Podružnica Ljubljana  
Cesta 24. junija 23  
1231 Ljubljana  
Tel: +386 (0)59 096 951

**Slovenská republika**

MEDA Pharma spol. s r.o.  
Trnavská cesta 50  
SK-821 02 Bratislava  
Tel: +421 2 4914 0172

**Italia**

Meda Pharma S.p.A.  
Via Felice Casati, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 039 73901

**Κύπρος**

Χρ.Γ. Παπαλοΐζου Λτδ  
Λεωφ. Κιλκίς 35  
2234 Λατσιά  
Τηλ. +357 22 49 03 05

**Latvija**

SIA Meda Pharma  
Vienibas gatve 109  
LV-1058 Riga, Latvia  
Tel.: +371 67616137

**Suomi/Finland**

Meda Oy  
Vaisialantie 4/ Vaisialavägen 4  
FI-02130 Espoo/ Esbo  
Puh/Tel: +358 20 720 9550

**Sverige**

Meda AB  
Box 906  
S-170 09 Solna  
Tel: +46 8 630 1900

**United Kingdom**

Meda Pharmaceuticals Ltd.  
Skyway House  
Parsonage Road  
Takeley  
Bishop's Stortford  
CM22 6PU - UK  
Tel: +44 845 460 0000

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tasmar, 200 mg, tabletki powlekane  
Tolkapon

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Tasmar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tasmar
3. Jak stosować lek Tasmar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tasmar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Tasmar i w jakim celu się go stosuje**

W leczeniu choroby Parkinsona Tasmar stosuje się jednocześnie z lekami zawierającymi lewodopę (w postaci lewodopy/benzerazydu lub lewodopy/karbidopy).

Tasmar stosuje się, gdy wszystkie inne leki nie pozwoliły ustabilizować objawów choroby Parkinsona.

Pacjent stosuje już lewodopę w leczeniu choroby Parkinsona.

Naturalne białko (enzym) w organizmie (COMT) katecholo-O-metylotransferaza rozkłada lewodopę. Tasmar blokuje ten enzym i w ten sposób spowalnia rozkład lewodopy. Oznacza to, że stosowanie leku Tasmar wraz z lewodopą (w połączeniach lewodopa/benzerazyd lub lewodopa/karbidopa) może zmniejszać objawy choroby Parkinsona.

### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tasmar**

#### **Kiedy nie stosować leku Tasmar:**

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub zwiększona aktywność enzymów wątrobowych;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie ruchy mimowolne (dyskineza)
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości ciężkie objawy sztywnienia mięśni, gorączka lub splątanie (złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)) i/lub uszkodzenie tkanki mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza nie związana z urazem) lub gorączka (hipertermia)
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną tolkapon lub którykolwiek z pozostałych składników leku Tasmar
- jeśli u pacjenta występuje szczególny typ guza rdzenia nadnerczy (guz chromochłonny rdzenia nadnerczy)
- jeśli pacjent stosuje niektóre leki w leczeniu depresji i lęku, zwane nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO)
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub próbuje zajść w ciążę. Lekarz omówi ryzyko i korzyści związane z przyjmowaniem leku Tasmar w czasie ciąży. Nie badano efektów działania leku Tasmar u niemowląt. Podczas przyjmowania leku Tasmar nie należy karmić piersią niemowląt.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tasmar należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pacjent nie powinien rozpoczynać przyjmowania leku Tasmar, zanim lekarz:

- nie wyjaśni mu, jakie ryzyko wiąże się ze stosowaniem leku Tasmar
- nie wyjaśni mu, w jaki sposób można zminimalizować to ryzyko
- nie odpowie na wszelkie pytania pacjenta.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent, jego rodzina lub opiekunowie zauważą u pacjenta nietypowe dla niego przymusowe albo niepohamowane zachowania lub jeśli nie jest on w stanie oprzeć się impulsowi, pokusie albo przymusowi wykonania pewnych działań, które mogą zaszkodzić jemu lub innym osobom. Zachowania te określa się jako zaburzenia kontroli impulsu i można do nich zaliczyć uzależnienie od hazardu, nieumiarkowane jedzenie lub niepohamowane wydawanie pieniędzy, nadmierny popęd płciowy lub wzmożone zainteresowanie seksem, w tym częstsze myśli i odczucia z nim związane. Lekarz może uznać za konieczne zmodyfikowanie leczenia.

Tasmar stosuje się tylko wtedy, gdy wszystkie inne leki nie pozwoliły ustabilizować objawów choroby Parkinsona.

Ponadto lekarz przerwie terapię lekiem Tasmar, jeśli po 3 tygodniach nie nastąpi poprawa na tyle istotna, aby usprawiedliwić ryzyko związane z dalszym leczeniem.

### **Uszkodzenie wątroby:**

Tasmar może powodować rzadkie, ale mogące prowadzić do zgonu uszkodzenie wątroby. Do uszkodzenia wątroby dochodzi najczęściej po 1. a przed 6. miesiącem stosowania leku. Należy również zauważyć, że kobiety są obciążone większym ryzykiem uszkodzenia wątroby. Z tego względu należy rozważyć zastosowanie poniższych środków ochronnych.

Przed rozpoczęciem leczenia:

Aby ograniczyć ryzyko uszkodzenia wątroby, pacjent nie powinien stosować leku Tasmar:

- w przypadku choroby wątroby;
- w przypadku zwiększonej aktywności wątroby w badaniach krwi wykonanych przed rozpoczęciem terapii (oznaczenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)).

W trakcie leczenia:

W trakcie leczenia należy wykonywać badania krwi w następujących przedziałach czasowych:

- co 2 tygodnie podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia,
- co 4 tygodnie przez następne 6 miesięcy leczenia,
- co 8 tygodni w późniejszych okresach leczenia.

W razie nieprawidłowości wyników badania krwi, należy przerwać leczenie.

Stosowanie leku Tasmar może niekiedy prowadzić do zaburzeń czynności wątroby. Dlatego też należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy takie jak: nudności, wymioty, ból żołądka (szczególnie powyżej wątroby, w prawej górnej części), utrata łaknienia, osłabienie, gorączka, ciemne zabarwienie moczu, żółtaczką (zażółcenie skóry lub oczu) albo szybkie męczenie się.

Jeśli podczas wcześniejszej terapii lekiem Tasmar wystąpiło ostre uszkodzenie wątroby, wówczas lek Tasmar nie powinien być ponownie wprowadzany do leczenia.

### **ZZN (złośliwy zespół neuroleptyczny):**

Podczas stosowania leku Tasmar mogą wystąpić objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego (ZZN).

ZZN objawia się niektórymi lub wszystkimi z poniższych objawów:

- ciężka sztywność mięśni, nagłe i krótkie ruchy mięśni, ramion lub nóg oraz bolesność mięśni. Uszkodzenie mięśni może niekiedy powodować ciemne zabarwienie moczu.
- inne ważne objawy to wysoka gorączka i splątanie.

W rzadkich przypadkach po nagłym zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku Tasmar lub innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona mogą wystąpić ciężkie objawy, takie jak sztywność mięśni, gorączka lub splątanie. W razie ich wystąpienia należy poinformować o tym swojego lekarza.

Należy rozważyć zastosowanie następujących środków ochronnych.

Przed rozpoczęciem leczenia:

W celu zmniejszenia ryzyka ZZN pacjent nie powinien przyjmować leku Tasmar, jeśli lekarz rozpozna ciężkie ruchy mimowolne (dyskinezę) lub wcześniejszą chorobę, którą mógł być ZZN. Należy poinformować swojego lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych na receptę lub bez recepty, gdyż niektóre z nich mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ZZN.

W trakcie leczenia:

Jeśli wystąpią opisane powyżej objawy, które mogą świadczyć o zespole ZZN, należy natychmiast zgłosić je swojemu lekarzowi.

Bez wiedzy lekarza nie należy odstawiać leku Tasmar ani jakichkolwiek innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona, gdyż może to zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu ZZN.

#### **Należy także poinformować lekarza:**

- jeśli z chorobą Parkinsona współistnieje jakakolwiek inna choroba;
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne leki, pokarmy lub barwniki;
- jeśli wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas terapii lekiem Tasmar występują objawy będące następstwem działania lewodopy, takie jak ruchy mimowolne (dyskineza) i nudności.

W razie pogorszenia samopoczucia należy skontaktować się z lekarzem, gdyż konieczne może się okazać zmniejszenie dawki lewodopy.

#### **Dzieci i młodzież**

Tasmar nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Brak istotnego wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży.

#### **Lek Tasmar a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty (leki dostępne bez recepty lub zioła).

Należy poinformować lekarza o wszystkich stosowanych lekach, a w szczególności o:

- lekach przeciwdepresyjnych,
- *alfa*-metyldopie (stosowana w leczeniu podwyższonego ciśnienia krwi),
- apomorfynie (stosowana w chorobie Parkinsona),
- dobutaminie (stosowana w leczeniu przewlekłych chorób serca),
- adrenalinie i izoprenalinie (oba stosowane w zawale serca),
- lekach przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (zapobiega tworzeniu zakrzepów). W tym przypadku lekarz może przeprowadzać regularne badania krwi, aby oceniać jej krzepliwość.

Jeśli pacjent udaje się do szpitala lub lekarz przepisuje mu nowy lek, należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leku Tasmar.

#### **Stosowanie leku Tasmar z jedzeniem, pić i alkoholem**

Tasmar można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tasmar należy popijać 1 szklanką wody.

#### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Przed zastosowaniem leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy powiadomić lekarza o istniejącej lub planowanej ciąży. Lekarz omówi ryzyko i korzyści związane z przyjmowaniem leku Tasmar w czasie ciąży.

Nie badano efektów działania leku Tasmar u niemowląt. Podczas przyjmowania leku Tasmar nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Sama choroba Parkinsona może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn, toteż zagadnienie to należy omówić z lekarzem.

Tasmar wpływa na objawy choroby Parkinsona.

Tasmar zastosowany z innymi lekami przeciw parkinsonizmowi może powodować nadmierną senność (ospałość) i epizody nagłego zaśnięcia (można nagle zasnąć). Z tego powodu nie wolno kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn do momentu ustąpienia nawracających epizodów i senności.

### **Tasmar zawiera laktozę**

Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że nie toleruje on pewnych cukrów, należy zasięgnąć porady lekarza przed przyjęciem tego leku.

## **3. Jak stosować lek Tasmar**

Lek Tasmar należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### Dawka i częstota podawania

Lekarz powinien zawsze rozpocząć terapię od standardowej dawki (100 mg (1 tabletki)) trzy razy na dobę.

Jeśli po trzech tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie nastąpi poprawa, wówczas lek Tasmar powinien zostać odstawiony.

W celu zwiększenia skuteczności lekarz może zwiększyć dawkę jedynie do dawki wyższej (200 mg trzy razy na dobę), jeśli poprawa w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona przeważa nad spodziewanym zwiększeniem działań niepożądanych. Działania niepożądane występujące po większej dawce leku mogą często być ciężkie i dotyczyć czynności wątroby. Jeśli podczas trzech tygodni stosowania zwiększonej dawki leku nie nastąpi poprawa, lekarz powinien zalecić przerwanie terapii lekiem Tasmar.

Na początku oraz w trakcie stosowania leku Tasmar może zajść potrzeba zmiany dawki lewodopy. Lekarz zaleci odpowiednie postępowanie.

### **Jak stosować lek:**

Połączyć lek Tasmar, popijając 1 szklanką wody.

Tabletek nie należy łamać ani kruszyć.

Pierwszą dawkę leku Tasmar należy przyjmować rano wraz z innym lekiem stosowanym w chorobie Parkinsona, 'lewodopą'.

Kolejne dawki leku Tasmar należy przyjmować 6 i 12 godzin później.

<b>Pora dnia</b>	<b>Dawka</b>	<b>Uwagi</b>
Rano	1 tabletki powlekana Tasmar	Razem z pierwszą w danym dniu dawką 'lewodopy'
W ciągu dnia	1 tabletki powlekana Tasmar	
Wieczorem	1 tabletki powlekana Tasmar	

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tasmar**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub zgłosić się do szpitala, gdyż może zaistnieć konieczność pilnego nadzoru medycznego. W razie pomyłkowego przyjęcia tego leku przez inną osobę, należy również natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala, ponieważ osoba ta może wymagać pilnego nadzoru medycznego.

Objawami przedawkowania mogą być: nudności, wymioty, zawroty głowy i trudności z oddychaniem.

### **Pominięcie zastosowania leku Tasmar**

Należy przyjąć dawkę możliwie najszybciej po uświadomieniu sobie faktu jej pominięcia, a następnie przyjmować lek o zwykłych porach. Jeśli jednak przyjęcie kolejnej dawki nastąpiłoby bezpośrednio po pominiętej, nie należy uzupełniać pominiętej dawki. Nie wolno przyjmować podwójnej dawki leku w celu zrekompensowania pominiętych pojedynczych dawek. Jeśli pominięto kilka dawek, należy poinformować o tym lekarza i postępować zgodnie z jego wskazówkami.

### **Przerwanie stosowania leku Tasmar**

Nie wolno zmniejszać dawki leku ani odstawiać go bez zalecenia lekarza. Należy zawsze przestrzegać zaleceń dotyczących czasu trwania leczenia lekiem Tasmar.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych określa się zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często	dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów
Często	dotyczy od 1 do 10 na 100 pacjentów
Niezbyt często	dotyczy od 1 do 10 na 1 000 pacjentów
Rzadko	dotyczy od 1 do 10 na 10 000 pacjentów
Bardzo rzadko	dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

### **Należy jak najszybciej poinformować lekarza lub farmaceutę:**

- jeśli podczas stosowania leku Tasmar **występuje pogorszenie samopoczucia;**
- jeśli występują objawy, takie jak **nudności, wymioty, ból brzucha, utrata łaknienia, osłabienie, gorączka, ciemne zabarwienie moczu lub żółtaczka**, ponieważ niezbyt często obserwowano zaburzenia pracy wątroby, a czasami ciężkie zapalenie wątroby;
- jeśli pacjent zauważy **ciemne zabarwienie moczu**, ponieważ może to być objaw uszkodzenia mięśni lub wątroby. Inne przebarwienie żółtego moczu jest zazwyczaj nieszkodliwe;
- jeśli u pacjenta wystąpi **przewlekła lub ciężka biegunka**.

Wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas terapii lekiem Tasmar mogą wystąpić objawy spowodowane przez działanie lewodopy, takie jak ruchy mimowolne i nudności. Dlatego w razie pogorszenia samopoczucia należy skontaktować się z lekarzem, gdyż konieczna może się okazać zmiana dawki lewodopy.

### **Inne możliwe działania niepożądane:**

#### **Bardzo często:**

- ruchy mimowolne (dyskineza),
- nudności, zmniejszenie łaknienia, biegunka,
- ból głowy, zawroty głowy,
- problemy ze snem, bezsenność,
- zawroty głowy po przyjęciu postawy pionowej, omdlenia, (zaburzenia ortostatyczne), splątanie oraz omamy,
- zaburzenia ruchu z mimowolnymi skurczami mięśni lub nieprawidłowym ustawieniem części ciała (dystonia),
- intensywne marzenia sennie.

#### **Często:**

- ból w klatce piersiowej,
- zaparcia, niestrawność, ból żołądka, wymioty, suchość w jamie ustnej,



- omdlenia,
- zwiększone pocenie,
- grypa i objawy grypopodobne,
- ograniczenie aktywności ruchowej (hipokineza),
- zakażenia górnych dróg oddechowych,
- zwiększenie stężenia specyficznych enzymów wątrobowych,
- przebarwienie moczu.

#### **Niezbyt często**

- uszkodzenie wątroby, w rzadkich przypadkach ze skutkiem śmiertelnym

#### **Rzadko:**

- ciężkie objawy sztywności mięśni, gorączka lub splątanie (złośliwy zespół neuroleptyczny) po nagłym zmniejszeniu dawki lub odstawianiu leków stosowanych w chorobie Parkinsona.
- zaburzenia kontroli impulsów (niezdolność odparcia impulsu, który może być szkodliwy). Może to dotyczyć:
  - o silnego przymusu niepohamowanego uprawiania hazardu, mimo poważnych osobistych lub rodzinnych konsekwencji.
  - o zmienionych lub zwiększonych zainteresowań oraz zachowań seksualnych o dużym znaczeniu dla pacjenta lub innych osób, np. czynności związanych z nasilonym popędem seksualnym.
  - o niekontrolowanego kupowania lub nadmiernego wydawania pieniędzy.
  - o napadowego objadania się (spożywania ogromnych ilości jedzenia w krótkim czasie) lub kompulsyjnego jedzenia (spożywania większej ilości jedzenia niż normalnie oraz większych ilości niż jest potrzebne do zaspokojenia głodu).

**W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych zachowań należy powiadomić lekarza, aby omówić możliwe sposoby złagodzenia objawów lub radzenia sobie z nimi.**

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Tasmar**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Tasmar po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Nie stosować leku Tasmar, jeśli zauważy się, że tabletki są uszkodzone.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Tasmar**

- Substancją czynną leku jest tolkapon (200 mg w każdej tabletkce powlekanej).

- Inne składniki leku to:  
Rdzeń tabletki: wapnia wodorofosforan, celuloza mikrokrystaliczna, Powidon K30, karboksymetyloskrobia sodowa, laktoza, talk, magnezu stearynian.  
Powłoka tabletki: metylohydroksypropyloceluloza, talk, tlenek żelaza żółty, etyloceluloza, tytanu dwutlenek, triacetyna, sodu laurylosiarczan.

### **Jak wygląda lek Tasmar i co zawiera opakowanie**

Lek Tasmar to tabletki powlekane owalnego kształtu, o barwie pomarańczowożółtej do brązowożółtej. Na jednej stronie wygrawerowane są napisy „TASMAR” i „200”. Lek Tasmar dostarczany jest w postaci tabletek powlekanych zawierających 200 mg tolkaponu. Jest dostępny w blisterach pakowanych po 30 i 60 tabletek oraz w szklanych butelkach pakowanych po 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### **Podmiot odpowiedzialny:**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna  
Szwecja

#### **Wytwórca:**

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów  
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

#### **België/Belgique/Belgien**

MEDA Pharma S.A./N.V.  
Chaussée de la Hulpe 166/  
Terhulpesteenweg 166  
B-1170 Brussels  
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

#### **Lietuva**

SIA Meda Pharma  
Veiverių g. 134,  
LT-46352 Kaunas, Lithuania  
Tel. + 370 37330509

#### **България**

MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH  
представителство за България  
Одрин 71-75  
1303 София  
Тел: +359 2 4177977

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MEDA Pharma S.A./N.V.  
Chaussée de la Hulpe 166/  
Terhulpesteenweg 166  
B-1170 Brussels  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

#### **Česká republika**

MEDA Pharma s.r.o.  
Kodaňská 1441/46  
CZ 100 00 Praha 10  
Tel: +420 234 064 203

#### **Magyarország**

MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.  
H-1139 Budapest  
Váci ut 91  
Tel.: +36 1 236 3410

**Danmark**

Meda A/S  
Solvang 8  
DK-3450 Allerød  
Tlf: +45 44 52 88 88

**Deutschland**

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstraße 1  
D-61352 Bad Homburg v.d.H.  
Tel: + 49 6172 888 01

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Parda tn 4  
10151 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Ευρυτανίας 3  
Χαλάνδρι, 15231  
Τηλ: +30 210 6775690  
Fax: +30 210 6775695

**España**

MEDA Pharma S.L.  
Avenida de Castilla, 2  
Parque Empresarial San Fernando  
Edificio Berlin  
E-28830 San Fernando de Henares (Madrid)  
Tel: +34 91 669 93 00

**France**

MEDA Pharma  
42 rue Washington  
75008 Paris  
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

**Hrvatska**

Medical Intertrade d.o.o.  
Dr. Franje Tuđmana 3  
10431 Sveta Nedelja  
Tel: +385 1 3374 010

**Malta**

Alfred Gera & Sons Ltd.  
10, Triq il-Masġar  
Qormi QRM 3217  
Tel: +356 21 446 205

**Nederland**

MEDA Pharma B.V.  
Krijgsman 20  
NL-1186 DM Amstelveen  
Tel: +31 20 751 65 00

**Norge**

Meda A/S  
Askerveien 61  
N-1384 Asker  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

MEDA Pharma GmbH  
Guglgasse 15  
A-1110 Wien  
Tel: + 43 1 86 390 0

**Polska**

Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.  
ul. Domaniewska 39A  
02-672 Warszawa  
Tel: +48 22 697 7100

**Portugal**

MEDA Pharma Produtos Farmacêuticos, SA  
Rua do Centro Cultural 13  
P-1749-066 Lisboa  
Tel: +351 21 842 0300

**România**

MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH  
Reprezentanta Romania  
Calea Floreasca 141-143, et4  
014467 Bucuresti  
Tel.: +40 21 230 90 30

**Ireland**

Meda Health Sales Ireland Ltd.  
Unit 34/35, Block A  
Dunboyne Business Park  
Dunboyne  
IRL - Co Meath  
Tel: +353 1 802 66 24

**Ísland**

Meda AB  
Box 906  
S-170 09 Solna  
Svíþjóð.  
Sími: +46 8 630 1900

**Italia**

Meda Pharma S.p.A.  
Via Felice Casati, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 039 73901

**Κύπρος**

Χρ.Γ. Παπαλοΐζου Λτδ  
Λεωφ. Κιλκίς 35  
2234 Λατσιά  
Τηλ. +357 22 49 03 05

**Latvija**

SIA Meda Pharma  
Vienibas gatve 109  
LV-1058 Riga, Latvia  
Tel.: +371 67616137

**Slovenija**

MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH  
Podružnica Ljubljana  
Cesta 24. junija 23  
1231 Ljubljana  
Tel: +386 (0)59 096 951

**Slovenská republika**

MEDA Pharma spol. s r.o.  
Trnavská cesta 50  
SK-821 02 Bratislava  
Tel: +421 2 4914 0172

**Suomi/Finland**

Meda Oy  
Vaisalantie 4/ Vaisalavägen 4  
FI-02130 Espoo/ Esbo  
Puh/Tel: +358 20 720 9550

**Sverige**

Meda AB  
Box 906  
S-170 09 Solna  
Tel: +46 8 630 1900

**United Kingdom**

Meda Pharmaceuticals Ltd.  
Skyway House  
Parsonage Road  
Takeley  
Bishop's Stortford  
CM22 6PU - UK  
Tel: +44 845 460 0000

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**