

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tasmar 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg tolcaponum.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 7,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bledě až světle žlutá, šestihhraná, bikonvexní potahovaná tableta. S vyraženým nápisem „TASMAR“ a „100“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tasmar je indikován v kombinaci s levodopou/benserazidem nebo levodopou/karbidopou k léčbě pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí s motorickými fluktuacemi, kteří neodpovídají na léčbu levodopou nebo netolerují ostatní inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT) (viz bod 5.1). S ohledem na riziko možného akutního fatálního poškození jater, nelze Tasmar zvažovat jako lék první volby do kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa (viz bod 4.4 a 4.8).

Vzhledem k tomu, že přípravek Tasmar musí být užíván pouze v kombinaci s levodopou/benserazidem nebo levodopou/karbidopou, je informace pro předepisování těchto přípravků s levodopou také platná v případě jejich společného podávání s přípravkem Tasmar.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

Tasmar se nedoporučuje používat u dětí do 18 let vzhledem k nedostatku údajů o jeho bezpečnosti či účinnosti. Neexistuje relevantní indikace pro použití u dětí a dospívajících.

Starší pacienti

Pro starší pacienti není doporučena žádná úprava dávkování.

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.3)

Tasmar je u pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými jaterními enzymy kontraindikován.

Pacienti s renálním poškozením (viz bod 5.2)

Žádná úprava dávkování není doporučována u pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvinných funkcí, (clearance kreatininu 30 ml/min nebo vyšší). Pacienti se závažným renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min) by měli být léčeni s opatrností. Informace o snášenlivosti tolkaponu u těchto pacientů nejsou k dispozici (viz bod 5.2)

Způsob podání

Tasmar se podává perorálně třikrát denně.

Tasmar se může užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

Tablety Tasmaru jsou potahované a měly by se polykat celé, protože tolkapon má hořkou chuť.

Tasmar může být kombinován se všemi lékovými formami levodopy/benserazidu i levodopy/karbidopy (viz bod 4.5).

První denní dávka Tamaru by se měla užít spolu s první denní dávkou levodopy a další dávky přípravku by měly být podávány přibližně za 6 a 12 hodin.

Tasmar se může užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Tasmar je 100 mg třikrát denně, vždy jako doplněk k podání kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa. Pouze ve výjimečných případech, pokud předpokládané zvýšení klinického účinku převáží nad zvýšeným rizikem jaterních reakcí je možné zvýšit dávkování na 200 mg třikrát denně (viz body 4.4 a 4.8). Pokud u pacienta nedochází k výraznému klinickému zlepšení onemocnění do 3 týdnů od počátku léčby, je nutné (bez ohledu na výši dávky) Tasmar vysadit.

Maximální léčebnou dávku 200 mg třikrát denně není možné překročit, neboť u vyšších dávek nebylo prokázáno další zlepšení účinku.

Jaterní funkce by měly být vyšetřeny před zahájením léčby přípravkem Tasmar a poté pravidelně sledovány každé dva týdny během prvního roku léčby, každé 4 týdny v průběhu dalších 6 měsíců a poté každých 8 týdnů. V případě zvýšení dávky na 200 mg třikrát denně by měly být stanoveny jaterní enzymy před zvýšením dávky a poté následně opakovány podle výše uvedeného časového harmonogramu (viz bod 4.4 a 4.8).

Léčba přípravkem Tamar by měla být také přerušena jestliže ALT (alaninamimotransferáza) a/nebo AST (aspartátaminotransferáza) překročí horní limity normálu nebo jestliže symptomy nebo příznaky naznačují náhlý výskyt hepatálního selhání (viz bod 4.4)

Úprava dávkování levodopy v průběhu léčby Tasmarem

Protože Tasmar snižuje míru odbourávání levodopy v těle, může při zahájení léčby Tasmarem dojít k rozvoji nežádoucích účinků způsobených zvýšenou koncentrací levodopy. V klinických studiích bylo nutné u více než 70 % pacientů snížit denní dávku levodopy, pokud jejich denní dávka levodopy byla >600 mg nebo pokud měli před zahájením léčby středně těžké nebo těžké dyskineze.

U pacientů vyžadujících snížení denní dávky levodopy, představovalo toto snížení asi 30 % celodenní dávky levodopy. Při zahajování léčby Tasmarem by měli být všichni pacienti informováni o příznacích vysoké hladiny levodopy a potřebných léčebných opatřeních v případě výskytu těchto příznaků.

Úprava dávkování levodopy při vysazení Tasmaru

Následující doporučení vycházejí z farmakologických poznatků a nebyla hodnocena v klinických studiích. Při vysazení Tasmaru v důsledku nežádoucích účinků vysoké hladiny levodopy by nemělo být nutné snižovat dávkování levodopy. Při vysazení Tasmaru z jiných důvodů než nežádoucích účinků vysoké hladiny levodopy může být nutné zvýšit dávku levodopy na dávky stejné nebo vyšší než daný pacient užíval před zahájením léčby Tasmarem, především u pacientů, u kterých se po nasazení Tasmaru dávka levodopy výrazně snižovala. Ve všech případech je nutné pacienty sledovat a poučit o příznacích nedostatku levodopy a příslušných léčebných opatřeních v případě jejich výskytu. Úprava dávky levodopy je s největší pravděpodobností nutná do 1- 2 dnů po vysazení Tasmaru.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na tolkapone nebo na kteroukoliv další složku přípravku uvedenou v kapitole 6.1.
- Doložená diagnóza onemocnění jater nebo zvýšené jaterní enzymy.
- Těžké dyskineze.
- Anamnéza komplexu maligního neuroleptického syndromu (MNS) a/nebo netraumatické rhabdomyolýzy nebo hypertermie.

- Feochromocytom.
- Léčba neselektivními inhibitory monoaminooxidázy (MAO).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčbu přípravkem Tasmare mohou zahajovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Parkinsonovy nemoci a kteří dokáží správně posoudit poměr rizika a přínosu léčby. Tasmare lze předepsat až po důkladném předání informací a poučení pacienta o rizicích léčby.

Pokud se do tří týdnů neprojeví klinicky přesvědčivě příznivý účinek léčby, měl by být Tasmare vysazen bez ohledu na dávku.

Poškození jater

S ohledem na riziko vzácného, ale potenciálně fatálního akutního poškození jater, je přípravek Tasmare indikován výhradně k léčbě pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí s hybnými fluktuacemi, reagujícími na levodopu, kteří selhávají při použití jiných inhibitorů COMT nebo je nesnášejí. Pravidelné sledování jaterních testů nedokáže spolehlivě předpovědět rozvoj fulminantní hepatitidy. Nicméně obecně se předpokládá, že včasné zjištění jaterního poškození vyvolaného podávaným přípravkem společně s jeho okamžitým vysazením zvyšuje pravděpodobnost zotavení. K poškození jater dochází nejčastěji od dokončeného prvního měsíce léčby a před dokončením 6 měsíců léčby Tasmarem. Pozdější nástup hepatitidy po osmnácti měsících léčby byl hlášen jen vzácně. Zde je nutné také upozornit, že vyšší riziko poškození jater je u žen (viz bod 4.8)

Před zahájením léčby: Tasmare by neměl být předepsán pacientům s abnormálními jaterními testy nebo projevy poruchy funkce jater. Při předepisování Tasmare by pacient měl být poučen o možných známkách a symptomech, které mohou být příznakem poškození jater, a o nutnosti okamžitě informovat lékaře.

V průběhu léčby: Jaterní funkce by měly být sledovány během prvního roku léčby pravidelně každé dva týdny, dalších 6 měsíců každé 4 týdny a poté každých 8 týdnů. V případě zvýšení dávky na 200 mg třikrát denně by měly být vyšetřeny jaterní enzymy před zvýšením dávky a poté znovu zahájeno ve výše uvedených časových intervalech. Léčba by měla být okamžitě přerušena, pokud hodnota ALT a/nebo AST překročí horní hranici normy nebo pokud se objeví příznaky a známky možného jaterního selhání (přetrvávající nevolnost, únava, letargie, anorexie, žloutenka, tmavá moč, svědění a bolestivost v pravém podžebří).

Při ukončení léčby: Pacienti, u kterých se v průběhu léčby Tasmarem objevily známky akutního poškození jater a ukončili léčbu, mají při opětovném nasazení přípravku Tasmare zvýšené riziko poškození jater. Proto se u takových pacientů obvykle opětovné nasazení přípravku Tasmare nezvažuje.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

U pacientů s Parkinsonovou nemocí se NMS objevuje obvykle při vysazení léků zesilujících účinek dopaminergní medikace. Proto při rozvoji těchto příznaků po snížení dávky Tasmare nebo jeho vysazení musí lékař zvažovat zvýšení dávky levodopy pro pacienta (viz bod 4.2).

Při léčbě Tasmarem se objevily ojedinělé případy odpovídající NMS. Příznaky se rozvinuly během léčby Tasmarem nebo krátce po jeho vysazení. NMS (neuroleptický maligní syndrom) se obvykle projevuje motorickými příznaky (rigiditou, myoklonem a tremorem), změnami duševního stavu (agitace, zmatenost, stupor a koma), zvýšenou teplotou, autonomní dysfunkcí (kolísavý krevní tlak, tachykardie) a zvýšenou koncentrací kreatinfosfokinázy v séru (CPK) v důsledku myolýzy. Diagnózu NMS je nutné zvažovat i v případech, kdy nejsou vyjádřeny všechny z výše uvedených projevů. V případě této diagnózy by měl být Tasmare okamžitě vysazen a pacient by měl být pečlivě sledován.

Před zahájením léčby: Pro snížení rizika NMS by neměl být předepisován Tasmare pacientům s těžkými dyskinezemi nebo anamnézou NMS včetně rhabdomyolýzy nebo hypertermií (viz bod 4.3). Vyšší riziko rozvoje NMS může být u pacientů léčených kombinací léků působících na různé metabolické cesty v centrálním nervovém systému (CNS) (např. antidepresiva, neuroleptika, anticholinergika).

Porucha kontroly impulzivního chování

Pacienti by měli být pravidelně sledováni, zda se u nich nevyskytuje porucha kontroly impulzivního chování. Pacienti a pečovatelé by si měli být vědomi o možnosti výskytu těchto poruch chování jako např. patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nákupu, záchvatovité přejídání a poruchy příjmu potravy. V případě výskytu těchto příznaků se doporučuje revize léčby.

Dyskineze, nauzea a další nežádoucí účinky spojené s užíváním levodopy

Pacienti mohou mít zvýšené nežádoucí účinky spojené s levodopou. Tyto nežádoucí účinky se většinou zmírňují snížením denní dávky levodopy (viz bod 4.2).

Průjem

V klinických studiích byl zaznamenán výskyt průjmu u 16 % resp. 18 % pacientů užívajících Tasmar 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně, ve srovnání s 8 % pacientů užívajících placebo. Průjem spojený s podáváním přípravku Tasmar nastal obvykle během 2. až 4. měsíce po zahájení léčby. U 5 % respektive 6 % pacientů užívajících Tasmar 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně byl průjem důvodem k vystoupení ze studie, ve srovnání s 1 % pacientů užívajících placebo.

Interakce s benserazidem

Z důvodu interakce mezi vysokou dávkou benserazidu a tolkaponem (mající za následek zvýšení koncentrace benserazidu) by měl ošetřující lékař, dokud nebude k dispozici více zkušeností, sledovat výskyt případných na dávce závislých nežádoucích účinků (viz bod 4.5.)

Inhibitory MAO

Tasmar nesmí být podáván společně s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (např. fenelzin, tranlycipromin). Protože kombinace inhibitorů MAO-A a MAO-B je ekvivalentní neselektivním MAO inhibitorům, tyto by neměly být podávány současně s Tasmarem a přípravky obsahujícími levodupu (viz také 4.5). Selektivní MAO-B inhibitory nesmí být podávány ve vyšších než doporučených dávkách (např. selegilin 10 mg/den) v případě současného podávání s Tasmarem.

Warfarin

Vzhledem k omezenému množství informací o kombinaci warfarinu a tolkaponu by v případě jejich společného podávání měly být sledovány ukazatele koagulace.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s těžkými poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je nutná zvýšená opatrnost při užívání přípravku. Nejsou k dispozici informace o snášenlivosti přípravku Tasmar u této skupiny pacientů (viz bod 5.2).

Tasmar obsahuje laktosu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, tj. v podstatě je "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

O Tasmaru, jako inhibitoru COMT je známo, že zvyšuje biologickou dostupnost současně podávané levodopy. Následné zvýšení dopaminergní stimulace může vést k dopaminergním nežádoucím účinkům pozorovaným po léčbě s inhibitory COMT. Nejčastějšími z těchto nežádoucích účinků jsou zvýšená dyskineze, nauzea, zvracení, bolesti v oblasti břicha, synkopa, ortostatické potíže, zácpa, poruchy spánku, ospalost, halucinace.

Levodopa bývá spojována s ospalostí a epizodami náhlé somnolence. Nečekaný nástup spánku během denních aktivit, v některých případech nevědomý nebo bez varovných příznaků, byl hlášen v ojedinělých případech. O možnosti těchto stavů musí být pacienti informováni a musí jim být

doporučena zvýšená pozornost, pokud řídí nebo obsluhují stroje během léčby levodopou. Pacienti, u kterých se již somnolence a/nebo epizody náhlého spánku vyskytly, nesmí řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.7). V těchto případech může být rovněž zvážena možnost snížení dávky levodopy nebo ukončení léčby.

Katecholáty a další přípravky metabolizované katechol-O-methyltransferázou (COMT)

Tolkapon by mohl ovlivnit farmakokinetiku jiných přípravků metabolizovaných COMT. Nebyly pozorovány žádné účinky na farmakokinetiku karbidopy, která je substrátem pro COMT. Byla pozorována interakce s benserazidem, která by mohla vést ke zvýšeným hladinám benserazidu a jeho aktivního metabolitu. Velikost účinku byla závislá na dávce benserazidu. Plazmatické koncentrace benserazidu zjištěné po současném podání tolkaponu a kombinace benserazid-25 mg/levodopa byly ještě v rozmezí hodnot zjištěných po podání samotné kombinace levodopa/benserazid. Na druhé straně po současném podání tolkaponu a kombinace benserazid-50 mg/levodopa by mohly být plazmatické koncentrace benserazidu zvýšeny nad úroveň koncentrací obvykle zjištěných po podání samotné kombinace levodopa/benserazid. Působení tolkaponu na farmakokinetiku jiných přípravků metabolizovaných COMT jako jsou α -methyl dopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin a isoprenalin nebylo hodnoceno. Ošetřující lékař by se měl soustředit na možný výskyt nežádoucích účinků způsobených předpokládaným zvýšením plazmatických hladin těchto léků při jejich kombinaci s přípravkem Tasmar.

Působení tolkaponu na metabolismus jiných přípravků

Vzhledem ke své afinitě k cytochromu *CYP2C9* prokázané *in vitro*, může tolkapon interferovat s léky, jejichž clearance je závislá na této metabolické cestě, například tolbutamid a warfarin. V interakční studii tolkapon neměnil farmakokinetiku tolbutamidu. Klinicky významné interakce na cytochromu *CYP2C9* jsou proto velmi málo pravděpodobné.

Protože je v současné době pouze omezené množství informací o interakcích tolkaponu a warfarinu, je nutno monitorovat koagulační parametry, pokud jsou tyto dvě látky podávány společně.

Léky zvyšující hladiny katecholaminů

Protože tolkapon interferuje s metabolismem katecholaminů, interakce s jinými přípravky ovlivňujícími jejich hladiny jsou teoreticky možné.

Při současném podání přípravku Tasmar s kombinací levodopa/karbidopa a desipraminem nebyly zaznamenány signifikantní změny krevního tlaku, tepové frekvence ani plasmatických koncentrací desipraminu. Celkově došlo pouze k malému nárůstu počtu nežádoucích účinků. Zaznamenané nežádoucí účinky odpovídaly nežádoucím účinkům každého jednotlivého přípravku, pokud je podáván samostatně. Proto by silné inhibitory vychytávání noradrenalinu jako jsou desipramin, maprotilin nebo venlafaxin měly být podávány spolu s přípravkem Tasmar a přípravky obsahujícími levodopu pacientům s Parkinsonovou nemocí pouze se zvýšenou pozorností.

V klinických studiích, u pacientů užívajících Tasmar a přípravky obsahující levodopu, byl hlášen podobný výskyt nežádoucích účinků jako u pacientů, kterým byl současně podáván i selegilin (inhibitor MAO-B).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou žádné zkušenosti z klinických studií s podáváním tolkaponu těhotným ženám. Proto by měl být Tasmar v těhotenství podán pouze v případě, že potenciální prospěch převáží možné riziko pro plod.

Kojení

Ve studiích se zvířaty bylo zjištěno pronikání tolkaponu do mateřského mléka. Bezpečnost tolkaponu u kojenců není známa, proto by ženy léčené přípravkem Tasmar neměly kojit.

Fertilita

U potkanů a králíků byla po podání tolkaponu pozorována embryofetální toxicita (viz bod 5.3).

Možné riziko u lidí není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků Tasmaru na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V klinických studiích nebylo u pacientů léčených přípravkem Tasmar zaznamenáno ovlivnění schopností řídit automobil a ovládat stroje. Pacienti by však měli být upozorněni, že samotné symptomy Parkinsonovy nemoci mohou ovlivnit jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

O Tasmaru, jako inhibitoru COMT je známo, že zvyšuje biologickou dostupnost současně podávané levodopy. Následné zvýšení dopaminergní stimulace může vést k dopaminergním nežádoucím účinkům pozorovaným po léčbě s inhibitory COMT. Pacienti léčení levodopou, u kterých se vyskytuje somnolence a/nebo epizody náhlého spánku musí být informováni o nutnosti upustit od řízení motorových vozidel nebo zapojení se do aktivit, během kterých zhoršení pozornosti může je nebo jejich okolí vystavit riziku vážných zranění nebo smrti (např. ovládaní strojů), a to až do doby, dokud takového opakované epizody a somnolence neustoupí (viz také bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejběžnějšími nežádoucími účinky zaznamenanými u pacientů léčených přípravkem Tasmar, které se vyskytovaly častěji než u pacientů na placebo, jsou uvedeny v následující tabulce. Tasmar jako inhibitor COMT prokazatelně zvyšuje biologickou dostupnost souběžně podané levodopy. Následkem toho dochází ke zvýšené dopaminergní stimulaci a dopaminergním nežádoucím účinkům, které se vyskytují i u dalších inhibitorů COMT. Mezi ně nejčastěji patří zvýšené dyskinezy, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, synkopa, ortostatické potíže, zácpa, poruchy spánku, ospalost, halucinace.

Jediným nežádoucím účinkem, který měl za následek předčasné ukončení léčby přípravkem Tasmar v klinických studiích, byl průjem (viz bod 4.4).

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)

Velmi vzácné (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Zkušenosti s přípravkem Tasmar získané v paralelních, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích u pacientů s Parkinsonovou nemocí jsou vyjádřeny v následující tabulce, která obsahuje seznam nežádoucích reakcí s možným vztahem k podávání přípravku Tasmar:

Souhrn nežádoucích reakcí s možným vztahem k podávání přípravku Tasmar, s hrubou četností výskytu v placebem kontrolovaných studiích fáze III:

| Třídy orgánových systémů | Výskyt | Nežádoucí účinky |
|---------------------------|-------------|---|
| Infekce a infestace | Častý | Infekce horních cest dýchacích |
| Psychiatrické poruchy | Velmi častý | Poruchy spánku |
| | | Přílišné snění |
| | | Somnolence |
| | | Zmatenost |
| | | Halucinace |
| | Vzácné | Porucha impulzního chování* (zvýšeného libida, patologického hráčství, hypersexuality, záchvatovité přejídání a poruchy příjmu potravy (viz. bod 4.4)) |
| Poruchy nervového systému | Velmi častý | D dyskineze |
| | | Dystonie |

| | | |
|--|-------------|--|
| | | Bolesti hlavy |
| | | Závratě |
| | | Somnolence |
| | | Ortostatické potíže |
| | Častý | Hypokinéza |
| Cévní poruchy | Velmi častý | Ortostatické potíže |
| | Častý | Synkopa |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Častý | Chřipka |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi častý | Nauzea |
| | | Průjem |
| | Častý | Zvracení |
| | | Zácpa |
| | | Xerostomie |
| | | Břišní bolesti |
| | | Dyspepsie |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi častý | Anorexie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Častý | Zvýšené pocení |
| Poruchy ledvin a močových cest | Častý | Zbarvení moči |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Častý | Bolesti na prsou |
| | | Chřipkové stavy |
| Poruchy jater a žlučových cest | Méně častý | Poškození jater, ve vzácných případech s fatálním následkem* |
| Vyšetření | Častý | Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) |

****Nežádoucí účinky, u nichž nebylo možné z klinických studií odvodit žádnou frekvenci (tj. pokud nebyla v klinických studiích pozorována konkrétní nežádoucí reakce, ale byly hlášeny pouze po uvedení na trh), jsou označeny hvězdičkou (*) a kategorie četnosti byla vypočtena podle podle Guideline EU.***

Zvýšení alaninaminotransferázy

Zvýšení na více než trojnásobek horního limitu normálních (ULN) hodnot alaninaminotransferázy (ALT) se vyskytlo u 1 % pacientů léčených třikrát denně 100 mg přípravku Tasmar a u 3 % pacientů léčených třikrát denně 200 mg přípravku Tasmar. Zvýšení bylo přibližně dvakrát častěji u žen než u mužů. Ke zvýšení došlo obvykle mezi 6. až 12. týdnem po zahájení léčby a nebylo spojeno s klinickými příznaky. U přibližně poloviny případů se hladiny transamináz spontánně vrátily k bazálním hodnotám bez přerušení terapie přípravkem Tasmar. Ve zbývajících případech došlo k návratu hladin transamináz k výchozím hodnotám po přerušení terapie přípravkem Tasmar.

Poškození jater

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy těžkého poškození jater včetně smrtelných případů (viz bod 4.4).

Neuroleptický maligní syndrom

V několika ojedinělých případech se po snížení dávky nebo úplném vysazení přípravku Tasmar a nebo po vysazení Tasmaru a současném snížení dávky ostatních současně podávaných dopaminergních přípravků vyskytl komplex symptomů neuroleptického maligního syndromu (viz bod 4.4). U malého počtu pacientů byla hlášena rhabdomyolýza v důsledku těžké dyskinezy nebo NMS.

Změna barvy moče

Tolcapon a jeho metabolity jsou žluté a mohou způsobit neškodné intenzivnější zbarvení moče pacienta.

Porucha kontroly impulzivního chování

U pacientů, kteří byli léčeni dopaminergními agonisty a/nebo jinou dopaminergní léčbou jako např. kombinací přípravku Tasmar a levodpa, bylo zaznamenáno zvýšení libida, hypersexualita hráčství, záchvatovitě přejídání a poruchy příjmu potravy (viz. bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).*

4.9 Předávkování

V ojedinělých případech bylo hlášeno náhodné nebo úmyslné předávkování tabletami s tolcaponem. Klinické okolnosti těchto případů však byly natolik rozdílné, že z nich nelze vyvozovat žádné obecné závěry.

Nejvyšší dávka podaná člověku byla 800 mg tolkaponu třikrát denně jak v kombinaci s levodopou, tak samostatně, v rámci jednotýdenní studie se staršími zdravými dobrovolníky. Průměrná hodnota maxima plasmatické koncentrace tolkaponu byla 30 µg/ml (ve srovnání se 3 resp. 6 µg/ml při dávce 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně tolkaponu). U těchto dobrovolníků byla zaznamenána nauzea, zvracení a závratě, především pak u osob užívajících současně levodopu.

Léčba předávkování

Je doporučena hospitalizace. Je indikována celková podpurná léčba. Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem přípravku nebude mít pravděpodobně hemodialýza pro pacienta větší prospěch.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonikum, další dopaminergní léčiva, ATC kód: NO4BX01

Mechanismus účinku

Tolkapon je perorálně podávaný, selektivní a reverzibilní inhibitor enzymu katechol-*O*-methyltransferáza (COMT). Jeho podání společně s levodopou a inhibitorem dekarboxylázy aromatických aminokyselin (AADC-I) udržuje stabilnější hladiny levodopy snížením metabolismu levodopy na 3-methoxy-4-hydroxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Vysoké plasmatické hladiny 3-OMD byly spojeny se sníženou terapeutickou odpovědí pacientů s Parkinsonovou nemocí na levodopu. Tolkapon výrazně snižuje tvorbu 3-OMD.

Farmakodynamické účinky

Klinické studie se zdravými dobrovolníky prokázaly reverzibilní inhibici COMT z lidských erytrocytů po perorálním podání tolkaponu. Inhibice je přímo závislá na plasmatické koncentraci tolkaponu. Maximální inhibice aktivity erytrocytární COMT při dávce 200 mg tolkaponu je v průměru vyšší než 80 %. Pokud byl Tasmar podáván v dávce 200 mg třikrát denně, inhibice erytrocytární COMT byla v průměru 30 % až 45 % bez známek rozvoje tolerance.

Po vysazení tolkaponu bylo pozorováno přechodné zvýšení hladin erytrocytární COMT ve srovnání s hodnotami před zahájením léčby. Klinické studie u pacientů s Parkinsonovou nemocí však prokázaly, že po přerušení léčby tolkaponem nedochází k významným změnám farmakokinetiky levodopy ani terapeutické odpovědi pacientů na levodopu ve srovnání se stavem před zahájením léčby.

Společné podávání přípravku Tasmar s levodopou zvyšuje přibližně dvakrát relativní biologickou dostupnost (AUC) levodopy. To je výsledkem poklesu clearance levodopy a prodloužení jejího

terminálního eliminačního poločasu ($t_{1/2}$). Shrnuto, průměrná hodnota maximální plasmatické koncentrace (C_{max}) levodopy zůstává nezměněna, stejně jako čas nutný k jejímu dosažení (t_{max}). Nástup účinku tolkaponu se dostavuje po jeho prvním podání. Klinické studie se zdravými dobrovolníky i pacienty s Parkinsonovou nemocí potvrdily maximální účinnost tolkaponu v dávkách 100 – 200 mg. Tolkapon zároveň v závislosti na dávce výrazně snižoval plasmatické hladiny 3-OMD při současném podávání s levodopou/AADC-I (benserazid nebo karbidopa).

Působení tolkaponu na farmakokinetiku levodopy je podobné u všech lékových forem levodopy/benserazidu a levodopy/karbidopy a je přitom je nezávislé na dávce levodopy, poměru levodopa/AADC-I (benserazid nebo karbidopa) nebo použití formy s řízeným uvolňováním.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dvojitě slepé placebem kontrolované klinické studie prokázaly významnou redukci "OFF" času o přibližně 20 – 30 % a podobné zvýšení "ON" času doprovázené redukcí závažnosti symptomů u pacientů s fluktuacemi léčených přípravkem Tasmar. Rovněž celkové hodnocení účinnosti přípravku provedené zkoušejícími v klinických studiích prokázalo významné zlepšení stavu pacientů.

Dvojitě slepá klinická studie srovnávala Tasmar s entakaponem u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří měli denně alespoň 3 hodiny OFF času při optimalizované léčbě levodopou. Primární výsledný ukazatel byl podíl pacientů s jedno a vícehodinovým zvýšením doby ON (viz tabulka 1).

Tab. 1 Primární a sekundární výsledné ukazatele a retrospektivní analýza dvojitě slepé klinické studie

| | Entakapon N=75 | Tolkapon N=75 | Hodnota P | 95% CI |
|---|-------------------|------------------|-----------|-----------|
| Primární výsledný ukazatel | | | | |
| Počet (podíl) pacientů s odezvou ≥ 1 hodin času „ON“ | 32 (43 %) | 40 (53 %) | p=0,191 | -5,2;26,6 |
| Sekundární výsledný ukazatel | | | | |
| Počet (podíl) s mírným nebo výrazným zlepšením | 19 (25 %) | 29 (39 %) | p=0,080 | -1,4;28,1 |
| Počet (podíl) zlepšených pacientů v primárním a sekundárním výsledném ukazateli | 13 (17 %) | 24 (32 %) | NA | NA |

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V terapeutických koncentracích je farmakokinetika tolkaponu lineární a nezávislá na současném podávání levodopy/AADC-I (benserazid nebo karbidopa).

Absorpce

Tolkapon je rychle absorbován, hodnota t_{max} je přibližně 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 65 %. Pokud je tolkapon podáván třikrát denně v dávkách 100 mg nebo 200 mg, nedochází k jeho akumulaci. V těchto dávkách je hodnota C_{max} přibližně 3 respektive 6 $\mu\text{g/ml}$. Potrava zpožďuje a snižuje absorpci tolkaponu, ale relativní biologická dostupnost tolkaponu podaného současně se stravou je přesto 80 % až 90 %.

Distribuce

Distribuční objem (V_{ss}) tolkaponu je malý (9 l). Vzhledem k jeho silné vazbě na bílkoviny (>99,9 %) tolkapon neproniká široce do tkání. V pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že tolkapon se váže především na sérový albumin.

Metabolismus/Eliminace

Tolkapon je téměř kompletně metabolizován před jeho vyloučením, jenom velmi malý podíl (0,5 % dávky) je nalézán nezměněn v moči. Hlavní metabolickou dráhou tolkaponu je konjugace na inaktivní glukuronid. Navíc je látka methylována enzymem COMT na 3-O-methyl-tolkapon a následně metabolizována cytochromy P450 3A4 a P450 2A6 na primární alkohol (hydroxylace methylové skupiny), který je následně oxidován na karboxylovou kyselinu. Redukce na předpokládaný amin, stejně

jako následná N-acetylace je minoritní metabolickou drahou tolkaponu. Po perorálním podání tolkaponu je 60 % metabolitů vylučováno močí a 40 % stolicí.

Tolkapon je přípravek s nízkým poměrem vylučování (vylučovací poměr = 0,15) s průměrnou hodnotou systémové clearance kolem 7 l/h. Hodnota $t_{1/2}$ tolkaponu je přibližně 2 hodiny.

Snížená funkce jater

S ohledem na riziko poškození jater, které bylo zaznamenáno po uvedení přípravku na trh, je Tasmar u pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými hodnotami jaterních enzymů kontraindikován. V klinické studii u pacientů s poruchami funkce jater bylo prokázáno, že středně těžké poškození funkce jater jiné, než způsobené cirhózou, nemá žádný vliv na farmakokinetiku tolkaponu. U pacientů se středně těžkým cirhotickým poškozením jater však byla clearance nevázaného tolkaponu snížena téměř o 50 %. Toto snížení může tedy dvojnásobně zvýšit koncentraci nevázaného tolkaponu.

Snížená funkce ledvin

U pacientů s poškozením funkce ledvin nebyla farmakokinetika tolkaponu studována. Nicméně vztah renálních funkcí a farmakokinetiky tolkaponu byl studován s využitím farmakokinetických výsledků u osob, které se zúčastnily klinického zkoušení. Údaje od více než 400 pacientů potvrdily, že v širokém rozmezí hodnot clearance kreatininu (30 – 130 ml/min.) není farmakokinetika tolkaponu ovlivněna funkcí ledvin. Lze to vysvětlit skutečností, že pouze zanedbatelné množství nezměněného tolkaponu je vylučováno močí, a že hlavní metabolit tolkapon-glukuronid je vylučován jak do moče, tak do žluče (stolice).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neukazují na žádné zvláštní riziko pro lidi na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity.

Studie mutagenity a karcinogenity

V průběhu 24 měsíční studie karcinogenity se u 3 a 5 % potkanů ve skupině se střední resp. vysokou dávkou objevily renální epiteliální tumory (adenomy nebo karcinomy). Žádné známky renální toxicity nebyly zjištěny ve studii karcinogenity u skupiny potkanů na nízké dávce tolkaponu. Ve studii karcinogenity byla zjištěna zvýšená incidence adenokarcinomů dělohy ve skupině potkanů na nejvyšší dávce tolkaponu. Studie karcinogenity u myší nebo psů ale neprokázaly podobný vliv na poškození ledvinné tkáně.

Mutageneze

Nebyla zjištěna jakákoliv genotoxicita tolkaponu v kompletním souboru studií na mutagenitu přípravku.

Reprodukční toxicita

Ve studiích se zvířaty neměl tolkapon, pokud byl podáván samostatně, žádné teratogenní ani jiné závažné účinky na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Mikrokrytalická celulóza
Povidon K30
Sodná sůl karboxymetylskrobu
Monohydrát laktózy
Mastek
Magnesium-stearát

Potah:

Hypromelóza
Mastek
Žlutý oxid železitý
Etylcelulóza
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin
Natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnost

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry PVC/PE/PVDC (velikosti balení 30 nebo 60 potahovaných tablet).
V hnědých skleněných lahvích bez vysoušedla (velikosti balení 30, 60, 100 nebo 200 potahovaných tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997
Prodloužení registrace: 31. srpna 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 21. července 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tasmar 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg tolcaponum.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 7,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžovo žlutá až hnědo žlutá, šestihránná, bikonvexní potahovaná tableta. S vyraženým nápisem „TASMAR“ a „200“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tasmar je indikován v kombinaci s levodopou/benserazidem nebo levodopou/karbidopou k léčbě pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí s motorickými fluktuacemi, kteří neodpovídají na léčbu levodopou nebo netolerují ostatní inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT) (viz bod 5.1). S ohledem na riziko možného akutního fatálního poškození jater, nelze Tasmar zvažovat jako lék první volby do kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa (viz bod 4.4 a 4.8).

Vzhledem k tomu, že přípravek Tasmar musí být užíván pouze v kombinaci s levodopou/benserazidem nebo levodopou/karbidopou, je informace pro předepisování těchto přípravků s levodopou také platná v případě jejich společného podávání s přípravkem Tasmar.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

Tasmar se nedoporučuje používat u dětí do 18 let vzhledem k nedostatku údajů o jeho bezpečnosti či účinnosti. Neexistuje relevantní indikace pro použití u dětí a dospívajících.

Starší pacienti

Pro starší pacienty není doporučena žádná úprava dávkování.

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.3)

Tasmar je u pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými jaterními enzymy kontraindikován.

Pacienti s renálním poškozením (viz bod 5.2)

Žádná úprava dávkování není doporučována u pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvinových funkcí, (clearance kreatininu 30 ml/min nebo vyšší). Pacienti se závažným renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min) by měli být léčeni s opatrností. Informace o snášenlivosti tolkaponu u těchto pacientů nejsou k dispozici (viz bod 5.2)

Způsob podání

Tasmar se podává perorálně třikrát denně.

Tasmar se může užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

Tablety Tasmaru jsou potahované a měly by se polykat celé, protože tolkapon má hořkou chuť.

Tasmar může být kombinován se všemi lékovými formami levodopy/benserazidu i levodopy/karbidopy (viz bod 4.5).

První denní dávka Tamaru by se měla užít spolu s první denní dávkou levodopy a další dávky přípravku by měly být podávány přibližně za 6 a 12 hodin.

Tasmar se může užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Tasmar je 100 mg třikrát denně, vždy jako doplněk k podání kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa. Pouze ve výjimečných případech, pokud předpokládané zvýšení klinického účinku převáží nad zvýšeným rizikem jaterních reakcí je možné zvýšit dávkování na 200 mg třikrát denně (viz body 4.4 a 4.8). Pokud u pacienta nedochází k výraznému klinickému zlepšení onemocnění do 3 týdnů od počátku léčby, je nutné (bez ohledu na výši dávky) Tasmar vysadit. Maximální léčebnou dávku 200 mg třikrát denně není možné překročit, neboť u vyšších dávek nebylo prokázáno další zlepšení účinku.

Jaterní funkce by měly být vyšetřeny před zahájením léčby přípravkem Tasmar a poté pravidelně sledovány každé dva týdny během prvního roku léčby, každé 4 týdny v průběhu dalších 6 měsíců a poté každých 8 týdnů. V případě zvýšení dávky na 200 mg třikrát denně by měly být stanoveny jaterní enzymy před zvýšením dávky a poté následně opakovány podle výše uvedeného časového harmonogramu (viz bod 4.4 a 4.8).

Léčba přípravkem Tamar by měla být také přerušena jestliže ALT (alaninamimotransferáza) a/nebo AST (aspartátaminotransferáza) překročí horní limity normálu nebo jestliže symptomy nebo příznaky naznačují náhlý výskyt hepatálního selhání (viz bod 4.4)

Úprava dávkování levodopy v průběhu léčby Tasmarem

Protože Tasmar snižuje míru odbourávání levodopy v těle, může při zahájení léčby Tasmarem dojít k rozvoji nežádoucích účinků způsobených zvýšenou koncentrací levodopy. V klinických studiích bylo nutné u více než 70 % pacientů snížit denní dávku levodopy, pokud jejich denní dávka levodopy byla >600 mg nebo pokud měli před zahájením léčby středně těžké nebo těžké dyskineze.

U pacientů vyžadujících snížení denní dávky levodopy, představovalo toto snížení asi 30 % celodenní dávky levodopy. Při zahajování léčby Tasmarem by měli být všichni pacienti informováni o příznacích vysoké hladiny levodopy a potřebných léčebných opatřeních v případě výskytu těchto příznaků.

Úprava dávkování levodopy při vysazení Tasmaru

Úprava dávkování levodopy po vysazení Tasmaru: Následující doporučení vycházejí z farmakologických poznatků a nebyla hodnocena v klinických studiích. Při vysazení Tasmaru v důsledku nežádoucích účinků vysoké hladiny levodopy by nemělo být nutné snižovat dávkování levodopy. Při vysazení Tasmaru z jiných důvodů než nežádoucích účinků vysoké hladiny levodopy může být nutné zvýšit dávku levodopy na dávky stejné nebo vyšší než daný pacient užíval před zahájením léčby Tasmarem, především u pacientů, u kterých se po nasazení Tasmaru dávka levodopy výrazně snižovala. Ve všech případech je nutné pacienty sledovat a poučit o příznacích nedostatku levodopy a příslušných léčebných opatřeních v případě jejich výskytu. Úprava dávky levodopy je s největší pravděpodobností nutná do 1- 2 dnů po vysazení Tasmaru.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na tolkapone nebo na kteroukoliv další složku přípravku
- Doložená diagnóza onemocnění jater nebo zvýšené jaterní enzymy
- Těžké dyskineze

- Anamnéza komplexu maligního neuroleptického syndromu (MNS) a/nebo netraumatické rhabdomyolýzy nebo hypertermie
- Feochromocytom
- Léčba neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčbu přípravkem Tasmare mohou zahajovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Parkinsonovy nemoci a kteří dokáží správně posoudit poměr rizika a přínosu léčby. Tasmare lze předepsat až po důkladném předání informací a poučení pacienta o rizicích léčby.

Pokud se do tří týdnů neprojeví klinicky přesvědčivě příznivý účinek léčby, měl by být Tasmare vysazen bez ohledu na dávku.

Poškození jater

S ohledem na riziko vzácného, ale potenciálně fatálního akutního poškození jater, je přípravek Tasmare indikován výhradně k léčbě pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí s hybnými fluktuacemi, reagujícími na levodopu, kteří selhávají při použití jiných inhibitorů COMT nebo je nesnášejí. Pravidelné sledování jaterních testů nedokáže spolehlivě předpovědět rozvoj fulminantní hepatitidy. Nicméně obecně se předpokládá, že včasné zjištění jaterního poškození vyvolaného podávaným přípravkem společně s jeho okamžitým vysazením zvyšuje pravděpodobnost zotavení. K poškození jater dochází nejčastěji od dokončení prvního měsíce léčby a před dokončením 6 měsíců léčby Tasmarem. Pozdější nástup hepatitidy po osmnácti měsících léčby byl hlášen jen vzácně. Zde je nutné také upozornit, že vyšší riziko poškození jater je u žen (viz bod 4.8)

Před zahájením léčby: Tasmare by neměl být předepsán pacientům s abnormálními jaterními testy nebo projevy poruchy funkce jater. Při předepisování Tasmare by pacient měl být poučen o možných známkách a symptomech, které mohou být příznakem poškození jater, a o nutnosti okamžitě informovat lékaře.

V průběhu léčby: Jaterní funkce by měly být sledovány během prvního roku léčby pravidelně každé dva týdny, dalších 6 měsíců každé 4 týdny a poté každých 8 týdnů. V případě zvýšení dávky na 200 mg třikrát denně by měly být vyšetřeny jaterní enzymy před zvýšením dávky a poté znovu zahájeno ve výše uvedených časových intervalech. Léčba by měla být okamžitě přerušena, pokud hodnota ALT a/nebo AST překročí horní hranici normy nebo pokud se objeví příznaky a známky možného jaterního selhání (přetrvávající nevolnost, únava, letargie, anorexie, žloutenka, tmavá moč, svědění a bolestivost v pravém podžebří).

Při ukončení léčby: Pacienti, u kterých se v průběhu léčby Tasmarem objevily známky akutního poškození jater a ukončili léčbu, mají při opětovném nasazení přípravku Tasmare zvýšené riziko poškození jater. Proto se u takových pacientů obvykle opětovné nasazení přípravku Tasmare nezvažuje.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

U pacientů s Parkinsonovou nemocí se NMS objevuje obvykle při vysazení léků zesilujících účinek dopaminergní medikace. Proto při rozvoji těchto příznaků po snížení dávky Tasmare nebo jeho vysazení musí lékař zvažovat zvýšení dávky levodopy pro pacienta (viz bod 4.2).

Při léčbě Tasmarem se objevily ojedinělé případy odpovídající NMS. Příznaky se rozvinuly během léčby Tasmarem nebo krátce po jeho vysazení. NMS (neuroleptický maligní syndrom) se obvykle projevuje motorickými příznaky (rigiditou, myoklonem a tremorem), změnami duševního stavu (agitace, zmatenost, stupor a koma), zvýšenou teplotou, autonomní dysfunkcí (kolísavý krevní tlak, tachykardie) a zvýšenou koncentrací kreatinfosfokinázy v séru (CPK) v důsledku myolýzy. Diagnózu NMS je nutné zvažovat i v případech, kdy nejsou vyjádřeny všechny z výše uvedených projevů. V případě této diagnózy by měl být Tasmare okamžitě vysazen a pacient by měl být pečlivě sledován.

Před zahájením léčby: Pro snížení rizika NMS by neměl být předepisován Tasmare pacientům s těžkými dyskineziemi nebo anamnézou NMS včetně rhabdomyolýzy nebo hypertermií (viz bod 4.3). Vyšší riziko

rozvoje NMS může být u pacientů léčených kombinací léků působících na různé metabolické cesty v centrálním nervovém systému (CNS) (např. antidepressiva, neuroleptika, anticholinergika).

Porucha kontroly impulzivního chování

Pacienti by měli být pravidelně sledováni, zda se u nich nevyskytuje porucha kontroly impulzivního chování. Pacienti a pečovatelé by si měli být vědomi o možnosti výskytu těchto poruch chování jako např. patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nákupu, záchvatovité přejídání a poruchy příjmu potravy. V případě výskytu těchto příznaků se doporučuje revize léčby.

Dyskineze, nauzea a další nežádoucí účinky spojené s užíváním levodopy

Pacienti mohou mít zvýšené nežádoucí účinky spojené s levodopou. Tyto nežádoucí účinky se většinou zmírňují snížením denní dávky levodopy (viz bod 4.2).

Průjem

V klinických studiích byl zaznamenán výskyt průjmu u 16 % resp. 18 % pacientů užívajících Tasmar 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně, ve srovnání s 8 % pacientů užívajících placebo. Průjem spojený s podáváním přípravku Tasmar nastal obvykle během 2. až 4. měsíce po zahájení léčby. U 5 % respektive 6 % pacientů užívajících Tasmar 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně byl průjem důvodem k vystoupení ze studie, ve srovnání s 1 % pacientů užívajících placebo.

Interakce s benserazidem

Z důvodu interakce mezi vysokou dávkou benserazidu a tolkaponem (mající za následek zvýšení koncentrace benserazidu) by měl ošetřující lékař, dokud nebude k dispozici více zkušeností, sledovat výskyt případných na dávce závislých nežádoucích účinků (viz bod 4.5.)

Inhibitory MAO

Tasmar nesmí být podáván společně s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (např. fenelzin, tranylcipromin). Protože kombinace inhibitorů MAO-A a MAO-B je ekvivalentní neselektivním MAO inhibitorům, tyto by neměly být podávány současně s Tasmarem a přípravky obsahujícími levodupu (viz také 4.5). Selektivní MAO-B inhibitory nesmí být podávány ve vyšších než doporučených dávkách (např. selegilin 10 mg/den) v případě současného podávání s Tasmarem.

Warfarin

Vzhledem k omezenému množství informací o kombinaci warfarinu a tolkaponu by v případě jejich společného podávání měly být sledovány ukazatele koagulace.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s těžkými poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je nutná zvýšená opatrnost při užívání přípravku. Nejsou k dispozici informace o snášenlivosti přípravku Tasmar u této skupiny pacientů (viz bod 5.2).

Tasmar obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, tj. v podstatě je "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

O Tasmaru, jako inhibitoru COMT je známo, že zvyšuje biologickou dostupnost současně podávané levodopy. Následné zvýšení dopaminergní stimulace může vést k dopaminergním nežádoucím účinkům pozorovaným po léčbě s inhibitory COMT. Nejčastějšími z těchto nežádoucích účinků jsou zvýšená dyskineze, nauzea, zvracení, bolesti v oblasti břicha, synkopa, ortostatické potíže, zácpa, poruchy spánku, ospalost, halucinace.

Levodopa bývá spojována s ospalostí a epizodami náhlé somnolence. Nečekaný nástup spánku během denních aktivit, v některých případech nevědomý nebo bez varovných příznaků, byl hlášen v ojedinělých případech. O možnosti těchto stavů musí být pacienti informováni a musí jim být doporučena zvýšená pozornost, pokud řídí nebo obsluhují stroje během léčby levodopou. Pacienti, u kterých se již somnolence a/nebo epizody náhlého spánku vyskytly nesmí řídit nebo obsluhovat stroje. V těchto případech může být rovněž zvažena možnost snížení dávky levodopy.

Katecholáty a další přípravky metabolizované katechol-O-methyltransferázou (COMT)

Tolkapon by mohl ovlivnit farmakokinetiku jiných přípravků metabolizovaných COMT. Nebyly pozorovány žádné účinky na farmakokinetiku karbidopy, která je substrátem pro COMT. Byla pozorována interakce s benserazidem, která by mohla vést ke zvýšeným hladinám benserazidu a jeho aktivního metabolitu. Velikost účinku byla závislá na dávce benserazidu. Plazmatické koncentrace benserazidu zjištěné po současném podání tolkaponu a kombinace benserazid-25 mg/levodopa byly ještě v rozmezí hodnot zjištěných po podání samotné kombinace levodopa/benserazid. Na druhé straně po současném podání tolkaponu a kombinace benserazid-50 mg/levodopa by mohly být plazmatické koncentrace benserazidu zvýšeny nad úroveň koncentrací obvykle zjištěných po podání samotné kombinace levodopa/benserazid. Působení tolkaponu na farmakokinetiku jiných přípravků metabolizovaných COMT jako jsou α -methyl dopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin a isoprenalin nebylo hodnoceno. Ošetřující lékař by se měl soustředit na možný výskyt nežádoucích účinků způsobených předpokládaným zvýšením plazmatických hladin těchto léků při jejich kombinaci s přípravkem Tasmar.

Působení tolkaponu na metabolismus jiných přípravků

Vzhledem ke své afinitě k cytochromu *CYP2C9* prokázané *in vitro*, může tolkapon interferovat s léky, jejichž clearance je závislá na této metabolické cestě, například tolbutamid a warfarin. V interakční studii tolkapon neměnil farmakokinetiku tolbutamidu. Klinicky významné interakce na cytochromu *CYP2C9* jsou proto velmi málo pravděpodobné.

Protože je v současné době pouze omezené množství informací o interakcích tolkaponu a warfarinu, je nutno monitorovat koagulační parametry, pokud jsou tyto dvě látky podávány společně.

Léky zvyšující hladiny katecholaminů

Protože tolkapon interferuje s metabolismem katecholaminů, interakce s jinými přípravky ovlivňujícími jejich hladiny jsou teoreticky možné.

Při současném podání přípravku Tasmar s kombinací levodopa/karbidopa a desipraminem nebyly zaznamenány signifikantní změny krevního tlaku, tepové frekvence ani plazmatických koncentrací desipraminu. Celkově došlo pouze k malému nárůstu počtu nežádoucích účinků. Zaznamenané nežádoucí účinky odpovídaly nežádoucím účinkům každého jednotlivého přípravku, pokud je podáván samostatně. Proto by silné inhibitory vychytávání noradrenalinu jako jsou desipramin, maprotilin nebo venlafaxin měly být podávány spolu s přípravkem Tasmar a přípravky obsahujícími levodopu pacientům s Parkinsonovou nemocí pouze se zvýšenou pozorností.

V klinických studiích, u pacientů užívajících Tasmar a přípravky obsahující levodopu, byl hlášen podobný výskyt nežádoucích účinků jako u pacientů, kterým byl současně podáván i selegilin (inhibitor MAO-B).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou žádné zkušenosti z klinických studií s podáváním tolkaponu těhotným ženám. Proto by měl být Tasmar v těhotenství podán pouze v případě, že potenciální prospěch převáží možné riziko pro plod.

Kojení

Ve studiích se zvířaty bylo zjištěno pronikání tolkaponu do mateřského mléka. Bezpečnost tolkaponu u kojenců není známa, proto by ženy léčené přípravkem Tasmar neměly kojit.

Fertilita

U potkanů a králíků byla po podání tolkaponu pozorována embryofetální toxicita (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků Tasmaru na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V klinických studiích nebylo u pacientů léčených přípravkem Tasmar zaznamenáno ovlivnění schopností řídit automobil a ovládat stroje. Pacienti by však měli být upozorněni, že samotné symptomy Parkinsonovy nemoci mohou ovlivnit jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

O Tasmaru, jako inhibitoru COMT je známo, že zvyšuje biologickou dostupnost současně podávané levodopy. Následné zvýšení dopaminergní stimulace může vést k dopaminergním nežádoucím účinkům pozorovaným po léčbě s inhibitory COMT. Pacienti léčení levodopou, u kterých se vyskytuje somnolence a/nebo epizody náhlého spánku musí být informováni o nutnosti upustit od řízení motorových vozidel nebo zapojení se do aktivit, během kterých zhoršení pozornosti může je nebo jejich okolí vystavit riziku vážných zranění nebo smrti (např. ovládaní strojů), a to až do doby, dokud takovéto opakované epizody a somnolence neustoupí (viz také bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejběžnějšími nežádoucími účinky zaznamenanými u pacientů léčených přípravkem Tasmar, které se vyskytovaly častěji než u pacientů na placebo, jsou uvedeny v následující tabulce. Tasmar jako inhibitor COMT prokazatelně zvyšuje biologickou dostupnost souběžně podané levodopy. Následkem toho dochází ke zvýšené dopaminergní stimulaci a dopaminergním nežádoucím účinkům, které se vyskytují i u dalších inhibitorů COMT. Mezi ně nejčastěji patří zvýšené dyskinezy, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, synkopa, ortostatické potíže, zácpa, poruchy spánku, ospalost, halucinace.

Jediným nežádoucím účinkem, který měl za následek předčasné ukončení léčby přípravkem Tasmar v klinických studiích, byl průjem (viz bod 4.4).

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Zkušenosti s přípravkem Tasmar získané v paralelních, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích u pacientů s Parkinsonovou nemocí jsou vyjádřeny v následující tabulce, která obsahuje seznam nežádoucích reakcí s možným vztahem k podávání přípravku Tasmar:

Souhrn nežádoucích reakcí s možným vztahem k podávání přípravku Tasmar, s hrubou četností výskytu v placebem kontrolovaných studiích fáze III:

| Třídy orgánových systémů | Výskyt | Nežádoucí účinky |
|---------------------------------|---------------|---|
| Infekce a infestace | Častý | Infekce horních cest dýchacích |
| Psychiatrické poruchy | Velmi častý | Poruchy spánku |
| | | Přílišné snění |
| | | Somnolence |
| | | Zmatenost |
| | | Halucinace |
| | Vzácné | Porucha impulzního chování* (zvýšeného libida, patologického hráčství, |

| | | |
|--|-------------|---|
| | | hypersexuality, záchvatovité přejídání a poruchy příjmu potravy (viz. bod 4.4)) |
| Poruchy nervového systému | Velmi častý | Dyskineze |
| | | Dystonie |
| | | Bolesti hlavy |
| | | Závratě |
| | Častý | Hypokinéza |
| | | Somnolence |
| | | Ostostatické potíže |
| Cévní poruchy | Velmi častý | Ortostatické potíže |
| | Častý | Synkopa |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Častý | Chřípka |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi častý | Nauzea |
| | | Průjem |
| | Častý | Zvracení |
| | | Zácpa |
| | | Xerostomie |
| | | Břišní bolesti |
| | | Dyspepsie |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi častý | Anoxerie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Častý | Zvýšené pocení |
| Poruchy ledvin a močových cest | Častý | Zbarvení moči |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Častý | Bolesti na prsou |
| | | Chřipkové stavy |
| Poruchy jater a žlučových cest | Méně častý | Poškození jater, ve vzácných případech s fatálním následkem* |
| Vyšetření | Častý | Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) |

****Nežádoucí účinky, u nichž nebylo možné z klinických studií odvodit žádnou frekvenci (tj. pokud nebyla v klinických studiích pozorována konkrétní nežádoucí reakce, ale byly hlášeny pouze po uvedení na trh), jsou označeny hvězdičkou (*) a kategorie četnosti byla vypočtena podle podle Guideline EU.***

Zvýšení alaninaminotransferázy

Zvýšení na více než trojnásobek horního limitu normálních (ULN) hodnot alaninaminotransferázy (ALT) se vyskytlo u 1 % pacientů léčených třikrát denně 100 mg přípravku Tasmar a u 3 % pacientů léčených třikrát denně 200 mg přípravku Tasmar. Zvýšení bylo přibližně dvakrát častěji u žen než u mužů. Ke zvýšení došlo obvykle mezi 6. až 12. týdnem po zahájení léčby a nebylo spojeno s klinickými příznaky. U přibližně poloviny případů se hladiny transamináz spontánně vrátily k bazálním hodnotám bez přerušení terapie přípravkem Tasmar. Ve zbývajících případech došlo k návratu hladin transamináz k výchozím hodnotám po přerušení terapie přípravkem Tasmar.

Poškození jater

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy těžkého poškození jater včetně smrtelných případů (viz bod 4.4).

Neuroleptický maligní syndrom

V několika ojedinělých případech se po snížení dávky nebo úplném vysazení přípravku Tasmar a nebo po vysazení Tasmaru a současném snížení dávky ostatních současně podávaných dopaminergních přípravků vyskytl komplex symptomů neuroleptického maligního syndromu (viz bod 4.4). U malého počtu pacientů byla hlášena rhabdomyolýza v důsledku těžké dyskinezy nebo NMS.

Změna barvy moče

Tolcapon a jeho metabolity jsou žluté a mohou způsobit neškodné intenzivnější zbarvení moče pacienta.

Porucha kontroly impulzivního chování

U pacientů, kteří byli léčeni dopaminergními agonisty a/nebo jinou dopaminergní léčbou jako např. kombinací přípravku Tasmar a levodopa, bylo zaznamenáno zvýšení libida, hypersexualita hráčství, záchvatovité přejídání a poruchy příjmu potravy (viz. bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).*

4.9 Předávkování

V ojedinělých případech bylo hlášeno náhodné nebo úmyslné předávkování tabletami s tolcaponem. Klinické okolnosti těchto případů však byly natolik rozdílné, že z nich nelze vyvozovat žádné obecné závěry.

Nejvyšší dávka podaná člověku byla 800 mg tolkaponu třikrát denně jak v kombinaci s levodopou, tak samostatně, v rámci jednotýdenní studie se staršími zdravými dobrovolníky. Průměrná hodnota maxima plasmatické koncentrace tolkaponu byla 30 µg/ml (ve srovnání se 3 resp. 6 µg/ml při dávce 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně tolkaponu). U těchto dobrovolníků byla zaznamenána nauzea, zvracení a závratě, především pak u osob užívajících současně levodopu.

Léčba předávkování: Je doporučena hospitalizace. Je indikována celková podpurná léčba. Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem přípravku nebude mít pravděpodobně hemodialýza pro pacienta větší prospěch.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonikum, další dopaminergní léčiva, ATC kód: NO4BX01

Mechanismus účinku

Tolkapon je perorálně podávaný, selektivní a reverzibilní inhibitor enzymu katechol-*O*-methyltransferáza (COMT). Jeho podání společně s levodopou a inhibitorem dekarboxylázy aromatických aminokyselin (AADC-I) udržuje stabilnější hladiny levodopy snížením metabolismu levodopy na 3-methoxy-4-hydroxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Vysoké plasmatické hladiny 3-OMD byly spojeny se sníženou terapeutickou odpovědí pacientů s Parkinsonovou nemocí na levodopu. Tolkapon výrazně snižuje tvorbu 3-OMD.

Farmakodynamické účinky

Klinické studie se zdravými dobrovolníky prokázaly reverzibilní inhibici COMT z lidských erytrocytů po perorálním podání tolkaponu. Inhibice je přímo závislá na plasmatické koncentraci tolkaponu. Maximální inhibice aktivity erytrocytární COMT při dávce 200 mg tolkaponu je v průměru vyšší než 80 %. Pokud byl Tasmar podáván v dávce 200 mg třikrát denně, inhibice erytrocytární COMT byla v průměru 30 % až 45 % bez známek rozvoje tolerance.

Po vysazení tolkaponu bylo pozorováno přechodné zvýšení hladin erytrocytární COMT ve srovnání s hodnotami před zahájením léčby. Klinické studie u pacientů s Parkinsonovou nemocí však prokázaly, že

po přerušení léčby tolkaponem nedochází k signifikantním změnám farmakokinetiky levodopy ani terapeutické odpovědi pacientů na levodopu ve srovnání se stavem před zahájením léčby.

Společné podávání přípravku Tasmar s levodopou zvyšuje přibližně dvakrát relativní biologickou dostupnost (AUC) levodopy. To je výsledkem poklesu clearance levodopy a prodloužení jejího terminálního eliminačního poločasu ($t_{1/2}$). Shrnuto, průměrná hodnota maximální plasmatické koncentrace (C_{max}) levodopy zůstává nezměněna, stejně jako čas nutný k jejímu dosažení (t_{max}). Nástup účinku tolkaponu se dostavuje po jeho prvním podání. Klinické studie se zdravými dobrovolníky i pacienty s Parkinsonovou nemocí potvrdily maximální účinnost tolkaponu v dávkách 100 – 200 mg. Tolkapon zároveň v závislosti na dávce výrazně snižoval plasmatické hladiny 3-OMD při současném podávání s levodopou/AADC-I (benserazid nebo karbidopa).

Působení tolkaponu na farmakokinetiku levodopy je podobné u všech lékových forem levodopy/benserazidu a levodopy/karbidopy a je přitom je nezávislé na dávce levodopy, poměru levodopa/AADC-I (benserazid nebo karbidopa) nebo použití formy s řízeným uvolňováním.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dvojitě slepé placebem kontrolované klinické studie prokázaly významnou redukci "OFF" času o přibližně 20 – 30 % a podobné zvýšení "ON" času doprovázené redukcí závažnosti symptomů u pacientů s fluktuacemi léčených přípravkem Tasmar. Rovněž celkové hodnocení účinnosti přípravku provedené zkoušejícími v klinických studiích prokázalo významné zlepšení stavu pacientů.

Dvojitě slepá klinická studie srovnávala Tasmar s entakaponem u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří měli denně alespoň 3 hodiny OFF času při optimalizované léčbě levodopou. Primární výsledný ukazatel byl podíl pacientů s jedno a vícehodinovým zvýšením doby ON (viz tabulka 1).

Tab. 1 Primární a sekundární výsledné ukazatele a retrospektivní analýza dvojitě slepé klinické studie

| | Entakapon N=75 | Tolkapon N=75 | Hodnota P | 95% CI |
|---|-------------------|------------------|-----------|-----------|
| Primární výsledný ukazatel | | | | |
| Počet (podíl) pacientů s odezvou ≥ 1 hodin času „ON“ | 32 (43 %) | 40 (53 %) | p=0,191 | -5,2;26,6 |
| Sekundární výsledný ukazatel | | | | |
| Počet (podíl) s mírným nebo výrazným zlepšením | 19 (25 %) | 29 (39 %) | p=0,080 | -1,4;28,1 |
| Počet (podíl) zlepšených pacientů v primárním a sekundárním výsledném ukazateli | 13 (17 %) | 24 (32 %) | NA | NA |

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V terapeutických koncentracích je farmakokinetika tolkaponu lineární a nezávislá na současném podávání levodopy/AADC-I (benserazid nebo karbidopa).

Absorpce

Tolkapon je rychle absorbován, hodnota t_{max} je přibližně 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 65 %. Pokud je tolkapon podáván třikrát denně v dávce 100 mg nebo 200 mg, nedochází k jeho akumulaci. V těchto dávkách je hodnota C_{max} přibližně 3 respektive 6 $\mu\text{g/ml}$. Potrava zpožďuje a snižuje absorpci tolkaponu, ale relativní biologická dostupnost tolkaponu podaného současně se stravou je přesto 80 % až 90 %.

Distribuce

Distribuční objem (V_{ss}) tolkaponu je malý (9 l). Vzhledem k jeho silné vazbě na bílkoviny (>99,9 %) tolkapon neproniká široce do tkání. V pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že tolkapon se váže především na sérový albumin.

Metabolismus/Eliminace

Tolkapon je téměř kompletně metabolizován před jeho vyloučením, jenom velmi malý podíl (0,5 % dávky) je nalézán nezměněn v moči. Hlavní metabolickou drahou tolkaponu je konjugace na inaktivní glukuronid. Navíc je látka methylována enzymem COMT na 3-O-methyl-tolkapon a následně metabolizována cytochromy P450 3A4 a P450 2A6 na primární alkohol (hydroxylace methylové skupiny), který je následně oxidován na karboxylovou kyselinu. Redukce na předpokládaný amin, stejně jako následná N-acetylace je minoritní metabolickou drahou tolkaponu. Po perorálním podání tolkaponu je 60 % metabolitů vylučováno močí a 40 % stolicí.

Tolkapon je přípravek s nízkým poměrem vylučování (vylučovací poměr = 0,15) s průměrnou hodnotou systémové clearance kolem 7 l/h. Hodnota $t_{1/2}$ tolkaponu je přibližně 2 hodiny.

Snížená funkce jater

S ohledem na riziko poškození jater, které bylo zaznamenáno po uvedení přípravku na trh, je Tasmar u pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými hodnotami jaterních enzymů kontraindikován. V klinické studii u pacientů s poruchami funkce jater bylo prokázáno, že středně těžké poškození funkce jater jiné, než způsobené cirhózou, nemá žádný vliv na farmakokinetiku tolkaponu. U pacientů se středně těžkým cirhotickým poškozením jater však byla clearance nevázaného tolkaponu snížena téměř o 50 %. Toto snížení může tedy dvojnásobně zvýšit koncentraci nevázaného tolkaponu.

Snížená funkce ledvin

U pacientů s poškozením funkce ledvin nebyla farmakokinetika tolkaponu studována. Nicméně vztah renálních funkcí a farmakokinetiky tolkaponu byl studován s využitím farmakokinetických výsledků u osob, které se zúčastnily klinického zkoušení. Údaje od více než 400 pacientů potvrdily, že v širokém rozmezí hodnot clearance kreatininu (30 – 130 ml/min.) není farmakokinetika tolkaponu ovlivněna funkcí ledvin. Lze to vysvětlit skutečností, že pouze zanedbatelné množství nezměněného tolkaponu je vylučováno močí, a že hlavní metabolit tolkapon-glukuronid je vylučován jak do moče, tak do žluče (stolice).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neukazují na žádné zvláštní riziko pro lidi na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity.

Studie mutagenity a karcinogenity

V průběhu 24 měsíční studie karcinogenity se u 3 a 5 % potkanů ve skupině se střední resp. vysokou dávkou objevily renální epiteliální tumory (adenomy nebo karcinomy). Žádné známky renální toxicity nebyly zjištěny ve studii karcinogenity u skupiny potkanů na nízké dávce tolkaponu. Ve studii karcinogenity byla zjištěna zvýšená incidence adenokarcinomů dělohy ve skupině potkanů na nejvyšší dávce tolkaponu. Studie karcinogenity u myší nebo psů ale neprokázaly podobný vliv na poškození ledvinné tkáně.

Mutageneze

Nebyla zjištěna jakákoliv genotoxicita tolkaponu v kompletním souboru studií na mutagenitu přípravku.

Reprodukční toxicita

Ve studiích se zvířaty neměl tolkapon, pokud byl podáván samostatně, žádné teratogenní ani jiné závažné účinky na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Mikrokrytalická celulóza

Povidon K30

Sodná sůl karboxymetylškrobu
Monohydrát laktózy
Mastek
Magnesium-stearát

Potah:

Hypromelóza
Mastek
Žlutý oxid železitý
Etylcelulóza
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin
Natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnost

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry PVC/PE/PVDC (velikosti balení 30 nebo 60 potahovaných tablet)
V hnědých skleněných lahvích bez vysoušedla (velikosti balení 100 potahovaných tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/97/044/004-6

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997
Prodloužení registrace: 31. srpna 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 21.července 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhr údajů o přípravku, odstavec 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dále předkládá PSUR pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

Lahvička a štítek lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasmar 100 mg potahované tablety
tolcaponum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg tolkaponu

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

200 potahovaných tablet (hromadné balení obsahující 2 jednotlivá balení po 100 potahovaných tabletách.
Jednotlivá balení nelze prodávat samostatně)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Tablety se polykají celé. Tablety nerozlamujte a nedrtěte.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/97/044/007 30 tablet
EU/1/97/044/008 60 tablet
EU/1/97/044/003 100 tablet
EU/1/97/044/009 200 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE UVÁDĚNÉ V BRAILLOVĚ PÍSMĚ

Tasmar 100 mg (pouze na vnějším obalu)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Krabička s blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasmar 100 mg potahované tablety
tolcaponum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg tolkaponu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety se polykají celé. Tablety nerozlamujte a nedrťte.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15

DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/97/044/001 30 tablet
EU/1/97/044/002 60 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE UVÁDĚNÉ V BRAILLOVĚ PÍSMĚ

Tasmar 100 mg (pouze na vnějším obalu)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasmar 100 mg potahované tablety
tolcaponum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Healthcare Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. DALŠÍ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU**Lahvička a štítek lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tasmar 200 mg potahované tablety
tolcaponum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg tolkaponu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Potahovaná tableta

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety se polykají celé. Tablety nerozlamujte a nedrťte.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/97/044/006 100 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci

16. INFORMACE UVÁDĚNÉ V BRAILLOVĚ PÍSMĚ

Tasmar 200 mg (pouze na vnějším obalu)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU**Krabička s blistry****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tasmar 200 mg potahované tablety
tolcaponum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg tolkaponu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety se polykají celé. Tablety nerozlamujte a nedrťte.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/97/044/004 30 tablet

EU/1/97/044/005 60 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE UVÁDĚNÉ V BRAILLOVĚ PÍSMĚ

Tasmar 200 mg (pouze na vnějším obalu)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasmar 200 mg potahované tablety
tolcaponum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Healthcare Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. DALŠÍ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Tasmar 100 mg potahované tablety
tolcaponum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci předtím, než začnete tento přípravek užívat

- Ponechte si příbalovou informaci, pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento lék byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Tasmar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tasmar užívat
3. Jak se přípravek Tasmar užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Uchovávání přípravku Tasmar
6. Další informace

1. Co je přípravek Tasmar a k čemu se používá

Tasmar je užíván k léčbě Parkinsonovy choroby současně s léčivým přípravkem levodopa (v kombinaci levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa).

Tasmar se používá v případě, že všechny další léky nemohou stabilizovat příznaky Vaší Parkinsonovy nemoci.

K léčbě Parkinsonovy choroby již užíváte levodopu.

Přirozená bílkovina (enzym) Vašeho těla, catechol-O-methyltransferáza (COMT), rozkládá levodopu. Tasmar tento enzym blokuje, a tím zpomaluje rozklad levodopy. To znamená, že když je Tasmar podán společně s levodopou (kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa) mělo by u Vás dojít ke zlepšení příznaků Parkinsonovy nemoci.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tasmar užívat

Neužívejte přípravek Tasmar:

- pokud máte nemocná játra nebo zvýšené jaterní enzymy
- pokud máte těžké mimovolní pohyby (dyskineze)
- pokud jste v minulosti prodělali závažné příznaky jako ztuhlost svalů, horečka či mentální zmatenost (příznaky komplexu maligního neuroleptického syndromu (MNS) a/nebo máte poškození tkáně kosterních svalů (netraumatickou rhabdomyolýzu) nebo horečku (hypertermie).
- jestliže jste přecitlivělí (alergičtí) na léčivou látku tolkapone nebo na kteroukoliv další složku přípravku Tasmar.
- jestliže máte určitý druh nádoru ve dřeni nadledvin (feochromocytom)
- jestliže užíváte určité léky proti depresi a úzkosti, tzv. neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO)

Zvláštní opatření při použití přípravku Tasmar je zapotřebí:

Před užitím přípravku Tasmar se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčbu přípravkem Tasmar byste neměli zahajovat dříve, než Vám lékař

- popsál rizika léčby přípravkem Tasmar,
- vysvětlil nutná opatření ke snížení těchto rizik na minimum
- zodpověděl Vaše případné otázky.

Přípravek Tasmar byste měli užívat pouze v případě, že Vaše Parkinsonova choroba nedostatečně odpovídá na jiné léky.

Kromě toho, pokud u Vás nedojde do 3 týdnů k takovému zlepšení, které by vyrovnávalo rizika spojená s pokračováním léčby, lékař Vám léčbu přípravkem Tasmar ukončí.

Poškození jater.

Přípravek Tasmar může vyvolat vzácné, ale potenciálně smrtelné poškození jater. Poškození jater se nejčastěji objevuje mezi 1. a 6. měsícem léčby. Zároveň je nutno upozornit, že větší riziko poškození jater je u žen. Proto je třeba dodržet následující preventivní opatření:

-Před zahájením léčby:

Ke snížení rizika poškození jater byste neměli užívat Tasmar, jestliže

- máte onemocnění jater
- krevní testy provedené před zahájením léčby ukazují jakékoli jaterní odchylky (test ALT, alaninaminotransferázy a AST, aspartát aminotransferázy).

Během léčby:

Krevní testy budou prováděny v následujících časových intervalech:

- každé 2 týdny během prvního roku léčby,
- každé 4 týdny během dalších 6 měsíců
- každých 8 týdnů během další léčby.

Pokud se objeví jakékoli nenormální výsledky, léčba bude ukončena.

Léčba přípravkem Tasmar může někdy narušovat normální funkci jater. Proto pokud zjistíte příznaky, jako je nevolnost, zvracení, bolesti žaludku (zejména nad játry v pravé horní oblasti), nechutenství, slabost, horečka, ztmavnutí moči, žloutenka (žluté zbarvení kůže či očí) nebo pokud se snadněji unavíte, měli byste neprodleně kontaktovat svého lékaře.

Pokud jste v minulosti Tasmar užívali a během této léčby došlo k akutnímu poškození jater, neměli byste tento přípravek již nikdy užívat.

NMS (neuroleptický maligní syndrom)

Během léčby přípravkem Tasmar se mohou objevit příznaky neuroleptického maligní syndromu.

NMS (neuroleptický maligní syndrom) sestává z některých nebo všech následujících příznaků:

- závažná ztuhlost svalů, záškuby svalů, rukou či nohou a bolest svalů. Poškození svalů může někdy vyvolat tmavé zbarvení moči.
- Mezi další významné příznaky patří vysoká horečka a mentální zmatenost.

Velmi vzácně můžete po náhlém snížení dávky či ukončení léčby přípravkem Tasmar či jinými antiparkinsoniky zaznamenat závažné příznaky jako ztuhlost svalů, horečka či mentální zmatenost.

V takovém případě informujte svého lékaře.

Je třeba dodržet následující preventivní opatření.

Před zahájením léčby:

Aby se snížilo riziko NMS, nesmíte zahajovat léčbu přípravkem Tasmar, jestliže Vám lékař řekl, že máte závažnou dyskinesii (mimovolní pohyby) nebo jste v minulosti měli onemocnění, které by mohlo být NMS.

Informujte lékaře o všech lécích na lékařských předpis i volně prodejných, jelikož riziko NMS může být vyšší, jestliže užíváte léky, které mohou změnit účinky dopaminu a serotoninu, což jsou látky přenášející vzruchy v mozku.

Během léčby:

Jestliže zaznamenáte výše uvedené příznaky, o nichž se domníváte, že by mohly být NMS, měli byste o tom ihned informovat lékaře.

Bez porady s lékařem neukončujte léčbu přípravkem Tasmar či jiným antiparkinsonikem, jelikož by se

tím mohlo zvýšit riziko NMS.

Zároveň informujte svého lékaře:

- trpíte-li jakýmkoliv jiným onemocněním než Parkinsonova nemoc
- jste alergičtí vůči jiným lékům, potravně nebo barvivům
- krátce po zahájení léčby a během léčby přípravkem Tasmar můžete mít příznaky vyvolané levodopou jako dyskineze (mimovolní pohyby) a nevolnost. Pokud se necítíte dobře, měli byste kontaktovat lékaře, neboť může být nutné snížení dávky levodopy.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užívali v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu (volně prodejné léky a rostlinné přípravky).

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, především pak pokud užíváte:

- léky proti depresi,
- α -methyldopu (lék na léčbu vysokého krevního tlaku),
- apomorfín (lék na léčbu Parkinsonovy nemoci),
- dobutamin (lék užívaný k léčbě chronického onemocnění srdce),
- adrenalin a isoprenalin (léky užívané při srdečním infarktu),
- antikoagulantia warfarinového typu (léky k zabránění srážení krve). V takovém případě Vám lékař může provádět pravidelné vyšetření krve, aby mohl sledovat její srážlivost.

Jestliže Vás přijmou do nemocnice nebo v případě, že Vám je předepsán nový lék, musíte lékaře informovat o tom, že užíváte Tasmar.

Užívání přípravku Tasmar s jídlem a pitím

Tasmar můžete užívat během jídla i mimo něj.

Tasmar je nutno zapít 1 sklenicí vody.

Těhotenství a kojení

Těhotenství:

O svém případném těhotenství musíte informovat svého lékaře, informujte jej také v případě, že těhotenství plánujete. Váš lékař s Vámi bude hovořit o možném riziku a prospěchu z léčby přípravkem Tasmar během těhotenství.

Kojení:

Účinky přípravku Tasmar na kojence nebyly studovány. Proto byste během léčby přípravkem Tasmar neměla kojit.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Protože schopnost řídit automobil nebo obsluhovat stroje může být Parkinsonovou nemocí ovlivněna, měli byste to konzultovat se svým lékařem.

Tasmar ovlivňuje příznaky Parkinsonovy nemoci.

Tasmar užívaný společně s dalšími léky pro léčbu Parkinsonovy nemoci může způsobit zvýšenou ospalost (spavost) a okamžiky náhlého spánku (kdy můžete náhle usnout). Z tohoto důvodu musíte upustit od řízení motorových vozidel a nesmíte vykonávat činnosti, kde zapojení se do aktivit, během kterých zhoršení pozornosti může Vás nebo Vaše okolí vystavit riziku vážných zranění nebo smrti (např. ovládání strojů) a to až do doby, dokud takovéto opakované epizody a somnolence neustoupí.

Tasmar obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

3. Jak se přípravek Tasmar užívá

Užívejte Tasmar přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jisti, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování a četnost podání

Lékař by měl léčbu zahajovat vždy standardní dávkou (100 mg (1 tableta) třikrát denně).

Pokud se do 3 týdnů neprojeví příznivý účinek léčby, je nutné Tasmar vysadit.

Ke zlepšení účinnosti může lékař přistoupit ke zvýšení dávky na 2 tablety 3krát denně (200 mg třikrát denně), ale pouze v případě, že přínos zvládnutí příznaků Parkinsonovy nemoci převažuje nad rizikem nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky vyšších dávek mohou být závažné a poškozovat játra. Pokud se Váš stav nezlepší po 3 týdnech zvýšené dávky, lékař by měl ukončit Vaši léčbu Tasmarem.

Na počátku i během léčby přípravkem Tasmar může lékař doporučit změnu dávkování levodopy. Lékař Vám poradí, co máte dělat.

Jak se přípravek užívá:

Tasmar po polknutí zapijte 1 sklenicí vody.

Tablety nerozlamujte ani nedrťte.

První tableta přípravku Tasmar se užije ráno spolu s dalším antiparkinsonikem, levodopou.

Následující dávky přípravku Tasmar se užívají s odstupem 6 a 12 hodin.

| Denní doba | Dávka | Poznámka |
|-------------------|---------------------------------------|--|
| Ráno | 1 potahovaná tableta přípravku Tasmar | Současně s první denní dávkou levodopy |
| Během dne | 1 potahovaná tableta přípravku Tasmar | |
| Večer | 1 potahovaná tableta přípravku Tasmar | |

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tasmar, než jste měl(a)

V takovém případě kontaktujte okamžitě svého lékaře, lékárníka nebo nemocnici, protože může být nutný okamžitý lékařský zákrok.

Při náhodném užití Vašich tablet někým jiným kontaktujte okamžitě lékaře nebo nemocnici, protože může být nutný okamžitý lékařský zákrok.

Příznaky předávkování jsou pocit na zvracení, zvracení, závratě a dýchací obtíže.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tasmar

Zapomenete-li užít dávku, užijte ji ihned, jakmile si vzpomenete, a pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Pokud se však blíží čas pro další dávku, vynechanou dávku nenahrazujte.

Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste opomenuli užít několik dávek, informujte svého lékaře a řiďte se jeho doporučením.

Bez doporučení lékaře léčbu nesnižujte ani nepřerušujte doporučenou dávku.

Následky ukončení léčby přípravkem Tasmar

Bez doporučení lékaře nesnižujte ani neukončujte užívání léku. V otázce délky léčby přípravkem Tasmar vždy postupujte podle pokynů lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

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

Četnost níže uvedených možných nežádoucích účinků se uvádí následovně:

| | |
|---------------|--|
| Velmi časté: | vyskytují se u více než 1 pacienta z 10 |
| Časté: | vyskytují se u 1 až 10 pacientů ze 100 |
| Méně časté: | vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 1000 |
| Vzácné: | vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 10000 |
| Velmi vzácné: | vyskytují se u méně než 1 pacienta z 10000 |
| Není známo: | četnost nelze z dostupných údajů určit |

Neprodleně informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- jestliže se během užívání přípravku Tasmar necítíte dobře
- jestliže zaznamenáte příznaky jako **nevolnost, zvracení, bolest břicha, ztráta chuti k jídlu, slabost, horečka, tmavé zbarvení moči nebo žloutenka**, neboť občas byly zaznamenány poruchy funkce jater a někdy i závažná hepatitida (zánět jater),
- jestliže zaznamenáte **ztmavnutí moči**, jelikož se může jednat o projev poškození svalů či jater. Jiné žluté zbarvení moči je obvykle neškodné,
- jestliže se u Vás vyskytne **neustupující nebo silný průjem**.

Další možné nežádoucí účinky:

- **Velmi časté**
- mimovolní pohyby (dyskinéze)
- nevolnost, snížení chuti k jídlu, průjem
- bolest hlavy, závrať
- problémy se spánkem, spavost
- pocit slabosti, když vstanete, mdloba
- duševní zmatenost a halucinace
- pohybové poruchy s mimovolními svalovými stahy nebo nesprávným uložením orgánů (dystonie)
- nadměrné snění

Časté:

- bolest na hrudi
- zácpa, bolest žaludku, zvracení, sucho v ústech,
- zvýšené pocení,
- pohybové poruchy s mimovolními svalovými stahy nebo nesprávným uložením orgánů (dystonie),
- chřipka a chřipkové příznaky
- omezené volné a mimovolné pohyby (hypokineze)
- infekce horních cest dýchacích
- zvýšení specifických jaterních enzymů
- změny zbarvení moči

Méně časté:

- poškození jater, ve vzácných případech s fatálním následkem

Vzácné:

- závažné příznaky jako svalová ztuhlost, horečka či duševní zmatenost (neuroleptický maligní syndrom) po náhlém snížení dávky či vysazení antiparkinsonika.
- porucha impulzního chování (neschopnost odolat škodlivému chování)
- Toto může zahrnovat:
 - o Silný touha k nadměrnému hazardu i přes vážné osobní nebo rodinné důsledky.

- o Změněný nebo zvýšený sexuální zájem a chování, které je pro vás nebo ostatní důležité, například zvýšená sexuální touha.
- o Nekontrolované nadměrné nákupy nebo výdaje.
- o Nadměrné stravování (konzumace velkého množství jídla v krátkém časovém období) nebo nutkavé stravování (jíst více jídla, než je obvyklé a více, než je potřeba k uspokojení vašeho hladu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Uchovávání přípravku Tasmar

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Přípravek Tasmar nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte přípravek Tasmar, jestliže zaznamenáte, že tablety jsou poškozené.

6. Další informace

Co přípravek Tasmar obsahuje

- Léčivou látkou je tolkapon (100 mg v jedné potahované tabletě)
- Pomocné látky jsou:
 Jádro tablety: hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrystalická celulóza, povidon K30, sodná sůl karboxymetylskrobu, laktóza, mastek, magnesium-stearát,
 Potah tablety: hypromelóza, mastek, žlutý oxid železitý, etylcelulóza, oxid titaničitý, triacetin, natrium-lauryl-sulfát.

Jak přípravek Tasmar vypadá a co obsahuje toto balení

Tasmar 100 mg je bledě až světle žlutá, šestihranná, bikonvexní potahovaná tableta. S vyraženým nápisem „TASMAR“ a „100“ na jedné straně.

Tasmar se dodává v blistrech PVC/PE/PVDC (velikosti balení 30 nebo 60 potahovaných tablet) a ve skleněných lahvích (velikosti balení 30, 60, 100 nebo 200 potahovaných tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Viatrix Healthcare Limited
 Damastown Industrial Park
 Mulhuddart
 Dublin 15
 DUBLIN
 Irsko

Výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

България

Майлан ЕООД
бул. Ситняково 48, ет. 7
Офис сграда „Сердика Офиси“
1505 София
Тел: +359 2 44 55400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
H-1138 Budapest,
Váci út 150.
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
NL-1186 DM Amstelveen
Tel: +31 20 426 33 00

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Norge

Viatris AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Eesti

Meda Pharma SIA
Liivalaia 13/15
10118 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390

Ελλάδα

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Τηλ: +30 210 6 77 5690

Polska

Mylan Healthcare Sp.z.o.o.
ul. Postepu 21 B
02-676 Warszawa
Tel: +48 22 5466400

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Av. D. João II,
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa
Tel:+351 214 127 200

France

ViatrixMédical
1 Bis place de la Défense
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Meda Pharma SIA
101 Mūkusalas str.
Rīga LV - 1004
Tāl: +371 67616137

Lietuva

Meda Pharma SIA
Žalgirio str. 90-100
Vilnius LT-09303
Tel. + 370 52051288

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s r.o.
Tel: +421 2 32199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Tel: +46 8 630 1900

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Datum poslední revize textu:

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

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Tasmar 200 mg potahované tablety
tolcaponum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci předtím, než začnete tento přípravek užívat

- Ponechte si příbalovou informaci, pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento lék byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Tasmar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tasmar užívat
3. Jak se přípravek Tasmar užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Uchování přípravku Tasmar
6. Další informace

1. Co je přípravek Tasmar a k čemu se používá

Tasmar je užíván k léčbě Parkinsonovy choroby současně s léčivým přípravkem levodopa (v kombinaci levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa).

Tasmar se používá v případě, že všechny další léky nemohou stabilizovat příznaky Vaší Parkinsonovy nemoci.

K léčbě Parkinsonovy choroby již užíváte levodopu.

Přirozená bílkovina (enzym) Vašeho těla, katechol-O-methyltransferáza (COMT), rozkládá levodopu. Tasmar tento enzym blokuje, a tím zpomaluje rozklad levodopy. To znamená, že když je Tasmar podán společně s levodopou (kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa) mělo by u Vás dojít ke zlepšení příznaků Parkinsonovy nemoci.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tasmar užívat

Neužívejte přípravek Tasmar:

- pokud máte nemocná játra nebo zvýšené jaterní enzymy
- pokud máte těžké mimovolní pohyby (dyskineze)
- pokud jste v minulosti prodělali závažné příznaky jako ztuhlost svalů, horečka či mentální zmatenost (příznaky komplexu maligního neuroleptického syndromu (MNS) a/nebo máte poškození tkáně kosterních svalů (netraumatickou rhabdomyolýzu) nebo horečku (hypertermii).
- jestliže jste přecitlivělí (alergičtí) na léčivou látku tolkapone nebo na kteroukoliv další složku přípravku Tasmar.
- jestliže máte určitý druh nádoru ve dřeni nadledvin (feochromocytom)
- jestliže užíváte určité léky proti depresi a úzkosti, tzv. neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO)

Zvláštní opatření při použití přípravku Tasmar je zapotřebí:

Před užitím přípravku Tasmar se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčbu přípravkem Tasmar byste neměli zahajovat dříve, než Vám lékař

- popsal rizika léčby přípravkem Tasmar

- vysvětlil nutná opatření ke snížení těchto rizik na minimum
- zodpověděl Vaše případné otázky.

Přípravek Tasmar byste měli užívat pouze v případě, že Vaše Parkinsonova choroba nedostatečně odpovídá na jiné léky.

Kromě toho, pokud u Vás nedojde do 3 týdnů k takovému zlepšení, které by vyrovnávalo rizika spojená s pokračováním léčby, lékař Vám léčbu přípravkem Tasmar ukončí.

Poškození jater.

Přípravek Tasmar může vyvolat vzácné, ale potenciálně smrtelné poškození jater. Poškození jater se nejčastěji objevuje mezi 1. a 6. měsícem léčby. Zároveň je nutno upozornit, že větší riziko poškození jater je u žen. Proto je třeba dodržet následující preventivní opatření:

Před zahájením léčby:

Ke snížení rizika poškození jater byste neměli užívat Tasmar, jestliže

- máte onemocnění jater
- krevní testy provedené před zahájením léčby ukazují jakékoli jaterní odchylky (test ALT, alaninaminotransferázy a AST, aspartát aminotransferázy).

Během léčby:

Krevní testy budou prováděny

v následujících časových intervalech:

- každé 2 týdny během prvního roku léčby,
- každé 4 týdny během dalších 6 měsíců
- každých 8 týdnů během další léčby.

Pokud se objeví jakékoli nenormální výsledky, léčba bude ukončena.

Léčba přípravkem Tasmar může někdy narušovat normální funkci jater. Proto pokud zjistíte příznaky, jako je nevolnost, zvracení, bolesti žaludku (zejména nad játry v pravé horní oblasti), nechutenství, slabost, horečka, ztmavnutí moči, žloutenka (žluté zbarvení kůže či očí) nebo pokud se snadněji unavíte, měli byste neprodleně kontaktovat svého lékaře.

Pokud jste v minulosti Tasmar užívali a během této léčby došlo k akutnímu poškození jater, neměli byste tento přípravek již nikdy užívat.

NMS (neuroleptický maligní syndrom)

Během léčby přípravkem Tasmar se mohou objevit příznaky neuroleptického maligního syndromu.

NMS (neuroleptický maligní syndrom) sestává z některých nebo všech následujících příznaků:

- závažná ztuhlost svalů, záškuby svalů, rukou či nohou a bolest svalů. Poškození svalů může někdy vyvolat tmavé zbarvení moči.
- Mezi další významné příznaky patří vysoká horečka a mentální zmatenost.

Velmi vzácně můžete po náhlém snížení dávky či ukončení léčby přípravkem Tasmar či jinými antiparkinsoniky zaznamenat závažné příznaky jako ztuhlost svalů, horečka či mentální zmatenost. V takovém případě informujte svého lékaře.

Je třeba dodržet následující preventivní opatření.

Před zahájením léčby: Aby se snížilo riziko NMS, nesmíte zahajovat léčbu přípravkem Tasmar, jestliže Vám lékař řekl, že máte závažnou dyskinesii (mimovolní pohyby) nebo jste v minulosti měli onemocnění, které by mohlo být NMS.

Informujte lékaře o všech lécích na lékařských předpis i volně prodejných, jelikož riziko NMS může být vyšší, jestliže užíváte léky, které mohou změnit účinky dopaminu a serotoninu, což jsou látky přenášející vzruchy v mozku.

Během léčby: Jestliže zaznamenáte výše uvedené příznaky, o nichž se domníváte, že by mohly být NMS, měli byste o tom ihned informovat lékaře.

Bez porady s lékařem neukončujte léčbu přípravkem Tasmar či jiným antiparkinsonikem, jelikož by se

tím mohlo zvýšit riziko NMS.

Zároveň informujte svého lékaře:

- trpíte-li jakýmkoliv jiným onemocněním než Parkinsonova nemoc
- jste alergičtí vůči jiným lékům, potravě nebo barvivům
- krátce po zahájení léčby a během léčby přípravkem Tasmar můžete mít příznaky vyvolané levodopou jako dyskineze (mimovolní pohyby) a nevolnost. Pokud se necítíte dobře, měli byste kontaktovat lékaře, neboť může být nutné snížení dávky levodopy.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užívali v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu (volně prodejné léky a rostlinné přípravky).

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, především pak pokud užíváte:

- léky proti depresi,
- α -methyldopu (lék na léčbu vysokého krevního tlaku),
- apomorfin (lék na léčbu Parkinsonovy nemoci),
- dobutamin (lék užívaný k léčbě chronického onemocnění srdce),
- adrenalin a isoprenalin (léky užívané při srdečním infarktu),
- antikoagulantia warfarinového typu (léky k zabránění srážení krve). V takovém případě Vám lékař může provádět pravidelné vyšetření krve, aby mohl sledovat její srážlivost.

Jestliže Vás přijmou do nemocnice nebo v případě, že Vám je předepsán nový lék, musíte lékaře informovat o tom, že užíváte Tasmar.

Užívání přípravku Tasmar s jídlem a pitím

Tasmar můžete užívat během jídla i mimo něj.

Tasmar je nutno zapít 1 sklenicí vody.

Těhotenství a kojení

Těhotenství:

O svém případném těhotenství musíte informovat svého lékaře, informujte jej také v případě, že těhotenství plánujete. Váš lékař s Vámi bude hovořit o možném riziku a prospěchu z léčby přípravkem Tasmar během těhotenství.

Kojení:

Účinky přípravku Tasmar na kojence nebyly studovány. Proto byste během léčby přípravkem Tasmar neměla kojit.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Protože schopnost řídit automobil nebo obsluhovat stroje může být Parkinsonovou nemocí ovlivněna, měli byste to konzultovat se svým lékařem.

Tasmar ovlivňuje příznaky Parkinsonovy nemoci.

Tasmar ovlivňuje příznaky Parkinsonovy nemoci. Tasmar užívaný společně s dalšími léky pro léčbu Parkinsonovy nemoci může způsobit zvýšenou ospalost (spavost) okamžiky náhlého spánku (kdy můžete náhle usnout). Z tohoto důvodu musíte upustit od řízení motorových vozidel či obsluhy strojů a to až do doby, dokud zvýšená ospalost neustoupí.

Tasmar obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Tasmar užívá

Užívejte Tasmar přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jisti, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování a četnost podání

Ke zlepšení účinnosti může lékař přistoupit ke zvýšení dávky na vyšší dávku (200 mg třikrát denně), ale pouze v případě, že přínos zvládnutí příznaků Parkinsonovy nemoci převažuje nad rizikem nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky vyšších dávek mohou být závažné a poškozovat játra. Pokud se Váš stav nezlepší po 3 týdnech zvýšené dávky, lékař by měl ukončit Vaši léčbu Tasmarem.

Na počátku i během léčby přípravkem Tasmar může lékař doporučit změnu dávkování levodopy. Lékař Vám poradí, co máte dělat.

Jak se přípravek užívá:

Tasmar po polknutí zapijte 1 sklenicí vody.

Tablety nerozlamujte ani nedrťte.

První tableta přípravku Tasmar se užije ráno spolu s dalším antiparkinsonikem, levodopou.

Následující dávky přípravku Tasmar se užívají s odstupem 6 a 12 hodin.

| Denní doba | Dávka | Poznámka |
|------------|---------------------------------------|--|
| Ráno | 1 potahovaná tableta přípravku Tasmar | Současně s první denní dávkou levodopy |
| Během dne | 1 potahovaná tableta přípravku Tasmar | |
| Večer | 1 potahovaná tableta přípravku Tasmar | |

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tasmar, než jste měl(a)

V takovém případě kontaktujte okamžitě svého lékaře, lékárníka nebo nemocnici, protože může být nutný okamžitý lékařský zákrok.

Při náhodném užití Vašich tablet někým jiným kontaktujte okamžitě lékaře nebo nemocnici, protože může být nutný okamžitý lékařský zákrok.

Příznaky předávkování jsou pocit na zvracení, zvracení, závratě a dýchací obtíže.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tasmar

Zapomenete-li užít dávku, užijte ji ihned, jakmile si vzpomenete, a pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase.

Pokud se však blíží čas pro další dávku, vynechanou dávku nenahrazujte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste opomenuli užít několik dávek, informujte svého lékaře a řiďte se jeho doporučením.

Bez doporučení lékaře léčbu nesnižujte ani nepřerušujte doporučenou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tasmar

Bez doporučení lékaře nesnižujte ani neukončujte užívání léku. V otázce délky léčby přípravkem Tasmar vždy postupujte podle pokynů lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

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

Četnost níže uvedených možných nežádoucích účinků se uvádí následovně:

| | |
|---------------|--|
| Velmi časté: | vyskytují se u více než 1 pacienta z 10 |
| Časté: | vyskytují se u 1 až 10 pacientů ze 100 |
| Méně časté: | vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 1000 |
| Vzácné: | vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 10000 |
| Velmi vzácné: | vyskytují se u méně než 1 pacienta z 10000 |
| Není známo: | četnost nelze z dostupných údajů určit |

Neprodleně informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- jestliže se během užívání přípravku Tasmar **ne cítíte dobře**
- jestliže zaznamenáte příznaky jako **nevolnost, zvracení, bolest břicha, ztráta chuti k jídlu, slabost, horečka, tmavé zbarvení moči nebo žloutenka**, neboť poruchy funkce jater a někdy i závažná hepatitida (zánět jater)
- jestliže zaznamenáte **ztmavnutí moči**, jelikož se může jednat o projev poškození svalů či jater. Jiné žluté zbarvení moči je obvykle neškodné.
- jestliže se u Vás vyskytne **neustupující nebo silný průjem**

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté:

- mimovolní pohyby (dyskinéze)
- nevolnost, snížení chuti k jídlu, průjem
- bolest hlavy, závrať
- problémy se spánkem, spavost
- pocit slabosti, když vstanete, mdloba
- duševní zmatenost a halucinace
- pohybové poruchy s mimovolními svalovými stahy nebo nesprávným uložením orgánů (dystonie)
- nadměrné snění

Časté:

- bolest na hrudi
- zácpa, bolest žaludku, zvracení, sucho v ústech,
- zvýšené pocení,
- chřipka a chřipkové příznaky
- omezené volné a mimovolné pohyby (hypokineze)
- infekce horních cest dýchacích
- zvýšení specifických jaterních enzymů
- změny zbarvení moči

Méně časté:

- poškození jater, ve vzácných případech s fatálním následkem

Vzácné:

- závažné příznaky jako svalová ztuhlost, horečka či duševní zmatenost (neuroleptický maligní syndrom) po náhlém snížení dávky či vysazení antiparkinsonika
- porucha impulzního chování (neschopnost odolat škodlivému chování)
- Toto může zahrnovat:
 - o Silný touha k nadměrnému hazardu i přes vážné osobní nebo rodinné důsledky.
 - o Změněný nebo zvýšený sexuální zájem a chování, které je pro vás nebo ostatní důležité, například zvýšená sexuální touha.

- o Nekontrolované nadměrné nákupy nebo výdaje.
- o Nadměrné stravování (konzumace velkého množství jídla v krátkém časovém období) nebo nutkavé stravování (jíst více jídla, než je obvyklé a více, než je potřeba k uspokojení vašeho hladu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Uchovávání přípravku Tasmar

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Tasmar nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte přípravek Tasmar, jestliže zaznamenáte, že tablety jsou poškozené.

6. Další informace

Co přípravek Tasmar obsahuje

- Léčivou látkou je tolfapon (200 mg v jedné potahované tabletě).
- Pomocné látky jsou:
 Jádro tablety: hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrytalická celulóza povidon K30, sodná sůl karboxymethylškrobu, laktóza, mastek, magnesium-stearát,
 Potah tablety: hypromelóza, mastek, žlutý oxid železitý, etylcelulóza, oxid titaničitý (E171), triacetin, natrium-lauryl-sulfát.

Jak přípravek Tasmar vypadá a co obsahuje toto balení

Tasmar 200 mg je bledě až světle žlutá, šestihránná, bikonvexní potahovaná tableta. S vyraženým nápisem „TASMAR“ a „200“ na jedné straně.

Tasmar se dodává jako potahované tablety obsahující 200 mg tolfaponu. Je k dispozici v blistrech ve velikostech balení po 30 nebo 60 tabletách a ve skleněných lahvích ve velikostech balení po 100 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Viatrix Healthcare Limited
 Damastown Industrial Park
 Mulhuddart
 Dublin 15
 DUBLIN
 Irsko

Výrobce

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

Polsko

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

България

Майлан ЕООД
бул. Ситняково 48, ет. 7
Офис сграда „Сердика Офиси“
1505 София
Тел: +359 2 44 55400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
H-1138 Budapest,
Váci út 150.
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Nederland

Mylan Healthcare B.V
Krijgsman 20
NL-1186 DM Amstelveen
Tel: +31 20 426 33 00

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Norge

Viatrix AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Eesti

Meda Pharma SIA
Liivalaia 13/15
10118 Tallinn
Tel. + 372 6261 025

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390

Ελλάδα

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Τηλ: +30 210 6 77 5690

Polska

Mylan Healthcare Sp.z.o.o.
ul. Postępu 21 B
02-672 Warszawa
Tel: +48 22 5466400

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Av. D. João II,
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa
Tel:+351 214 127 200

France

Viatrix Médical
1 Bis place de la Défense
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 40 80 15 55

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40372 579 000

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 235 059 90

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Meda Pharma SIA
101 Mūkusalas str.
Rīga LV-1004
Tāl: +371 67616137

Lietuva

Meda Pharma SIA
Žalgirio str. 90-100
Vilnius LT-09303
Tel. + 370 52051288

Slovenija

Viatris d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Tel: +46 8 630 1900

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Datum poslední revize textu:

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