

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasmar 100 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tolcaponă 100 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 7,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare galben deschis, hexagonal, biconvex, având gravat pe o față „TASMAR” și „100”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tasmar este indicat, în asocieri cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa, în tratamentul pacienților cu boală Parkinson idiopatică cu fluctuații motorii, responsabilă la levodopa, care nu răspund sau prezintă intoleranță la alți inhibitori COMT catechol-*O*-metil-transferază (vezi secțiunea 5.1). Datorită riscului afectării hepatice acute, potențial letale, Tasmar nu trebuie considerat ca terapie adjuvantă de prima linie la tratamentul cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa (vezi secțiunile 4.4 și 4.8).

Deoarece Tasmar trebuie folosit doar în combinație cu levodopa/benserazidă și levodopa/carbidopa, informațiile privind recomandarea acestor preparate levodopa se aplică de asemenea utilizării concomitente cu Tasmar.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Copii și adolescenți*

Tasmar nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită datelor insuficiente asupra siguranței sau eficacității. Nu există nicio indicație relevantă pentru utilizare la copii și adolescenți.

##### *Vârstnici*

Nu este recomandată nicio ajustare a dozei de Tasmar pentru pacienții vârstnici.

##### *Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3)*

Tasmar este contraindicat pentru pacienți cu boală hepatică sau enzime hepatice crescute.

##### *Insuficiență renală (vezi pct.5.2)*

Nu este recomandată nicio ajustare a dozei de Tasmar pentru pacienții cu disfuncție renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei de 30 ml/min sau mai mare). Pacienții cu disfuncție renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) trebuie să fie tratați cu precauție. Nicio informație asupra tolerabilității tolcaponei la aceste populații nu este disponibilă (vezi pct.5.2)

### Mod de administrare

Administrarea de Tasmar se va face numai pe bază de prescripție medicală și sub supravegherea unor medici cu experiență în managementul bolii Parkinson avansate.

Tasmar este administrat oral de trei ori pe zi, zilnic.

Tasmar poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct.5.2).

Comprimatele de Tasmar sunt acoperite de un film protector și trebuie să fie înghițite întregi deoarece tolcapona are un gust amar.

Tasmar poate fi combinat cu toate formele farmaceutice de levodopa/benserazidă și levodopa/carbidopa (vezi deasemenea pct. 4.5).

Prima doză din zi de Tasmar trebuie luată cu prima doză din zi de preparat levodopa, iar dozele următoare trebuie administrate aproximativ la 6 și 12 ore mai târziu. Tasmar se poate lua cu sau fără alimente (vezi secțiunea 5.2).

Doza recomandată de Tasmar este de 100 mg de 3 ori/zi, întotdeauna ca adjuvant al terapiei cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa. Numai în circumstanțe excepționale, când beneficiile clinice incrementale anticipate justifică riscul mărit al reacțiilor hepatice, doza se va mări la 200 mg de 3 ori/zi (vezi secțiunile 4.4 și 4.8). Tasmar trebuie întrerupt dacă nu se observă beneficii clinice semnificative în decurs de 3 săptămâni de la inițierea tratamentului (indiferent de doză).

Nu trebuie depășită doza terapeutică maximă de 200 mg de 3 ori/zi, deoarece nu există dovezi de eficacitate suplimentară la doze mai mari.

Funcția hepatică trebuie controlată înainte de începerea tratamentului cu Tasmar și apoi monitorizată la intervale de 2 săptămâni în primul an de terapie, la intervale de 4 săptămâni în următoarele 6 luni și apoi la intervale de 8 săptămâni. Dacă doza se mărește la 200 mg de 3 ori/zi, monitorizarea enzimelor hepatice trebuie efectuată înainte de mărirea dozei, și apoi reinițiată la intervalele de timp de mai sus (vezi secțiunile 4.4 și 4.8).

Tratamentul cu Tasmar trebuie de asemenea întrerupt dacă ALT (alanin aminotransferaza) și/sau AST (aspartat aminotransferaza) depășesc limita superioară a valorilor normale sau dacă simptomele sau semnele sugerează debutul insuficienței hepatice (vezi secțiunea 4.4).

### Ajustarea dozei de levodopa pe parcursul tratamentului cu Tasmar

Deoarece Tasmar reduce descompunerea levodopei în organism, la inițierea tratamentului cu Tasmar pot apărea reacții adverse datorate concentrațiilor crescute de levodopa. În studii clinice, peste 70% din pacienți au necesitat reducerea dozei zilnice de levodopa dacă aceasta era >600 mg sau dacă pacienții aveau diskinezie moderată sau severă înainte de începerea tratamentului.

La pacienții care au necesitat reducerea dozei zilnice de levodopa, această reducere a fost în medie de circa 30%. La începerea tratamentului cu Tasmar, toți pacienții trebuie informați care sunt simptomele supradozajului cu levodopa și ce trebuie să facă într-un astfel de caz.

### Ajustarea dozei de levodopa la întreruperea tratamentului cu Tasmar

Următoarele sugestii au la bază considerații farmacologice, nefiind evaluate în studii clinice. Doza de levodopa nu trebuie redusă atunci când terapia cu Tasmar este întreruptă din cauza reacțiilor adverse datorate concentrațiilor prea mari de levodopa. Cu toate acestea, când terapia cu Tasmar este întreruptă din alte motive, doza de levodopa va trebui probabil mărită în așa fel încât să ajungă la nivele egale sau mai mari decât cele dinaintea inițierii tratamentului cu Tasmar, în special dacă pacientului i s-a redus în mod substanțial doza de levodopa la începerea tratamentului cu Tasmar. În toate cazurile, pacienții trebuie instruiți cu privire la sub-doza de levodopa și la ce trebuie să facă dacă acesta se produce. Ajustarea dozei de levodopa va fi probabil necesară la 1 - 2 zile după întreruperea tratamentului cu Tasmar.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la tolcaponă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Dovezi ale unei afecțiuni hepatice sau valori crescute ale enzimelor hepatice
- Diskinezie severă
- Antecedente de complex de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign și/sau rabdomioliză non-traumatică sau hipertermie
- Feocromocitom
- Tratament cu inhibitori non-selectivi ai mono-amino-oxidazei (MAO)

#### 4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare

Terapia cu Tasmar trebuie inițiată numai de către un medic cu experiență în managementul bolii Parkinson avansate, pentru a se asigura o evaluare adecvată a raportului risc/beneficiu. Tasmar nu trebuie prescris până când pacientul nu este informat în detaliu asupra riscurilor.

Tasmar trebuie întrerupt dacă nu se observă beneficii clinice semnificative în decurs de 3 săptămâni de la inițierea tratamentului, indiferent de doză.

##### Afectarea hepatică

Datorită riscului apariției unor afecțiuni hepatice rare însă potențial letale, Tasmar este indicat numai la pacienții cu boală Parkinson idiopatică cu fluctuații motorii responsivă la levodopa, care nu răspund sau prezintă intoleranță la alți inhibitori COMT. Monitorizarea periodică a enzimelor hepatice nu poate prevedea cu acuratețe debutul hepatitei fulminante. Cu toate acestea, se consideră că, în general, depistarea timpurie a afectării hepatice de către medicament și întreruperea imediată a medicației suspectate sporește șansele de vindecare. Afectarea hepatică a apărut cel mai adesea între 1 lună și 6 luni de la începerea tratamentului cu Tasmar. În plus s-au raportat, rar, cazuri de hepatită cu debut întârziat după aproximativ 18 luni de tratament.

Trebuie de asemenea reținut că pacientele de sex feminin prezintă un risc mai mare de afectare hepatică (vezi secțiunea 4.8).

Înainte de începerea tratamentului: Tasmar nu trebuie prescris dacă testele funcției hepatice prezintă valori anormale sau dacă există semne de insuficiență hepatică. Dacă Tasmar urmează să fie prescris, pacientul va fi informat care sunt semnele și simptomele care pot indica afectarea hepatică și că, într-un astfel de caz, trebuie să contacteze de urgență medicul.

Pe parcursul tratamentului: Funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de 2 săptămâni în primul an de terapie, la intervale de 4 săptămâni în următoarele 6 luni și apoi la intervale de 8 săptămâni. Dacă doza se mărește la 200 mg de 3 ori/zi, monitorizarea enzimelor hepatice trebuie efectuată înainte de mărirea dozei, și apoi reinițiată la intervalele de timp de mai sus. Tratamentul trebuie întrerupt imediat dacă ALT și/sau AST depășesc limita superioară a valorilor normale sau dacă apar simptomele sau semnele care sugerează debutul insuficienței hepatice (greață persistentă, oboseală, letargie, anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit, sensibilitate în cadranul superior drept).

Dacă tratamentul este întrerupt: Pacienții care prezintă semne de afectare hepatică acută în timpul tratamentului cu Tasmar, și la care administrarea produsului medicamentos este întreruptă, prezintă un risc mai ridicat de afectare hepatică dacă Tasmar este reintrodus. În consecință, nu se recomandă reluarea tratamentului la acești pacienți.

##### Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

La pacienții cu Parkinson, SNM tinde să apară la întreruperea sau oprirea medicațiilor dopaminergice. În consecință dacă simptomele apar după întreruperea tratamentului cu Tasmar, medicul trebuie să aibă în vedere mărirea dozei de levodopa a pacientului (vezi secțiunea 4.2).

Cazuri izolate de SNM au fost asociate tratamentului cu Tasmar. Simptomele debutează de obicei pe parcursul tratamentului cu Tasmar sau imediat după întreruperea acestuia. SNM este caracterizat prin simptome motorii (rigiditate, mioclonus și tremor) și modificări ale stării psihice (agitație, confuzie,

stupoare și comă), temperatură ridicată, disfuncție autonomă (tensiune arterială oscilantă, tahicardie) și creșterea creatin fosfokinazei (CPK) serice, care ar putea fi o consecință a miolizei. Un diagnostic de SNM trebuie avut în vedere chiar dacă nu toate simptomele de mai sus sunt prezente. În cazul unui astfel de diagnostic, Tasmar trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie urmărit îndeaproape.

Înainte de începerea tratamentului: Pentru a reduce riscul de SNM, Tasmar nu trebuie prescris pacienților cu diskinezie severă sau cu antecedente de SNM, inclusiv de rabdomioliză sau hipertermie (vezi secțiunea 4.3). Pacienții cărora li se administrează medicații multiple cu efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de ex. antidepressive, neuroleptice, anticolinergice) pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta SNM.

#### Tulburările de control a impulsurilor

Pacienții ar trebui să fie monitorizați în mod regulat pentru dezvoltarea tulburărilor de control a impulsurilor. Pacienții și personalul medical ar trebui să fie conștienți că simptomele legate de comportament ale tulburărilor de control a impulsurilor, incluzând practicarea în mod patologic ajocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, achizițiile sau cheltuielile compulsive, bulimia sau alimentarea compulsivă pot apărea la pacienții tratați cu agonisți de dopamină și/sau alte tratamente dopaminergice cum ar fi Tasmar în asociere cu levodopa. Reevaluarea tratamentului este recomandată dacă vreunul dintre simptome se manifestă..

#### Diskinezie, greață și alte reacții adverse asociate levodopei

Pacienții pot prezenta o creștere a reacțiilor adverse asociate levodopei. Reducerea dozei de levodopa (vezi secțiunea 4.2) poate atenua adesea aceste reacții adverse.

#### Diareea

În studii clinice, 16% respectiv 18% din pacienții cărora li s-au administrat 100 mg și respectiv 200 mg Tasmar de 3 ori/zi au prezentat diaree comparativ cu 8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Diareea asociată cu Tasmar a început de obicei la 2 - 4 luni de la inițierea terapiei. Diareea a dus la retragerea a 5% și respectiv 6% din pacienții cărora li s-au administrat 100 mg și respectiv 200 mg Tasmar de 3 ori/zi, comparativ cu 1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### Interacțiunea cu benserazida

Datorită interacțiunii dintre benserazidă și tolcaponă la doze mari (care duce la nivelele crescute de benserazidă) medicul trebuie, până când se va acumula mai multă experiență, să fie atent la reacțiile adverse legate de doză (vezi secțiunea 4.5).

#### Inhibitorii MAO

Tasmar nu trebuie administrat împreună cu inhibitorii neselectivi ai monoamin-oxidazei (MAO) (ca de exemplu fenelzina și tranilcipromina). Asocierea de inhibitori ai MAO-A și MAO-B este echivalentă cu inhibarea neselectivă a MAO; ca urmare, ei nu trebuie administrați concomitent cu Tasmar și preparate de levodopa (vezi de asemenea secțiunea 4.5). Inhibitorii selectivi ai MAO-B nu trebuie folosiți la doze mai mari decât cele recomandate (de exemplu selegilina 10 mg/zi) atunci când sunt administrați concomitent cu Tasmar.

#### Warfarina

Deoarece informațiile clinice sunt limitate în ceea ce privește asocierea de warfarină și tolcaponă, în caz de administrare concomitentă trebuie monitorizați parametrii coagulării.

#### Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) trebuie tratați cu prudență. Nu sunt disponibile informații despre tolerabilitatea tolcaponei în aceste populații (vezi secțiunea 5.2).

#### Tasmar conține sodiu și lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este cunoscut că Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, crește biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacțiile adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Cele mai frecvente dintre acestea sunt accentuarea fenomenelor de diskinezie, greață, vărsături, dureri abdominale, sincopă, simptome ortostatice, constipație, tulburări de somn, somnolență, halucinație.

Levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de adormire cu debut brusc. Debutul brusc al adormirii în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără semne de avertizare, a fost raportat foarte rar. Pacienții trebuie informați de aceasta și sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje. Pacienți care au prezentat somnolență și/sau un episod de adormire cu debut brusc nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje (vezi secțiunea 4.7). Mai mult, se poate avea în vedere reducerea dozei de levodopa sau întreruperea terapiei.

### Catecoli și alte medicamente metabolizate de catecol-O-metiltransferază (COMT)

Tolcapona poate să influențeze farmacocinetica medicamentelor metabolizate de COMT. Totuși nu s-a observat niciun efect asupra farmacocineticii carbidopa ca substrat al COMT. S-a observat o interacțiune cu benserazida, ceea ce ar putea duce la niveluri crescute ale benserazidei și metabolitului activ al acesteia. Mărimea efectului a depins de doza de benserazidă. Concentrațiile plasmatice ale benserazidei, observate după administrarea concomitentă de tolcaponă și benserazidă-25 mg/levodopa s-au încadrat în intervalul de valori observate numai pentru levodopa/benserazidă. Pe de altă parte, după administrarea concomitentă de tolcaponă și benserazidă-50 mg/levodopa, concentrațiile plasmatice ale benserazidei pot depăși nivelele observate de obicei numai pentru levodopa/benserazidă. Efectul tolcaponei asupra farmacocineticii altor medicamente metabolizate de COMT cum ar fi  $\alpha$ -metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina și isoprenalina nu a fost evaluat. Medicul trebuie să fie atent la reacțiile adverse provocate de posibilele creșteri ale nivelului plasmatic al acestor medicamente, atunci când sunt administrate concomitent cu Tasmar.

### Efectul tolcaponei asupra metabolizării altor medicamente

Datorită afinității sale pentru citocromul *CYP2C9 in vitro*, tolcapona poate interfera cu medicamentele al căror clearance este dependent de această cale metabolică, precum tolbutamida și warfarina. Tolcapona nu a modificat farmacocinetica tolbutamidei într-un studiu de interacțiune. Ca urmare, par improbabile interacțiunile relevante clinic care implică citocromul *CYP2C9*.

Deoarece informațiile clinice privind interacțiunea dintre warfarină și tolcaponă sunt limitate, trebuie monitorizați parametrii coagulării când aceste două medicamente se administrează concomitent.

### Medicamente care cresc nivelul catecolaminelor

Deoarece tolcapona interferează cu metabolizarea catecolaminelor, sunt teoretic posibile interacțiuni cu alte medicamente care influențează nivelurile catecolaminelor.

La administrarea Tasmar împreună cu levodopa/carbidopa și desipramină, tensiunea arterială, frecvența pulsului și concentrația plasmatică a desipraminei nu s-au modificat semnificativ. În ansamblu frecvența reacțiilor adverse a crescut puțin. Aceste reacții adverse au fost previzibile pe baza reacțiilor adverse individuale cunoscute ale celor 3 medicamente. Ca urmare, se recomandă prudență în administrarea de inhibitori potenți ai recaptării noradrenalinei, cum ar fi desipramina, maprotilina sau venlafaxina, la pacienții cu boală Parkinson în tratament cu Tasmar și preparate de levodopa.

În studii clinice, pacienții cărora li s-au administrat Tasmar/produse care conțin levodopa au raportat un profil de reacții adverse similar, indiferent dacă li s-a administrat concomitent și selegilină (un inhibitor de MAO-B).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tolcaponei la femeile gravide. Ca urmare, Tasmar trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

#### Alăptarea

În studiile la animale, tolcapona a fost excretată în laptele matern.

Siguranța tolcaponei la sugari nu este cunoscută; ca urmare femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Tasmar.

#### Fertilitatea

La șobolani și iepuri, după administrarea tolcaponei s-a observat o toxicitate embriofetală (vezi secțiunea 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele Tasmar asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu există dovezi din studiile clinice conform cărora Tasmar afectează negativ capacitatea pacientului de a conduce sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea pacienții trebuie informați că datorită simptomelor bolii Parkinson capacitatea lor de a conduce și de a opera mașini poate fi afectată negativ.

Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, este cunoscut ca măbind biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacțiile adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Pacienții tratați cu levodopa care prezintă somnolență și/sau episoade de adormire cu debut brusc trebuie informați să nu conducă sau să nu ia parte la activități (de ex. folosirea de utilaje) în care o stare de vigilență diminuată îi poate expune pe ei personal sau alte persoane riscului unor accidente grave sau letale până când aceste episoade recurente și somnolența nu sunt rezolvate (vezi de asemenea secțiunea 4.4.).

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai des observate reacții adverse asociate utilizării Tasmar, care apar mai frecvent decât la pacienții tratați cu placebo, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, este cunoscut ca măbind biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacții adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Cele mai frecvente dintre acestea sunt accentuarea fenomenelor de diskinezie, greață, vărsături, dureri abdominale, sincopă, simptome ortostatice, constipație, tulburări de somn, somnolență, halucinație.

În studii clinice, singura reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului cu Tasmar a fost diareea (vezi secțiunea 4.4).

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ ),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Experiența dobândită cu Tasmar în cadrul studiilor randomizate, paralele, placebo-controlate, efectuate la pacienți cu boală Parkinson, este arătată în tabelul alăturat, care prezintă reacțiile adverse potențial legate de Tasmar.

Rezumatul potențialelor reacții adverse asociate tratamentului cu Tasmar, cu rata brută de incidență înregistrată în studii placebo-controlate de faza III:

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                        | <b>Incidență*</b>   | <b>Reacții adverse</b>  |
|--|---------------------|---|
| Infecții și infestări                                    | Frecvente           | Infecții ale tractului respirator superior  |
| Tulburări psihiatrice                                    | Foarte frecvente    | Tulburare de somn   |
|  |                     | Visare excesivă   |
|  |                     | Somnolență  |
|  |                     | Confuzie  |
|  |                     | Halucinații   |
|  | Rare                | Tulburări ale controlului impulsurilor*<br>(Libido crescut, hipersexualitate, dependență patologică de jocurile de noroc;, cumpăratul și cheltuitul compulsiv, mănecatul în exces, mncatul compulsiv (vezi pct. 4.4)) |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Foarte frecvente    | Diskinezie  |
|  |                     | Distonie  |
|  |                     | Cefalee   |
|  |                     | Amețeală  |
|  |                     | Somnolenta  |
|  |                     | Simptome ortostatice  |
|  | Rare                | Complexul de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign (vezi pct.4.4)  |
|  | Frecvente           | Hipokinezie   |
|  |                     | Sincopă   |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Foarte frecvente    | Greață  |
|  |                     | Diaree  |
|  | Frecvente           | Vărsături   |
|  |                     | Constipație   |
|  |                     | Xerostomie  |
|  |                     | Dureri abdominale   |
|  |                     | Dispepsie   |
| Tulburări de metabolism și nutriție                      | Foarte frecvente    | Anorexie  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Frecvente           | Transpirație abundentă  |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   | Frecvente           | Modificarea culorii urinei  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Frecvente           | Durere în piept   |
|  |                     | Simptome asemănătoare gripei  |
| Tulburări hepatobiliare                                  | Mai puțin frecvente | Insuficiență hepatocelulară în cazuri rare cu evoluție letală* (vezi pct.4.4)   |
| Investigații clinice                                     | Frecvente           | Creșterea alanin aminotransferazei (ALT)  |

*\* Reacții adverse pentru care frecvența nu a putut fi obținută din studiile clinice (de exemplu, în cazul în care o reacție adversă specifică nu a fost observată în studiile clinice, dar a fost raportată*



*după punerea pe piață numai) sunt indicate printr-un asterisc (\*), și categoria de frecvență a fost calculată în funcție de ghidurile UE .*

#### Creșterea alanin aminotransferazei (ALT)

Creșteri ale alanin-aminotransferazei (ALAT) de peste 3 ori față de limita superioară a normalului (LSN) s-au înregistrat la 1% din pacienții tratați cu 100 mg Tasmar de 3 ori/zi, și la 3% din cei tratați cu 200 mg de 3 ori/zi. Creșterile au fost de circa două ori mai frecvente la femei. Aceste creșteri au apărut de regulă în decurs de 6-12 săptămâni de la inițierea tratamentului și nu au fost însoțite de niciun semn sau simptom clinic. În circa jumătate din cazuri, valorile transaminazelor au revenit spontan la valorile inițiale în timp ce pacientul continua tratamentul cu Tasmar. În restul cazurilor, după întreruperea tratamentului, valorile transaminazelor au revenit la valorile anterioare începerii tratamentului.

#### Insuficiență hepatocelulară

După punerea pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatocelulară severă, urmată de deces (vezi secțiunea 4.4).

#### Complexul de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign

S-au raportat cazuri izolate de pacienți cu simptome sugestive pentru complexul de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign (vezi secțiunea 4.4) după reducerea sau întreruperea tratamentului cu Tasmar, sau după introducerea tratamentului cu Tasmar, când aceasta a fost urmată de o reducere substanțială a celorlalte medicații dopaminergice concomitente. În plus, au fost observate cazuri de rabdomioliză, secundară la SNM, sau diskinezie severă.

#### Modificări de culoare ale urinei

Tolcapona și metaboliții săi sunt galbeni și pot să determine o intensificare a culorii urinei pacientului, care nu este nocivă.

#### Tulburările de control a impulsurilor

Practicarea în mod patologic a jocurilor de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, achizițiile sau cheltuielile compulsive, bulimia sau alimentarea compulsivă pot apărea la pacienții tratați cu agonști de dopamină și/sau alte tratamente dopaminergice cum ar fi Tasmar în asociere cu levodopa (a se vedea punctul 4.4 Atenționări speciale și Precauții în utilizare).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri izolate de supradozaj accidental sau intenționat cu comprimate de tolcaponă. Totuși circumstanțele clinice ale acestor cazuri au fost atât de diverse, încât nu se pot trage concluzii generale pe baza lor.

Cea mai mare doză de tolcaponă administrată la om a fost de 800 mg de 3 ori/zi, cu sau fără administrare concomitentă de levodopa, în cadrul unui studiu de 1 săptămână la voluntari vârstnici sănătoși. Concentrația plasmatică maximă a tolcaponei la această doză a fost în medie de 30 μg/ml (comparativ cu 3 și respectiv 6 μg/ml, la 100 respectiv 200 mg tolcaponă de 3 ori/zi). S-au observat greață, vărsături și amețeală, în special în asociere cu levodopa.

#### Tratamentul supradozajului

Se recomandă spitalizarea. Sunt indicate măsuri generale de susținere. Datorită proprietăților fizico-chimice ale compusului, hemodializa este puțin probabil să fie utilă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antiparkinson, alți agenți dopaminergici, codul ATC: NO4BX01

#### Mecanism de acțiune

Tolcapona este un inhibitor reversibil, selectiv, și activ pe cale orală al catecol-O-metiltransferazei (COMT). Administrat concomitent cu levodopa și cu un inhibitor al decarboxilazei aminoacizilor aromatici (AADC-I), determină concentrații plasmatiche mai stabile ale levodopei, prin reducerea metabolizării acesteia în 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanină (3-OMD).

Concentrații plasmatiche mari de 3-OMD s-au asociat cu un răspuns slab la levodopa la pacienții cu boală Parkinson. Tolcapona reduce în mod substanțial formarea de 3-OMD.

#### Efecte farmacodinamice

Studiile la voluntari sănătoși au arătat că tolcapona administrată pe cale orală inhibă reversibil activitatea COMT în eritrocitele umane. Această inhibare este strâns legată de concentrația plasmatică a tolcaponei. La 200 mg tolcaponă, inhibarea maximă a activității eritrocitare a COMT este în medie de peste 80%. În timpul administrării unei doze de Tasmar de 200 mg de 3 ori/zi, inhibarea minimă a activității eritrocitare a COMT este de 30% - 45%, fără dezvoltarea toleranței.

O creștere tranzitorie a activității eritrocitare a COMT, superioară nivelului măsurat înainte de începerea tratamentului, a fost observată după oprirea tolcaponei. Cu toate acestea, un studiu efectuat la pacienți cu boala Parkinson a confirmat că după întreruperea tratamentului nu s-a înregistrat o modificare semnificativă a farmacocineticii levodopei sau a răspunsului pacientului la levodopa comparativ cu nivelurile anterioare tratamentului.

Când se administrează împreună cu levodopa, Tasmar crește biodisponibilitatea relativă (ASC) a acesteia de aproximativ 2 ori. Aceasta se datorează unei scăderi a clearance-ului L-dopei care duce la o prelungire a timpului de înjumătățire prin eliminare terminal ( $t_{1/2}$ ) a levodopei. În general, media concentrației plasmatiche maxime a levodopei ( $C_{max}$ ) și timpul de realizare a acesteia ( $t_{max}$ ) nu sunt afectate. Instalarea efectului are loc după prima administrare. Studii efectuate la voluntari sănătoși și pacienți cu boală Parkinson au confirmat că efectul maxim se obține cu 100 – 200 mg tolcaponă. Tolcapona a scăzut profund și dependent de doză nivelurile plasmatiche ale 3-OMD atunci când a fost administrată cu levodopa și un inhibitor al decarboxilazei aminoacizilor aromatici (AADC-I) (benserazidă sau carbidopa).

Efectul tolcaponei asupra farmacocineticii levodopei este similar altor forme farmaceutice de levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa; este independent de doza de levodopa, raportul cantitativ levodopa/AADC-I (benserazidă sau carbidopa) și folosirea formelor cu eliberare prelungită.

#### Eficacitate clinică și siguranță

Studiile clinice dublu-orb placebo-controlate au arătat o reducere semnificativă, de aproximativ 20-30%, a perioadei OFF și o prelungire similară a perioadei ON, însoțite de reducerea severității simptomelor la pacienții fluctuanți cărora li s-a administrat Tasmar. Evaluarea globală a eficacității de către investigatori a arătat de asemenea o ameliorare semnificativă.

Un studiu dublu-orb a comparat Tasmar cu entacapon la pacienții cu boală Parkinson care prezentau o perioadă OFF de cel puțin 3 ore/zi și care primeau un tratament cu levodopa optimizat. Variabila primară a fost proporția de pacienți cu o prelungire a perioadei ON de 1 oră sau mai mult (vezi tabelul 1).

**Tab. 1 Variabila primară și variabilele secundare ale studiului dublu-orb**

|  | Entacaponă<br>N=75 | Tolcapon<br>ă N=75 | Valoare<br>p | Î 95%     |
|--|--------------------|--------------------|--------------|-----------|
| <b>Variabila primară</b>   |                    |                    |              |           |
| Număr (proporție) cu prelungire $\geq 1$ oră a perioadei ON                        | 32 (43 %)          | 40 (53 %)          | p=0,191      | -5,2;26,6 |
| <b>Variabila secundară</b>   |                    |                    |              |           |
| Număr (proporție) cu ameliorare moderată sau substanțială                          | 19 (25 %)          | 29 (39 %)          | p=0,080      | -1,4;28,1 |
| Număr (proporție) ameliorați atât după variabila primară cât și după cea secundară | 13 (17 %)          | 24 (32 %)          | NA           | NA        |

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

În domeniul terapeutic, farmacocinetica tolcaponei este liniară și independentă de administrarea concomitentă de levodopa/AADC-I (benserazidă și carbidopa).

### Absorbție

Tolcapona se absoarbe rapid, cu un  $t_{max}$  de aproximativ 2 ore. Biodisponibilitatea absolută a unei administrări orale este în jur de 65%. Tolcapona nu se acumulează la administrarea a 3 doze zilnice de 100 sau 200 mg. La aceste doze,  $C_{max}$  este de aproximativ 3 și respectiv 6  $\mu\text{g/ml}$ . Alimentele întârzie și reduc absorbția tolcaponei, dar biodisponibilitatea relativă a unei doze de tolcaponă luată la o masă este totuși de 80% până la 90%.

### Distribuție

Volumul de distribuție ( $V_{ss}$ ) al tolcaponei este mic (9 l). Tolcapona nu se distribuie extensiv în țesuturi, datorită legării sale în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,9%). Experimentele *in vitro* au demonstrat că tolcapona se leagă în principal de albumina serică.

### Metabolizare/Eliminare

Tolcapona este aproape complet metabolizată înainte de excreție, o cantitate foarte mică (0,5% din doză) regăsindu-se nemodificată în urină. Principala cale metabolică a tolcaponei este conjugarea la glucuronidul său inactiv. În plus, compusul este metilat de către COMT în 3-O-metil-tolcaponă și metabolizat de izoenzimele 3A4 și 2A6 ale citocromului P450 într-un alcool primar (hidroxilare a grupului metil) care este ulterior oxidat la un acid carboxilic. Într-o măsură mai mică au loc reducerea într-o amină putativă și N-acetilarea consecutivă. După administrarea orală, 60% din derivații medicamentului se excretă prin urină și 40% prin fecale.

Tolcapona este un medicament cu o rată de extracție mică (raport de extracție = 0,15), cu un clearance sistemic moderat, de aproximativ 7 l/oră.  $T_{1/2}$  al tolcaponei este de aproximativ 2 ore.

### Insuficiența hepatică

Datorită riscului afectării hepatice observat după punere pe piață, Tasmar este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice sau cu valori crescute ale enzimelor hepatice. Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică a arătat că hepatopatiile non-cirotice moderate nu au niciun impact asupra farmacocineticii tolcaponei. Cu toate acestea, la pacienții cu ciroză hepatică moderată, clearance-ul tolcaponei libere a scăzut cu aproape 50%. Această reducere poate determina dublarea concentrației medii a medicamentului nelegat.

### Insuficiență renală

Farmacocinetica tolcaponei nu a fost investigată la pacienți cu insuficiență renală. Cu toate acestea relația dintre funcția renală și farmacocinetica tolcaponei a fost investigată folosindu-se farmacocinetica populației din cursul studiilor clinice. Datele a peste 400 pacienți au confirmat că în cadrul unui interval larg de valori ale clearance-ului creatininei (30-130 ml/min), farmacocinetica tolcaponei nu este afectată de funcția renală. Aceasta se poate explica prin faptul că doar o cantitate

neglijabilă de tolcaponă nemodificată se excretă urinar, și că principalul metabolit al tolcaponei, glucuronidul său, se excretă atât urinar cât și biliar (fecale).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

#### Carcinogenitate, mutagenitate

3% și respectiv 5% din șobolanii din grupurile cu doze medii și mari din studiul de 24 luni asupra carcinogenității au prezentat tumori epiteliale renale (adenoame sau carcinoame). Cu toate acestea nu s-au observat semne de toxicitate renală în grupul cu doză mică. O incidență crescută de adenocarcinoame uterine a fost observată în grupul cu doză mare din studiul carcinogenității la șobolan. Nu s-au evidențiat modificări renale similare în studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece și câine.

#### Mutagenitate

Tolcapona nu s-a dovedit a fi genotoxică în cadrul unei serii de studii de mutagenitate.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Tolcapona, atunci când este administrată individual, nu s-a dovedit a fi teratogenă sau a avea efecte relevante asupra fertilității.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu (anhidru)  
Celuloză microcristalină  
Polividonă K30  
Glicolat de amidon sodic  
Lactoză monohidrat  
Talc  
Stearat de magneziu

#### Film

Hidroxipropilmetilceluloză  
Talc  
Oxid galben de fer  
Etilceluloză  
Dioxid de titan (E171)  
Triacetin  
Laurilsulfat de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PE/PVDC (cutii cu 30 sau 60 comprimate filmate).

Flacoane din sticlă brună fără agent deshidratant (cutii cu 30, 60, 100 sau 200 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 august 1997

Înnoirea autorizării: 31 august 2004

Data ultimei reautorizări: 21 iulie 2014

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasmar 200 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tolcaponă 200 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare galben portocaliu până la galben maroniu, hexagonal, biconvex, având gravat pe o față „TASMAR” și „200”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tasmar este indicat, în asociere cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa, la tratamentul pacienților cu boală Parkinson idiopatică cu fluctuații motorii responsivă la levodopa, care nu răspund sau prezintă intoleranță la alți inhibitori catecho-*O*-metiltransferază (COMT) (vezi secțiunea 5.1). Datorită riscului afectării hepatice acute potențial letale, Tasmar nu trebuie considerat ca terapie adjuvantă de prima linie la tratamentul cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa (vezi secțiunile 4.4 și 4.8).

Deoarece Tasmar trebuie utilizat în asociere cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa, informația privitoare la prescrierea acestor produse care conțin levodopa se aplică și în cazul utilizării lor concomitent cu Tasmar.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Copii și adolescenți*

Tasmar nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită datelor insuficiente asupra siguranței sau eficacității. Nu există nicio indicație relevantă pentru utilizare la copii și adolescenți.

##### *Vârstnici*

Nu este recomandată nicio ajustare a dozei de Tasmar pentru pacienții vârstnici.

##### *Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3)*

Tasmar este contraindicat pentru pacienți cu boală hepatică sau enzime hepatice hepatice crescute.

##### *Insuficiență renală (vezi pct. 5.2)*

Nu este recomandată nicio ajustare a dozei de Tasmar pentru pacienții cu disfuncție renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei de 30 ml/min sau mai mare). Pacienții cu disfuncție renală severă

(clearance-ul creatininei < 30 ml/min) trebuie să fie tratată cu precauție. Nicio informație asupra tolerabilității tolcaponei la aceste populații nu este disponibilă (vezi pct.5.2)

#### Mod de administrare

Administrarea de Tasmar se va face numai pe bază de prescripție medicală și sub supravegherea unor medici cu experiență în managementul bolii Parkinson avansate.

Tasmar este administrat oral de trei ori pe zi, zilnic.

Tasmar poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct.5.2).

Comprimatele de Tasmar sunt acoperite de un film protector și trebuie să fie înghițite întregi deoarece tolcapona are un gust amar.

Tasmar poate fi combinat cu toate formele farmaceutice de levodopa/benserazidă și levodopa/carbidopa (vezi deasemenea pct. 4.5).

Prima doză din zi de Tasmar trebuie luată cu prima doză din zi de preparat levodopa, iar dozele următoare trebuie administrate aproximativ la 6 și 12 ore mai târziu. Tasmar se poate lua cu sau fără alimente (vezi secțiunea 5.2).

Doza recomandată de Tasmar este 100 mg de 3 ori/zi, întotdeauna ca adjuvant al terapiei cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa. Numai în circumstanțe excepționale, când beneficiile clinice incrementale anticipate justifică riscul mărit al reacțiilor hepatice, doza se va mări la 200 mg de 3 ori/zi (vezi secțiunile 4.4 și 4.8). Tasmar trebuie întrerupt dacă nu se observă beneficii clinice semnificative în decurs de 3 săptămâni de la inițierea tratamentului (indiferent de doză).

Nu trebuie depășită doza terapeutică maximă de 200 mg de 3 ori/zi, deoarece nu există dovezi de eficacitate suplimentară la doze mai mari.

Funcția hepatică trebuie controlată înainte de începerea tratamentului cu Tasmar și apoi monitorizată la intervale de 2 săptămâni în primul an de terapie, la intervale de 4 săptămâni în următoarele 6 luni și apoi la intervale de 8 săptămâni. Dacă doza se mărește la 200 mg de 3 ori/zi monitorizarea enzimelor hepatice trebuie efectuată înainte de mărirea dozei, și apoi reinițiată la intervalele de timp de mai sus (vezi secțiunile 4.4 și 4.8).

Tratamentul cu Tasmar trebuie de asemenea întrerupt dacă ALT (alanin aminotransferaza) și/sau AST (aspartat aminotransferaza) depășesc limita superioară a valorilor normale sau dacă simptomele sau semnele sugerează debutul insuficienței hepatice (vezi secțiunea 4.4).

#### Ajustarea dozei de levodopa pe parcursul tratamentului cu Tasmar

Deoarece Tasmar reduce descompunerea levodopei în organism, la inițierea tratamentului cu Tasmar pot apărea reacții adverse datorate concentrațiilor crescute de levodopa. În studii clinice, peste 70% din pacienți au necesitat o reducere a dozei zilnice de levodopa dacă doza lor zilnică de levodopa era >600 mg sau dacă pacienții aveau diskinezie moderată sau severă înainte de începerea tratamentului.

La pacienții care au necesitat o ajustare a dozei zilnice de levodopa, această reducere a fost în medie de aproximativ 30%. La inițierea tratamentului cu Tasmar, toți pacienții trebuie informați care sunt simptomele supradozei cu levodopa și ce trebuie să facă într-un astfel de caz.

#### Ajustarea dozei de levodopa la întreruperea tratamentului cu Tasmar

Următoarele sugestii au la bază considerații farmacologice, nefiind evaluate în studii clinice. Doza de levodopa nu trebuie redusă atunci când terapia cu Tasmar este întreruptă din cauza reacțiilor adverse datorate concentrațiilor prea mari de levodopa. Cu toate acestea, când terapia cu Tasmar este întreruptă din alte motive, doza de levodopa va trebui probabil să fie mărită în așa fel încât să ajungă la nivele egale sau mai mari decât cele dinaintea inițierii tratamentului cu Tasmar, în special dacă pacientului i s-a redus în mod substanțial doza de levodopa la începerea tratamentului cu Tasmar. În toate cazurile, pacienții trebuie instruiți cu privire la sub-doza de levodopa și la ce trebuie să facă dacă acesta se produce. Ajustarea dozei de levodopa va fi probabil necesară la 1 - 2 zile după întreruperea tratamentului cu Tasmar.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la tolcaponă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Dovezi ale unei afecțiuni hepatice sau valori crescute ale enzimelor hepatice
- Diskinezie severă
- Antecedente de complex de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign și/sau rabdomioliză non-traumatică sau hipertermie
- Feocromocitom
- Tratament cu inhibitori non-selectivi ai mono-amino-oxidazei (MAO)

### 4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare

Terapia cu Tasmar trebuie inițiată numai de către un medic cu experiență în managementul bolii Parkinson avansate, pentru a se asigura o evaluare adecvată corectă a raportului risc/beneficiu. Tasmar nu trebuie prescris până când pacientul nu este informat în detaliu asupra riscurilor.

Tasmar trebuie întrerupt dacă nu se observă beneficii clinice semnificative în decurs de 3 săptămâni de la inițierea tratamentului, indiferent de doză.

#### Afectare hepatică

Datorită riscului unei afecțiuni hepatice rare însă potențial letale, Tasmar este indicat numai la pacienții cu boală Parkinson idiopatică cu fluctuații motorii responsivă la levodopa, care nu răspund sau prezintă intoleranță la alți inhibitori COMT. Monitorizarea periodică a enzimelor hepatice nu poate prevedea cu acuratețe debutul hepatitei fulminante. Cu toate acestea, se consideră că, în general, depistarea timpurie a afecțiunii hepatice induse de medicament și întreruperea imediată a medicației suspectate sporește șansele de vindecare. Afectarea hepatică a apărut cel mai adesea între 1 lună și 6 luni de la începerea tratamentului cu Tasmar. În plus s-au raportat, rar, cazuri de hepatită cu debut întârziat după aproximativ 18 luni de tratament.

Trebuie de asemenea reținut că pacientele de sex feminin prezintă un risc mai mare ridicat de afectare hepatică (vezi secțiunea 4.8).

Înainte de începerea tratamentului: Tasmar nu trebuie prescris dacă testele funcției hepatice prezintă valori anormale sau dacă există semne de insuficiență hepatică este afectată. Dacă Tasmar urmează să fie prescris, pacientul va fi informat care sunt semnele și simptomele care pot indica afectarea hepatică și că, într-un astfel de caz, trebuie să contacteze de urgență medicul.

Pe parcursul tratamentului: Funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de 2 săptămâni în primul an de terapie, la intervale de 4 săptămâni în următoarele 6 luni și apoi la intervale de 8 săptămâni. Dacă doza se mărește la 200 mg de 3 ori/zi, monitorizarea enzimelor hepatice trebuie efectuată înainte de mărirea dozei, și apoi reinițiată la intervalele de timp de mai sus. Tratamentul trebuie întrerupt imediat dacă ALT și/sau AST depășesc limita superioară a valorilor normale sau dacă apar simptomele sau semnele care sugerează debutul insuficienței hepatice (greață persistentă, oboseală, letargie, anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit, sensibilitate în cadranul superior drept).

Dacă tratamentul este întrerupt: Pacienții care prezintă semne de afectare hepatică acută în timpul tratamentului cu Tasmar, și la care administrarea produsului medicamentos este întreruptă, prezintă un risc mai ridicat de afectare hepatică dacă Tasmar este reintrodus. În consecință, nu se recomandă reluarea tratamentului la acești pacienți.

#### Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

La pacienții cu Parkinson, SNM tinde să apară la întreruperea sau oprirea medicațiilor dopaminergice. În consecință dacă simptomele apar după întreruperea tratamentului cu Tasmar, medicul trebuie să aibă în vedere mărirea dozei de levodopa a pacientului (vezi secțiunea 4.2).

Cazuri izolate de SNM au fost asociate tratamentului cu Tasmar. Simptomele debutează de obicei pe parcursul tratamentului cu Tasmar sau imediat după întreruperea acestuia. SNM este caracterizat prin simptome motorii (rigiditate, mioclonus și tremor) și modificări ale stării psihice (agitație, confuzie,



stupoare și comă), temperatură ridicată, disfuncție autonomă (tensiune arterială oscilantă, tahicardie) și creșterea creatin fosfokinazei (CPK) serice, care ar putea fi o consecință a miolizei. Un diagnostic de SNM trebuie avut în vedere chiar dacă nu toate simptomele de mai sus sunt prezente. În cazul unui astfel de diagnostic, Tasmar trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie urmărit îndeaproape.

Înainte de începerea tratamentului: Pentru a reduce riscul de SNM, Tasmar nu trebuie prescris pacienților cu diskinezie severă sau cu antecedente de SNM, inclusiv de rabdomioliză sau hipertermie (vezi secțiunea 4.3). Pacienții cărora li se administrează medicații multiple cu efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de ex. antidepressive, neuroleptice, anticolinergice) pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta SNM.

#### Tulburările de control a impulsurilor

Pacienții ar trebui să fie monitorizați în mod regulat pentru dezvoltarea tulburărilor de control a impulsurilor. Pacienții și personalul medical ar trebui să fie conștienți că simptomele legate de comportament ale tulburărilor de control a impulsurilor, incluzând practicarea în mod patologic ajocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, achizițiile sau cheltuielile compulsive, bulimia sau alimentarea compulsivă pot apărea la pacienții tratați cu agonisți de dopamină și/sau alte tratamente dopaminergice cum ar fi Tasmar în asociere cu levodopa. Reevaluarea tratamentului este recomandată dacă vreunul dintre simptome se manifestă.

#### Diskinezie, greață și alte reacții adverse asociate levodopei

Pacienții pot prezenta o creștere a reacțiilor adverse asociate levodopei. Reducerea dozei de levodopa (vezi secțiunea 4.2) poate atenua adesea aceste reacții adverse.

#### Diareea

În studii clinice, 16% respectiv 18% din pacienții cărora li s-au administrat 100 mg și respectiv 200 mg Tasmar de 3 ori/zi au prezentat diaree comparativ cu 8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Diareea asociată cu Tasmar a început de obicei la 2 - 4 luni de la inițierea terapiei. Diareea a dus la retragerea a 5% și respectiv 6% din pacienții cărora li s-a administrat 100 mg și respectiv 200 mg Tasmar de 3 ori/zi, comparativ cu 1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### Interacțiunea cu benserazida

Datorită interacțiunii dintre benserazidă și tolcaponă la doze mari (care duce la nivelele crescute de benserazidă) medicul trebuie, până când se va acumula mai multă experiență, să fie atent la reacțiile adverse legate de doză (vezi secțiunea 4.5).

#### Inhibitorii MAO

Tasmar nu trebuie administrat împreună cu inhibitorii neselectivi ai monoamin-oxidazei (MAO) (ca de exemplu fenelzina și tranilcipromina). Asocierea de inhibitori ai MAO-A și MAO-B este echivalentă cu inhibarea neselectivă a MAO; ca urmare, ei nu trebuie administrați concomitent cu Tasmar și preparate de levodopa (vezi de asemenea secțiunea 4.5). Inhibitorii selectivi ai MAO-B nu trebuie folosiți la doze mai mari decât cele recomandate (de exemplu selegilina selegilina 10 mg/zi) atunci când sunt administrați concomitent cu Tasmar.

#### Warfarina

Deoarece informațiile clinice sunt limitate în ceea ce privește asocierea de warfarină și tolcaponă, în caz de administrare concomitentă trebuie monitorizați parametrii coagulării.

#### Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) trebuie tratați cu prudență. Nu sunt disponibile informații despre tolerabilitatea tolcaponei în aceste populații (vezi secțiunea 5.2).

#### Tasmar conține lactoză și sodiu

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este cunoscut că Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, crește biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacțiile adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Cele mai frecvente dintre acestea sunt accentuarea fenomenelor de diskinezie, greață, vărsături, dureri abdominale, sincopă, simptome ortostatice, constipație, tulburări de somn, somnolență, halucinație.

Levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de adormire cu debut brusc. Debutul brusc al adormirii în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără semne de avertizare, a fost raportat foarte rar. Pacienții trebuie informați de aceasta și sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje. Pacienți care au prezentat somnolență și/sau un episod de adormire cu debut brusc nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje (vezi secțiunea 4.7). Mai mult, se poate avea în vedere reducerea dozei de levodopa sau întreruperea terapiei.

##### Catecoli și alte medicamente metabolizate de catecol-O-metiltransferază (COMT)

Tolcapona poate să influențeze farmacocinetica medicamentelor metabolizate de COMT. Totuși nu s-a observat niciun efect asupra farmacocineticii carbidopa ca substrat al COMT. S-a observat o interacțiune cu benserazida, ceea ce ar putea duce la niveluri crescute ale benserazidei și metabolitului activ al acesteia. Mărimea efectului a depins de doza de benserazidă. Concentrațiile plasmatice ale benserazidei, observate după administrarea concomitentă de tolcaponă și benserazidă-25 mg/levodopa s-au încadrat în intervalul de valori observate numai pentru levodopa/benserazidă. Pe de altă parte, după administrarea concomitentă de tolcaponă și benserazidă-50 mg/levodopa, concentrațiile plasmatice ale benserazidei pot depăși nivelele observate de obicei numai pentru levodopa/benserazidă. Efectul tolcaponei asupra farmacocineticii altor medicamente metabolizate de COMT cum ar fi  $\alpha$ -metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina și isoprenalina nu a fost evaluat. Medicul trebuie să fie atent la reacțiile adverse provocate de posibilele creșteri ale nivelului plasmatic al acestor medicamente, atunci când sunt administrate concomitent cu Tasmar.

##### Efectul tolcaponei asupra metabolizării altor medicamente

Datorită afinității sale pentru citocromul *CYP2C9 in vitro*, tolcapona poate interfera cu medicamentele al căror clearance este dependent de această cale metabolică, precum tolbutamida și warfarina. Tolcapona nu a modificat farmacocinetica tolbutamidei într-un studiu de interacțiune. Ca urmare, par improbabile interacțiunile relevante clinic care implică citocromul *CYP2C9*.

Deoarece informațiile clinice privind interacțiunea dintre warfarină și tolcaponă sunt limitate, trebuie monitorizați parametrii coagulării când aceste două medicamente se administrează concomitent.

##### Medicamente care cresc nivelul catecolaminelor

Deoarece tolcapona interferează cu metabolizarea catecolaminelor, sunt teoretic posibile interacțiuni cu alte medicamente care influențează nivelurile catecolaminelor.

La administrarea Tasmar împreună cu levodopa/carbidopa și desipramină, tensiunea arterială, frecvența pulsului și concentrația plasmatică a desipraminei nu s-au modificat semnificativ. În ansamblu frecvența reacțiilor adverse a crescut puțin. Aceste reacții adverse au fost previzibile pe baza reacțiilor adverse individuale cunoscute ale celor 3 medicamente. Ca urmare, se recomandă prudență în administrarea de inhibitori potenți ai recaptării noradrenalinei, cum ar fi desipramina, maprotilina sau venlafaxina, la pacienții cu boală Parkinson în tratament cu Tasmar și preparate de levodopa.

În studii clinice, pacienții cărora li s-au administrat Tasmar/ produse care conțin levodopa au raportat un profil de reacții adverse similar, indiferent dacă li s-a administrat concomitent și selegilină (un inhibitor de MAO-B).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tolcaponei la femeile gravide. Ca urmare, Tasmar trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

#### Alăptarea

În studiile la animale, tolcapona a fost excretată în laptele matern.

Siguranța tolcaponei la sugari nu este cunoscută; ca urmare femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Tasmar.

#### Fertilitatea

La șobolani și iepuri, după administrarea tolcaponei s-a observat o toxicitate embriofetală (vezi secțiunea 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu există dovezi din studiile clinice conform cărora Tasmar afectează negativ capacitatea pacientului de a conduce sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea pacienții trebuie informați că datorită simptomelor bolii Parkinson capacitatea lor de a conduce și de a opera mașini poate fi afectată negativ.

Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, este cunoscut ca măbind biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacțiile adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Pacienții tratați cu levodopa care prezintă somnolență și/sau episoade de adormire cu debut brusc trebuie informați să nu conducă sau să nu ia parte la activități (de ex. folosirea de utilaje) în care o stare de vigilență diminuată îi poate expune pe ei personal sau alte persoane riscului unor accidente grave sau letale până când aceste episoade recurente și somnolența nu sunt rezolvate (vezi de asemenea secțiunea 4.4.).

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai des observate reacții adverse asociate utilizării Tasmar, care apar mai frecvent decât la pacienții tratați cu placebo, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, este cunoscut ca măbind biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacții adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Cele mai frecvente dintre acestea sunt accentuarea fenomenelor de diskinezie, greață, vărsături, dureri abdominale, sincopă, simptome ortostatice, constipație, tulburări de somn, somnolență, halucinație.

În studii clinice, singura reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului cu Tasmar a fost diareea (vezi secțiunea 4.4).

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Experiența dobândită cu Tasmar în cadrul studiilor randomizate, paralele, placebo-controlate, efectuate la pacienți cu boală Parkinson, este arătată în tabelul alăturat, care prezintă reacțiile adverse potențial legate de Tasmar.

Rezumatul potențialelor reacții adverse asociate tratamentului cu Tasmar, cu rata brută de incidență înregistrată în studii placebo-controlate de faza III:

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                        | <b>Incidență</b>    | <b>Reacții adverse</b>   |
|--|---------------------|--|
| Infecții și infestări                                    | Frecvente           | Infecții ale tractului respirator superior   |
| Tulburări psihiatrice                                    | Foarte frecvente    | Tulburare de somn  |
|  |                     | Visare excesivă  |
|  |                     | Somnolență   |
|  |                     | Confuzie   |
|  |                     | Halucinații  |
|  | Rare                | Tulburări ale controlului impulsurilor*<br>(Libido crescut, hipersexualitate, dependență patologică de jocurile de noroc, cumpăratul și cheltuitul compulsiv, mâncatul în exces, mâncatul compulsiv (vezi pct. 4.4)) |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Foarte frecvente    | Diskinezie   |
|  |                     | Distonie   |
|  |                     | Cefalee  |
|  |                     | Amețeală   |
|  |                     | Somnolență   |
|  |                     | Simptome ortostatice   |
|  | Rare                | Complexul de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign (vezi pct.4.4)   |
|  | Frecvente           | Hipokinezie  |
|  |                     | Sincopă  |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Foarte frecvente    | Greață   |
|  |                     | Diaree   |
|  | Frecvente           | Vărsături  |
|  |                     | Constipație  |
|  |                     | Xerostomie   |
|  |                     | Dureri abdominale  |
|  |                     | Dispepsie  |
| Tulburări de metabolism și nutriție                      | Foarte frecvente    | Anorexie   |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Frecvente           | Transpirație abundentă   |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   | Frecvente           | Modificarea culorii urinei   |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Frecvente           | Durere în piept  |
|  |                     | Simptome asemănătoare gripei   |
| Tulburări hepatobiliare                                  | Mai puțin frecvente | Insuficiență hepatocelulară în cazuri rare cu evoluție letală * (vezi pct.4.4)   |
| Investigații clinice                                     | Frecvente           | Creșterea alanin aminotransferazei (ALT)   |

**\*Reacții adverse pentru care frecvența nu a putut fi obținută din studiile clinice (de exemplu, în cazul în care o reacție adversă specifică nu a fost observată în studiile clinice, dar a fost raportată după punerea pe piață numai) sunt indicate printr-un asterisc (\*), și categoria de frecvență a fost calculată în funcție de gidurile UE .**

#### Creșterea alanin aminotransferazei

Creșteri ale alanin-aminotransferazei (ALAT) de peste 3 ori față de limita superioară a normalului (LSN) s-au înregistrat la 1% din pacienții tratați cu 100 mg Tasmar de 3 ori/zi, și la 3% din cei tratați cu 200 mg de 3 ori/zi. Creșterile au fost de circa două ori mai frecvente la femei. Aceste creșteri au apărut de regulă în decurs de 6-12 săptămâni de la inițierea tratamentului și nu au fost însoțite de niciun semn sau simptom clinic. În circa jumătate din cazuri, valorile transaminazelor au revenit spontan la valorile inițiale în timp ce pacientul continua tratamentul cu Tasmar. În restul cazurilor, după întreruperea tratamentului, valorile transaminazelor au revenit la valorile anterioare începerii tratamentului.

#### Insuficiență hepatocelulară

După punerea pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatocelulară severă, urmată de deces (vezi secțiunea 4.4).

#### Complexul de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign

S-au raportat cazuri izolate de pacienți cu simptome sugestive pentru complexul de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign (vezi secțiunea 4.4) după reducerea sau întreruperea tratamentului cu Tasmar, sau după introducerea tratamentului cu Tasmar, când aceasta a fost urmată de o reducere substanțială a celorlalte medicații dopaminergice concomitente. În plus, au fost observate cazuri de rabdomioliză, secundară la SNM, sau diskinezie severă.

#### Modificări de culoare ale urinei

Tolcapona și metaboliții săi sunt galbeni și pot să determine o intensificare a culorii urinei pacientului, care nu este nocivă.

#### Tulburările de control a impulsurilor

Practicarea în mod patologic ajocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, achizițiile sau cheltuielile compulsive, bulimia sau alimentarea compulsivă pot apărea la pacienții tratați cu agonști de dopamină și/sau alte tratamente dopaminergice cum ar fi Tasmar în asociere cu levodopa (a se vedea punctul 4.4 Atenționări speciale și Precauții în utilizare).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

### **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri izolate de supradozaj accidental sau intenționat cu comprimate de tolcaponă. Totuși circumstanțele clinice ale acestor cazuri au fost atât de diverse, încât nu se pot trage concluzii generale pe baza lor.

Cea mai mare doză de tolcaponă administrată la om a fost de 800 mg de 3 ori/zi, cu sau fără administrare concomitentă de levodopa, în cadrul unui studiu de 1 săptămână la voluntari vârstnici sănătoși. Concentrația plasmatică maximă a tolcaponei la această doză a fost în medie de 30 μg/ml (comparativ cu 3 și respectiv 6 μg/ml, la 100 respectiv 200 mg tolcaponă de 3 ori/zi). S-au observat greață, vărsături și amețală, în special în asociere cu levodopa.

#### Tratamentul supradozajului

Se recomandă spitalizarea. Sunt indicate măsuri generale de susținere. Datorită proprietăților fizico-chimice ale compusului, hemodializa este puțin probabil să fie utilă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antiparkinson, alți agenți dopaminergici, codul ATC: NO4BX01

### Mecanism de acțiune

Tolcapona este un inhibitor reversibil, selectiv, și activ pe cale orală al catecol-O-metiltransferazei (COMT). Administrat concomitent cu levodopa și cu un inhibitor al decarboxilazei aminoacizilor aromatici (AADC-I), determină concentrații plasmatiche mai stabile ale levodopei, prin reducerea metabolizării acesteia în 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanină (3-OMD).

Concentrații plasmatiche mari de 3-OMD s-au asociat cu un răspuns slab la levodopa la pacienții cu boală Parkinson. Tolcapona reduce în mod substanțial formarea de 3-OMD.

### Efecte farmacodinamice

Studiile pe voluntari sănătoși au arătat că tolcapona administrată pe cale orală inhibă reversibil activitatea COMT în eritrocitele umane. Această inhibare este strâns legată de concentrația plasmatică a tolcaponei. La 200 mg tolcaponă, inhibarea maximă a activității eritrocitare a COMT este în medie de peste 80%. În timpul administrării unei doze de Tasmar de 200 mg de 3 ori/zi, inhibarea minimă a activității eritrocitare a COMT este de 30 % - 45 %, fără dezvoltarea toleranței.

O creștere tranzitorie a activității eritrocitare a COMT, superioară nivelului măsurat înainte de începerea tratamentului, a fost observată după oprirea tolcaponei. Cu toate acestea, un studiu efectuat la pacienți cu boala Parkinson a confirmat că după întreruperea tratamentului nu s-a înregistrat o modificare semnificativă a farmacocineticii levodopei sau a răspunsului pacientului la levodopa comparativ cu nivelurile anterioare tratamentului.

Când se administrează împreună cu levodopa, Tasmar crește biodisponibilitatea relativă (ASC) a acesteia de aproximativ 2 ori. Aceasta se datorează unei scăderi a clearance-ului L-dopei care duce la o prelungire a timpului de înjumătățire prin eliminare terminal ( $t_{1/2}$ ) a levodopei. În general, media concentrației plasmatiche maxime a levodopei ( $C_{max}$ ) și timpul de realizare a acesteia ( $t_{max}$ ) nu sunt afectate. Instalarea efectului are loc după prima administrare. Studii efectuate la voluntari sănătoși și pacienți cu boală Parkinson au confirmat că efectul maxim se obține cu 100 – 200 mg tolcaponă. Tolcapona a scăzut profund și dependent de doză nivelurile plasmatiche ale 3-OMD atunci când a fost administrată cu levodopa și un inhibitor al decarboxilazei aminoacizilor aromatici (AADC-I) (benserazidă sau carbidopa).

Efectul tolcaponei asupra farmacocineticii levodopei este similar altor forme farmaceutice de levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa; este independent de doza de levodopa, raportul cantitativ levodopa/AADC-I (benserazidă sau carbidopa) și folosirea formelor cu eliberare prelungită.

### Eficacitate clinică și siguranță

Studiile clinice dublu-orb placebo-controlate au arătat o reducere semnificativă, de aproximativ 20-30%, a perioadei OFF și o prelungire similară a perioadei ON, însoțite de reducerea severității simptomelor la pacienții fluctuanți cărora li s-a administrat Tasmar. Evaluarea globală a eficacității de către investitori a arătat de asemenea o ameliorare semnificativă.

Un studiu dublu-orb a comparat Tasmar cu entacapon la pacienții cu boală Parkinson care prezentau o perioadă OFF de cel puțin 3 ore/zi și care primeau un tratament cu levodopa optimizat. Variabila primară a fost proporția de pacienți cu o prelungire a perioadei ON de 1 oră sau mai mult (vezi tabelul 1).

**Tab. 1 Variabila primară și variabilele secundare ale studiului dublu-orb**

|                          | Entacaponă<br>N=75 | Tolcapon<br>ă N=75 | Valoare<br>p | Î 95% |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------|-------|
| <b>Variabila primară</b> |                    |                    |              |       |

|  |           |           |         |           |
|--|-----------|-----------|---------|-----------|
| Număr (proporție) cu prelungire $\geq 1$ oră a perioadei ON                        | 32 (43 %) | 40 (53 %) | p=0,191 | -5,2;26,6 |
| <b>Variabila secundară</b>   |           |           |         |           |
| Număr (proporție) cu ameliorare moderată sau substanțială                          | 19 (25 %) | 29 (39 %) | p=0,080 | -1,4;28,1 |
| Număr (proporție) ameliorați atât după variabila primară cât și după cea secundară | 13 (17 %) | 24 (32 %) | NA      | NA        |

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

În domeniul terapeutic, farmacocinetica tolcaponei este liniară și independentă de administrarea concomitentă de levodopa/AADC-I (benserazidă și carbidopa).

### Absorbție

Tolcapona se absoarbe rapid, cu un  $t_{max}$  de aproximativ 2 ore. Biodisponibilitatea absolută a unei administrări orale este în jur de 65%. Tolcapona nu se acumulează la administrarea a 3 doze zilnice de 100 sau 200 mg. La aceste doze,  $C_{max}$  este de aproximativ 3 și respectiv 6  $\mu\text{g/ml}$ . Alimentele întârzie și reduc absorbția tolcaponei, dar biodisponibilitatea relativă a unei doze de tolcaponă luată la o masă este totuși de 80% până la 90%.

### Distribuție

Volumul de distribuție ( $V_{ss}$ ) al tolcaponei este mic (9 l). Tolcapona nu se distribuie extensiv în țesuturi, datorită legării sale în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,9%). Experimentele *in vitro* au demonstrat că tolcapona se leagă în principal de albumina serică.

### Metabolizare/ Eliminare

Tolcapona este aproape complet metabolizată înainte de excreție, o cantitate foarte mică (0,5% din doză) regăsindu-se nemodificată în urină. Principala cale metabolică a tolcaponei este conjugarea la glucuronidul său inactiv. În plus, compusul este metilat de către COMT în 3-O-metil-tolcaponă și metabolizat de izoenzimele 3A4 și 2A6 ale citocromului P450 într-un alcool primar (hidroxilare a grupului metil) care este ulterior oxidat la un acid carboxilic. Într-o măsură mai mică au loc reducerea într-o amină putativă și N-acetilarea consecutivă. După administrarea orală, 60% din derivații medicamentului se excretă prin urină și 40% prin fecale.

Tolcapona este un medicament cu o rată de extracție mică (raport de extracție = 0,15), cu un clearance sistemic moderat, de aproximativ 7 l/oră.  $T_{1/2}$  al tolcaponei este de aproximativ 2 ore.

### Insuficiența hepatică

Datorită riscului afectării hepatice observat după punere pe piață, Tasmar este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice sau cu valori crescute ale enzimelor hepatice. Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică a arătat că hepatopatiile non-cirotice moderate nu au niciun impact asupra farmacocineticii tolcaponei. Cu toate acestea, la pacienții cu ciroză hepatică moderată, clearance-ul tolcaponei libere a scăzut cu aproape 50%. Această reducere poate determina dublarea concentrației medii a medicamentului nelegat.

### Insuficiență renală

Farmacocinetica tolcaponei nu a fost investigată la pacienți cu insuficiență renală. Cu toate acestea relația dintre funcția renală și farmacocinetica tolcaponei a fost investigată folosindu-se farmacocinetica populației din cursul studiilor clinice. Datele a peste 400 pacienți au confirmat că în cadrul unui interval larg de valori ale clearance-ului creatininei (30-130 ml/min), farmacocinetica tolcaponei nu este afectată de funcția renală. Aceasta se poate explica prin faptul că doar o cantitate neglijabilă de tolcaponă nemodificată se excretă urinar, și că principalul metabolit al tolcaponei, glucuronidul său, se excretă atât urinar cât și biliar (fecale).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

#### Carcinogenitate, mutagenitate

3% și respectiv 5% din șobolanii din grupurile cu doze medii și mari din studiul de 24 luni asupra carcinogenității au prezentat tumori epiteliale renale (adenoame sau carcinoame). Cu toate acestea nu s-au observat semne de toxicitate renală în grupul cu doză mică. O incidență crescută de adenocarcinoame uterine a fost observată în grupul cu doză mare din studiul carcinogenității la șobolan. Nu s-au evidențiat modificări renale similare în studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece și câine.

#### Mutagenitate

Tolcapona nu s-a dovedit a fi genotoxică în cadrul unei serii de studii de mutagenitate.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Tolcapona, atunci când este administrată individual, nu s-a dovedit a fi teratogenă sau a avea efecte relevante asupra fertilității.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu (anhidru)

Celuloză microcristalină

Povidonă K30

Glicolat de amidon sodic

Lactoză monohidrat

Talc

Stearat de magneziu

#### Film

Hidroxiopropilmetilceluloză

Talc

Oxid galben de fer

Etilceluloză

Dioxid de titan (E171)

Triacetin

Laurilsulfat de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**



Blistere din PVC/PE/PVDC (ambalaje cu 30 sau 60 comprimate filmate).  
Flacoane din sticlă brună fără agent deshidratant (flacoane cu 30, 60 sau 100 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/044/004-6

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 august 1997

Înnoirea autorizării: 31 august 2004

Data ultimei reautorizări: 21 iulie 2014

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

### **• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACTATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**Cutia Flaconului și Eticheta**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tasmar 100 mg comprimate filmate  
tolcaponă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg tolcaponă.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză.  
Vezi prospectul pentru alte informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
200 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare. Pentru uz oral.  
Comprimatele trebuie înghițite întregi. Nu spargeți sau sfărâmați comprimatul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park

Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tasmar 100 mg (aplicabil doar pe ambalajul secundar)

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie pentru blistere****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tasmar 100 comprimate filmate  
tolcaponă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg tolcaponă.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză.  
Vezi prospectul pentru alte informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate  
60 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare. Pentru uz oral.  
Comprimatele trebuie înghițite întregi. Nu spargeți sau sfărâmați comprimatul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN



Irlanda

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/044/001 30 comprimate

EU/1/97/044/002 60 comprimate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tasmar 100 mg (aplicabil doar pe ambalajul secundar)

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIA  
TERMOSUDATĂ**

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tasmar 100 mg Comprimate filmate  
tolcaponă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Seria

**5. ALTELE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**Cutia și Eticheta Flaconului**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tasmar 200 mg comprimate filmate  
tolcaponă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține tolcaponă 200 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză.  
Vezi prospectul pentru alte informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare. Pentru uz oral.  
Comprimatele trebuie înghițite întregi. Nu spargeți sau sfărâmați comprimatul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15

DUBLIN  
Irlanda

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/044/006 100 comprimate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tasmar 200 mg (aplicabil doar pe ambalajul secundar)

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutia cu blistere

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tasmar 200 mg comprimate filmate  
tolcaponă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține tolcaponă 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză.  
Vezi prospectul pentru alte informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate  
60 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare. Pentru uz oral.  
Comprimatele trebuie înghițite întregi. Nu spargeți sau sfărâmați comprimatul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15

DUBLIN  
Irlanda

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/044/004 30 comprimate  
EU/1/97/044/005 60 comprimate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tasmar 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIA  
TERMOSUDATĂ**

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tasmar 200 mg comprimate filmate  
tolcaponă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Seria

**5. DIVERSE**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

Tasmar 100 mg comprimate filmate  
tolcaponă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Tasmar și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasmar
3. Cum să luați Tasmar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tasmar
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Tasmar și pentru ce se utilizează**

Tasmar este utilizat împreună cu medicamentul levodopa sub formă de (levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa) pentru tratamentul bolii Parkinson.

Tasmar este utilizat atunci când niciunul dintre celelalte medicamente alternative nu vă pot stabiliza boala Parkinson.

Pentru tratamentul bolii Parkinson dumneavoastră trebuie să luați deja levodopa.

O proteină naturală (enzimă) din corpul dumneavoastră, Catecol-*O*-metiltransferază (COMT) descompune medicamentul levodopa. Tasmar blochează această enzimă și astfel încetinește descompunerea levodopei. Aceasta înseamnă că atunci când îl luați împreună cu levodopa (sub formă de levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa) ar trebui să observați o ameliorare a simptomelor dumneavoastră a bolii Parkinson.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasmar**

#### **Nu luați Tasmar:**

- dacă aveți afecțiuni hepatice sau valori crescute ale enzimelor hepatice
- dacă aveți mișcări involuntare severe (diskinezie)
- dacă aveți antecedente de simptome severe de rigiditate a mușchilor, febră sau confuzie mentală (Complex de Simptome denumit Sindromul Neuroleptic Malign (SNM), și/sau deteriorarea țesutului muscular și osos (Rabdomioliză non-traumatică , sau febră (Hipertermie )
- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la substanța activă tolcaponă sau la oricare dintre celelalte componente ale Tasmar
- dacă aveți un tip special de tumoare în glanda suprarenală (Feocromocitom)
- dacă luați anumite medicamente pentru tratamentul depresiei și anxietății denumite inhibitori non-selectivi ai mono-amino-oxidazei (IMAO) .

#### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Tasmar, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră.

Nu trebuie să începeți să luați Tasmar până când medicul dumneavoastră

- nu v-a descris riscurile tratamentului cu Tasmar

- v-a explicat măsurile necesare pentru a minimaliza aceste riscuri
- până când nu a răspuns la toate întrebările pe care le aveți.
- dacă sunteți însărcinată sau intenționați să rămâneți însărcinată. Medicul dumneavoastră va discuta riscurile și beneficiile administrării Tasmar în timpul sarcinii. Efectele Tasmar nu au fost studiate la copii. Nu trebuie să vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Tasmar.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau familia dumneavoastră/personalul de îngrijire ați observat că manifestați dorințe sau poftă care vă fac să vă comportați în moduri care sunt neobișnuite pentru dumneavoastră sau că nu puteți rezista impulsurilor, dorințelor sau tentației de a desfășura anumite activități care v-ar putea răni pe dumneavoastră sau pe alții. Aceste comportamente sunt denumite tulburări de control ale impulsurilor și pot include dependența de jocuri de noroc, mâncatul sau cheltuielile excesive, un comportament sexual anormal de crescut sau o preocupare accentuată asociată cu gânduri sau trăiri legate de activitatea sexuală. Medicul dumneavoastră ar putea fi nevoit să reevalueze tratamentul dumneavoastră.

Dumneavoastră trebuie să vi se administreze Tasmar numai dacă boala Parkinson nu este controlată în mod adecvat prin utilizarea altor tratamente.

În plus, medicul trebuie să oprească tratamentul cu Tasmar dacă după 3 săptămâni starea dumneavoastră nu s-a îmbunătățit suficient pentru a justifica riscurile pe care continuarea tratamentului le implică.

#### **Afectarea ficatului:**

Tasmar poate provoca o afectare a ficatului rară, însă potențial letală. Afectarea ficatului a apărut cel mai adesea între 1 lună și maxim 6 luni de la începerea tratamentului cu Tasmar. Trebuie de asemenea reținut că femeile prezintă un risc mai ridicat de afectare a ficatului. De aceea, următoarele măsuri preventive trebuie luate în considerare.

Înainte de începerea tratamentului:

Pentru a reduce riscul afectării ficatului nu folosiți Tasmar dacă

- aveți o boală a ficatului
  - în cazul unor valori ale testelor funcției ficatului crescute efectuate din testul de sânge înainte de începerea tratamentului (testele - alanin aminotransferaza (ALT) și - aspartat aminotransferaza (AST)).

Pe parcursul tratamentului:

În timpul tratamentului, testele de sânge vor fi făcute la următoarele intervale de timp:

- la fiecare 2 săptămâni în primele 12 luni de tratament,
- la fiecare 4 săptămâni în următoarele 6 luni de tratament
- la fiecare 8 săptămâni în timpul tratamentului următor,

Tratamentul va fi întrerupt dacă aceste teste sanguine devin anormale.

Tratamentul cu Tasmar poate duce uneori la dereglarea modului de funcționare a ficatului. De aceea, dacă prezentați simptome cum sunt: greață, vărsături, dureri în zona stomacului (în special deasupra ficatului, în partea superioară dreaptă), pierderea poftei de mâncare, slăbiciune, febră, urină de culoare închisă, icter (îngălbenirea pielii sau ochilor) sau dacă obosiți mai ușor decât de obicei trebuie să contactați imediat medicul.

Dacă ați fost deja tratat cu Tasmar și ați dezvoltat o afecțiune acută a ficatului în timpul tratamentului, Tasmar nu trebuie reintrodus din nou.

#### **SNM (Sindrom Neuroleptic Malign):**

Simptomele SNM (Sindromul Neuroleptic Malign) pot apărea în timpul tratamentului cu Tasmar.

SNM constă din unele sau toate dintre următoarele:

- rigiditate a mușchilor severă, mișcări spasmodice ale mușchilor brațelor sau picioarelor și dureri musculare.
- Afectarea musculară poate uneori provoca închiderea la culoare a urinei.
- alte simptome importante sunt febră mare și confuzie mentală.

Rar, după reducerea sau oprirea bruscă a tratamentului cu Tasmar sau alte medicamente antiparkinsoniene, puteți prezenta simptome severe de rigiditate musculară, febră sau confuzie mentală. Dacă se întâmplă aceasta, contactați medicul dumneavoastră.

Următoarele măsuri preventive trebuie luate în considerare.

Înainte de începerea tratamentului:

Pentru a reduce riscul de SNM, nu trebuie să folosiți Tasmar dacă medicul dumneavoastră spune că aveți mișcări involuntare severe (diskinezie) sau că ați avut o boală anterioară care ar fi putut fi SNM. Informați-vă medicul dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le luați, cu sau fără prescripție medicală, deoarece riscul de SNM poate fi mai ridicat dacă luați anumite medicamente specifice

Pe parcursul tratamentului:

Dacă prezentați oricare dintre simptomele descrise mai sus și credeți că ar putea fi SNM, trebuie să le raportați imediat medicului dumneavoastră.

Nu opriți tratamentul cu Tasmar sau cu orice alte medicamente antiparkinsoniene fără a vă informa medicul deoarece aceasta ar putea mări riscul de SNM.

**Informați medicul dumneavoastră de asemenea:**

- dacă aveți oricare alte boli decât boala Parkinson.
- dacă sunteți alergic la alte medicamente, alimente sau coloranți.
- dacă curând după începerea tratamentului și în timpul tratamentului cu Tasmar, puteți prezenta simptome cauzate de levodopa, cum sunt mișcări involuntare (diskinezia) și greață.

Dacă nu vă simțiți bine, contactați medicul dumneavoastră deoarece poate trebuie să luați mai puțin levodopa.

**Copii și adolescenți**

Tasmar nu este recomandat pentru utilizarea la copii cu vârste sub 18 ani datorită datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate. Nu există indicații relevante pentru utilizare la copii și adolescenți.

**Tasmar împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să vă informați medicul sau farmacistul dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (medicamente care se vând fără prescripție și remedii naturiste).

Vă rugăm informați medicul dumneavoastră despre toate celelalte medicamente pe care le luați, în special:

- antidepresive ,
- *alfa-metildopa* (folosit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale),
- apomorfina (folosită pentru boala Parkinson),
- dobutamina (folosită pentru boli de inimă cronice),
- adrenalina și isoprenalina (ambele folosite pentru crize de inimă),
- anticoagulante de tipul warfarinei (care previn formarea cheagurilor de sânge). În acest caz medicul dumneavoastră poate efectua teste de sânge obișnuite pentru a monitoriza cât de repede se coagulează sângele dumneavoastră.

Dacă mergeți la spital sau vi s-au prescris medicamente noi, trebuie să vă informați medicul că urmați tratament cu Tasmar.

**Tasmar împreună cu alimente și băuturi**

Tasmar poate fi luat cu sau fără alimente.

Tasmar trebuie să fie luat cu un pahar cu apă.

**Sarcina și alăptarea și fertilitatea**

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă. Medicul va discuta cu dumneavoastră care sunt riscurile și beneficiile utilizării Tasmar în timpul sarcinii.

Efectele tratamentului cu Tasmar nu au fost studiate la sugari. Nu trebuie să vă alăptați sugarrul pe parcursul tratamentului cu Tasmar.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Întrucât abilitatea dumneavoastră de a conduce un vehicul sau de a folosi un utilaj poate fi afectată de boala Parkinson, trebuie să discutați despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tasmar are un efect asupra simptomelor bolii Parkinson.

Tasmar folosit împreună cu alte medicamente antiparkinsoniene poate provoca amețea excesivă, somnolență și episoade cu instalare bruscă a somnului (puteți adormi brusc). Din această cauză trebuie să vă rețineți în a conduce mașini sau a folosi utilaje până când aceste episoade recurente și amețea excesivă nu sunt rezolvate.

### **Tasmar conține lactoză și sodiu**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Tasmar**

Întotdeauna luați Tasmar exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### Doza și frecvența de administrare

Medicul dumneavoastră trebuie întotdeauna să înceapă tratamentul cu doza standard de 3 ori pe zi 1 comprimat (100 mg (1 comprimat) .

Dacă în decurs de 3 săptămâni de la începerea tratamentului nu se observă beneficii, Tasmar trebuie întrerupt.

Pentru a îmbunătăți eficacitatea, medicul dumneavoastră trebuie să crească doza la 2 comprimate de 3 ori pe zi (200 mg de trei ori/zi) numai dacă măsura în care aceasta vă controlează simptomele bolii Parkinson depășește creșterea posibilă a reacțiilor adverse. Reacțiile adverse la doze mai mari pot fi adesea severe, afectându-vă ficatul. Dacă nu vă simțiți mai bine la o doză mai mare după o perioadă de 3 săptămâni, medicul dumneavoastră trebuie să crească tratamentul cu Tasmar.

Când începeți și în timpul tratamentului cu Tasmar, doza dumneavoastră de levodopa poate necesita să fie schimbată.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui ce să faceți.

### **Cum să luați tratamentul:**

Înghițiți Tasmar cu 1 pahar cu apă.

Nu rupeți și nu sfărâmați comprimatele.

Primul comprimat de Tasmar se ia dimineața împreună cu un alt medicament antiparkinsonian „levodopa”.

Următoarele doze de Tasmar se iau după aproximativ 6 și respectiv 12 ore.

| <b>Perioada din timpul zilei</b> | <b>Doza</b>                  | <b>Notă</b>                                  |
|----------------------------------|------------------------------|--|
| Dimineața                        | 1 comprimat filmat de Tasmar | Împreună cu prima doză zilnică de „levodopa” |
| În timpul zilei                  | 1 comprimat filmat de Tasmar |  |

|         |                              |  |
|---------|------------------------------|--|
| Evening | 1 comprimat filmat de Tasmar |  |
|---------|------------------------------|--|

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Tasmar**

Contactați medicul dumneavoastră, farmacistul sau cel mai apropiat spital imediat întrucât s-ar putea să necesitați asistență medicală de urgență.

Dacă altă persoană ia din greșeală medicamentul dumneavoastră, contactați un medic sau spital imediat deoarece acesta sau aceasta poate necesita asistență medicală de urgență.

Simptomele supradozajului pot include greață, vărsături, amețeală și dificultăți de respirație.

### **Dacă uitați să luați Tasmar**

Luați-l de îndată ce vă amintiți, apoi continuați să îl luați la orele obișnuite. Oricum, dacă luați următoarea doză trebuie să fie în mod direct luată imediat, astfel încât să nu compenseze doza uitată. Nu luați doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate. Dacă nu ați luat câteva doze, vă rugăm să vă informați medicul dumneavoastră și să îi urmați sfaturile.

### **Dacă încetați să luați Tasmar**

Nu reduceți sau nu încetați să vă luați medicamentul dacă medicul nu vă cere să faceți aceasta. Urmați întotdeauna instrucțiunile medicului dumneavoastră în ceea ce privește tratamentul cu Tasmar.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos se definește folosind următoarea convenție:

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Foarte frecvente:         | afectează mai mult de 1 utilizator din 10             |
| Frecvente:                | afectează 1 până la 10 utilizatori din 100            |
| Mai puțin frecvente:      | afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000           |
| Rare:                     | afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000          |
| Foarte rare:              | afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000         |
| Cu frecvență necunoscută: | frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile |

### **Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, cât mai curând posibil:**

- dacă **nu vă simțiți bine** în timpul tratamentului cu Tasmar
- dacă prezentați simptome cum ar fi **greață, vărsături, dureri abdominale, pierderea poftei de mâncare, slăbiciune, febră, închidere la culoare a urinei sau icter**, având în vedere că s-au observat mai puțin frecvent tulburări ale modului de funcționare a ficatului, uneori hepatită severă,
- dacă observați o **închidere de culoare a urinei** deoarece aceasta ar putea fi un semn de afectare a ficatului sau a mușchilor. Orice altă culoare galbenă a urinei este de obicei inofensivă
- dacă dezvoltați **diaree persistentă sau severă**.

Curând după începere și în timpul tratamentului cu Tasmar, puteți prezenta simptome cauzate de levodopa, cum sunt mișcări involuntare și greață. Prin urmare, dacă nu vă simțiți bine, contactați medicul dumneavoastră deoarece poate trebuie să vi se modifice doza de levodopa.

### **Alte reacții adverse posibile**

#### **Foarte frecvente:**

- mișcare involuntară (diskinezie),
- greață, reducerea poftei de mâncare, diaree
- dureri de cap, amețeală
- probleme la adormire, somnolență,
- amețeală când stați în picioare (simptome ortostatice)
- confuzie mentală, halucinații,

- tulburări de mișcare cu spasme involuntare ale mușchilor sau malpoziții (distonie),
- vise în exces.

#### **Frecvente:**

- dureri în piept
- constipație, tulburări ale digestiei, durere de stomac, vărsături, gură uscată
- leșin
- transpirație crescută
- gripă și simptome de tip gripă
- mișcări voluntare și involuntare reduse (hipokinezie)
- infecții ale tractului respirator superior
- creșterea valorilor enzimelor hepatice specifice,
- modificări de culoare ale urinei.

#### **Mai puțin frecvente:**

- leziuni hepatice, în cazuri rare cu evoluție letală

#### **Rare:**

- simptome severe de rigiditate a mușchilor, febră sau confuzie mentală (Sindrom Neuroleptic Malign) atunci când tratamentele antiparkinsoniene sunt reduse sau oprite brusc.
- tulburări ale controlului impulsurilor (incapacitatea de a rezista impulsului de a desfășura o acțiune care ar putea fi dăunătoare), care pot include:

Acestea pot include:

- o Impuls puternic de a juca jocuri de noroc în mod excesiv în ciuda consecințelor personale sau familiale grave
- o Interes sexual crescut sau modificat și comportament care vă îngrijorează pe dumneavoastră sau pe ceilalți, de exemplu comportament sexual accentuat
- o Cheltuieli sau cumpărături excesive incontrolabile
- o Dorința de a mânca (mâncatul unor cantități mari de mâncare într-o perioadă scurtă de timp) sau mâncatul compulsiv (a mânca mai multă mâncare decât e normal și mai mult decât este necesar pentru a vă satisface foamea dumneavoastră)

**Spune-ți medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste comportamente; ei vor discuta modalitățile de a scădea în intensitate sau controla aceste simptome.**

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **5. Cum se păstrează Tasmar**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că comprimatele sunt deteriorate.

#### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

##### **Ce conține Tasmar**

- Substanța activă este tolcapona (100 mg în fiecare comprimat filmat)
- Celelalte componente sunt:  
 Nucleu: hidrogenofosfat de calciu (anhidru), celuloză microcristalină, polividonă K30, glicolat de amidon sodic, lactoză monohidrat (vezi punctul 2 ,Tasmar conține lactoză'), talc, stearat de magneziu.  
 Film: metilhidroxipropilceluloză, talc, oxid galben fer, etilceluloză, dioxid de titan (E171), triacetin, laurilsulfat de sodiu.

### **Cum arată Tasmar și conținutul ambalajului**

Tasmar este un comprimat filmat de culoare galben pal până la galben deschis, cu formă ovală. Are gravat pe o față „TASMAR” și „100”. Tasmar este furnizat sub formă de comprimate filmate care conțin tolcaponă 100 mg. Este disponibil în blistere, în cutii cu 30 sau 60 comprimate, și în flacoane din sticlă, în ambalaje de 30, 60, 100 sau 200 comprimate filmate .

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață :**

Viatrix Healthcare Limited  
 Damastown Industrial Park  
 Mulhuddart  
 Dublin 15  
 DUBLIN  
 Irlanda

### **Fabricantul:**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
 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**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Viatriis Médical  
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

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555



**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Lietuva**

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

**Acest prospect a fost revizuit în:**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

Tasmar 200 mg comprimate filmate  
tolcaponă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Tasmar și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înaintea luării Tasmar
3. Cum să luați Tasmar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tasmar
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Tasmar și pentru ce se utilizează**

Tasmar este utilizat împreună cu medicamentul levodopa sub formă de (levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa) pentru tratamentul bolii Parkinson.

Tasmar este utilizat atunci când niciunul dintre celelalte medicamente alternative nu vă pot stabiliza boala Parkinson.

Pentru tratamentul bolii Parkinson dumneavoastră trebuie să luați deja levodopa.

O proteină naturală (enzimă) din corpul dumneavoastră Catecol-*O*-metiltransferaza (COMT) descompune medicamentul levodopa. Tasmar blochează această enzimă și astfel încetinește descompunerea levodopei. Aceasta înseamnă că atunci când îl luați împreună cu levodopa (sub formă de levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa) ar trebui să observați o ameliorare a simptomelor dumneavoastră a bolii Parkinson.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasmar**

#### **Nu luați Tasmar:**

- dacă aveți afecțiuni hepatice sau valori crescute ale enzimelor hepatice
- dacă aveți mișcări involuntare severe (diskinezie)
- dacă aveți antecedente de simptome severe de rigiditate a mușchilor, febră sau confuzie mentală (Complex de Simptome denumit Sindromul Neuroleptic Malign (SNM), și/sau deteriorarea țesutului muscular și osos (rabdmioliză non-traumatică , sau febră (hipertermie )
- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la substanța activă tolcaponă sau la oricare dintre celelalte componente ale Tasmar
- dacă aveți un tip special de tumoare în glanda suprarenală (Feocromocitom)
- dacă luați anumite medicamente pentru tratamentul depresiei și anxietății denumite inhibitori non-selectivi ai mono-amino-oxidazei (IMAO) .

#### **Atenționări și precauții**

Vorbiți cu medicul sau farmacistul dumneavoastră înainte să luați Tasmar.

Nu trebuie să începeți să luați Tasmar până când medicul dumneavoastră

- nu v-a descris riscurile tratamentului cu Tasmar
- v-a explicat măsurile necesare pentru a minimaliza aceste riscuri
- până când nu a răspuns la toate întrebările pe care le aveți.
- dacă sunteți însărcinată sau intenționați să rămâneți însărcinată. Medicul dumneavoastră va discuta riscurile și beneficiile administrării Tasmar în timpul sarcinii. Efectele Tasmar nu au fost studiate la nou-născuți. Nu trebuie să vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Tasmar.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau familia dumneavoastră/personalul de îngrijire ați observat că manifestați dorințe sau poftă care vă fac să vă comportați în moduri care sunt neobișnuite pentru dumneavoastră sau că nu puteți rezista impulsurilor, dorinței sau tentației de a desfășura anumite activități care v-ar putea răni pe dumneavoastră sau pe alții. Aceste comportamente sunt denumite tulburări de control ale impulsurilor și pot include dependența de jocuri de noroc, mâncatul sau cheltuielile excesive, un comportament sexual anormal de crescut sau o preocupare accentuată asociată cu gânduri sau trăiri legate de activitatea sexuală. Medicul dumneavoastră ar putea fi nevoit să reevalueze tratamentul dumneavoastră.

Dumneavoastră trebuie să vi se administreze Tasmar numai dacă boala Parkinson nu este controlată în mod adecvat prin utilizarea altor tratamente.

În plus, medicul trebuie să oprească tratamentul cu Tasmar dacă după 3 săptămâni starea dumneavoastră nu s-a îmbunătățit suficient pentru a justifica riscurile pe care continuarea tratamentului le implică.

### **Afectarea ficatului**

Tasmar poate provoca o afectare a ficatului rară, însă potențial letală. Afectarea ficatului a apărut cel mai adesea între 1 lună și maxim 6 luni de la începerea tratamentului cu Tasmar. Trebuie de asemenea reținut că femeile prezintă un risc mai ridicat de afectare a ficatului. De aceea, următoarele măsuri preventive trebuie luate în considerare

Înainte de începerea tratamentului:

Pentru a reduce riscul afectării ficatului nu folosiți Tasmar dacă

- aveți o boală a ficatului
- în cazul unor valori ale testelor funcției ficatului crescute efectuate din testul de sânge înainte de începerea tratamentului (testele - alanin aminotransferaza (ALT) și - aspartat aminotransferaza (AST)).

Pe parcursul tratamentului:

În timpul tratamentului, testele de sânge vor fi făcute la următoarele intervale de timp:

- la fiecare 2 săptămâni în primele 12 luni de tratament,
- la fiecare 4 săptămâni în următoarele 6 luni de tratament
- la fiecare 8 săptămâni în timpul tratamentului următor,

Tratamentul va fi întrerupt dacă aceste teste sanguine devin anormale.

Tratamentul cu Tasmar poate duce uneori la dereglarea modului de funcționare a ficatului. De aceea, dacă prezentați simptome cum sunt: greață, vărsături, dureri în zona stomacului (în special deasupra ficatului, în partea superioară dreaptă), pierderea poftei de mâncare, slăbiciune, febră, urină de culoare închisă, icter (îngălbenirea pielii sau ochilor) sau dacă obosiți mai ușor decât de obicei trebuie să contactați imediat medicul.

Dacă ați fost deja tratat cu Tasmar și ați dezvoltat o afecțiune acută a ficatului în timpul tratamentului, Tasmar nu trebuie reintrodus din nou.

### **SNM (Sindrom Neuroleptic Malign)**

Simptomele SNM (Sindromul Neuroleptic Malign) pot apărea în timpul tratamentului cu Tasmar.

SNM constă din unele sau toate dintre următoarele:

- rigiditate a mușchilor severă, mișcări spasmodice ale mușchilor brațelor sau picioarelor și dureri musculare.  
Afectarea musculară poate uneori provoca închiderea la culoare a urinei.
- alte simptome importante sunt febră mare și confuzie mentală.

Rar, după reducerea sau oprirea bruscă a tratamentului cu Tasmar sau alte medicamente antiparkinsoniene, puteți prezenta simptome severe de rigiditate musculară, febră sau confuzie mentală. Dacă se întâmplă aceasta, contactați medicul dumneavoastră.

Următoarele măsuri preventive trebuie luate în considerare.

Înainte de începerea tratamentului:

Pentru a reduce riscul de SNM, nu trebuie să folosiți Tasmar dacă medicul dumneavoastră spune că aveți mișcări involuntare severe (diskinezie)sau că ați avut o boală anterioară care ar fi putut fi SNM. Informați-vă medicul dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le luați, cu sau fără prescripție medicală, deoarece riscul de SNM poate fi mai ridicat dacă luați anumite medicamente specifice

Pe parcursul tratamentului:

Dacă prezentați oricare dintre simptomele descrise mai sus și credeți că ar putea fi SNM, trebuie să le raportați imediat medicului dumneavoastră.

Nu opriți tratamentul cu Tasmar sau cu orice alte medicamente antiparkinsoniene fără a vă informa medicul deoarece aceasta ar putea mări riscul de SNM.

#### **Informații medicul dumneavoastră de asemenea:**

- dacă aveți oricare alte boli decât boala Parkinson.
- dacă sunteți alergic la alte medicamente, alimente sau coloranți.
- dacă curând după începerea tratamentului și în timpul tratamentului cu Tasmar, puteți prezenta simptome cauzate de levodopa, cum sunt mișcări involuntare (diskinezia) și greață.

Dacă nu vă simțiți bine, contactați medicul dumneavoastră deoarece poate trebuie să luați mai puțin levodopa.

#### **Copii și adolescenți**

Tasmar nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârste sub 18 ani datorită datelor insuficiente în legătură cu siguranța și eficacitatea. Nu există indicații relevante pentru utilizare la copii și adolescenți.

#### **Tasmar împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să vă informați medicul sau farmacistul dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (medicamente care se vând fără prescripție și remedii naturiste).

Vă rugăm informați medicul dumneavoastră despre toate celelalte medicamente pe care le luați, în special:

- antidepresive ,
- *alfa-metildopa* (folosit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale),
- apomorfina (folosită pentru boala Parkinson),
- dobutamina (folosită pentru boli de inimă cronice),
- adrenalina și isoprenalina (ambele folosite pentru crize de nimă),
- anticoagulante de tipul warfarinei (care previn formarea cheagurilor de sânge). În acest caz medicul dumneavoastră poate efectua teste de sânge obișnuite pentru a monitoriza cât de repede se coagulează sângele dumneavoastră.

Dacă mergeți la spital sau vi s-au prescris medicamente noi, trebuie să vă informați medicul că urmați tratament cu Tasmar.

#### **Tasmar împreună cu alimente și băuturi**

Tasmar poate fi luat cu sau fără alimente.

Tasmar trebuie să fie luat cu 1 pahar cu apă.

#### **Sarcina și alăptarea și fertilitatea**

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă. Medicul va discuta cu dumneavoastră care sunt riscurile și beneficiile utilizării Tasmar în timpul sarcinii.

Efectele tratamentului cu Tasmar nu au fost studiate la sugari. Nu trebuie să vă alăptați sugarrul pe parcursul tratamentului cu Tasmar.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Întrucât abilitatea dumneavoastră de a conduce un vehicul sau de a folosi un utilaj poate fi afectată de boala Parkinson, trebuie să discutați despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tasmar are un efect asupra simptomelor bolii Parkinson.

Tasmar folosit împreună cu alte medicamente antiparkinsoniene poate provoca amețală excesivă (somniaț) și episoade cu instalare bruscă a somnului (puteți adormi brusc). Din această cauză trebuie să vă rețineți în a conduce mașini sau de a folosi utilaje până când aceste episoade recurente și amețala excesivă nu sunt rezolvate.

### **Tasmar conține lactoză și sodiu**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Tasmar**

Întotdeauna luați Tasmar exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### Doza și frecvența de administrare

Medicul dumneavoastră trebuie întotdeauna să înceapă tratamentul cu doza standard de 3 or pe zi 1 comprimat filmat (100 mg (1 comprimat)).

Dacă în decurs de 3 săptămâni de la începerea tratamentului nu se observă beneficii, Tasmar trebuie întrerupt.

Pentru a îmbunătăți eficacitatea, medicul dumneavoastră trebuie să vă crească doza la o doză mai mare (200mg de trei ori pe zi) numai dacă măsura în care aceasta vă controlează simptomele bolii Parkinson depășește creșterea posibilă a reacțiilor adverse. Reacțiile adverse la doze mai mari pot fi adesea severe, afectându-vă ficatul. Dacă nu vă simțiți mai bine la o doză mai mare după o perioadă de 3 săptămâni, medicul dumneavoastră trebuie să oprească tratamentul cu Tasmar.

Când începeți și în timpul tratamentului cu Tasmar, doza dumneavoastră de levodopa poate necesita să fie schimbată.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui ce să faceți.

### **Cum să luați tratamentul:**

Înghițiți Tasmar cu un pahar cu apă.

Nu rupeți și nu sfărâmați comprimatele.

Primul comprimat de Tasmar se ia dimineața împreună cu un alt medicament antiparkinsonian „levodopa”.

Următoarele doze de Tasmar se iau după aproximativ 6 și respectiv 12 ore.

| <b>Perioada din timpul zilei</b> | <b>Doza</b>                  | <b>Notă</b>                                  |
|----------------------------------|------------------------------|--|
| Dimineața                        | 1 comprimat filmat de Tasmar | Împreună cu prima doză zilnică de „levodopa” |
| În timpul zilei                  | 1 comprimat filmat de        |  |

|         |                              |  |
|---------|------------------------------|--|
|         | Tasmar                       |  |
| Evening | 1 comprimat filmat de Tasmar |  |

### Dacă luați mai mult Tasmar decât trebuie

Contactați medicul dumneavoastră, farmacistul sau cel mai apropiat spital imediat întrucât s-ar putea să necesitați asistență medicală de urgență.

Dacă altă persoană ia din greșeală medicamentul dumneavoastră, contactați un medic sau spital imediat deoarece acesta sau aceasta poate necesita asistență medicală de urgență.

Simptomele supradozajului pot include greață, vărsături, amețelă și dificultăți de respirație.

### Dacă uitați să luați Tasmar

Luați-l de îndată ce vă amintiți, apoi continuați să îl luați la orele obișnuite. Oricum, dacă luați următoarea doză trebuie să fie în mod direct luată imediat, astfel încât să nu compenseze doza uitată. Nu luați doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate. Dacă nu ați luat câteva doze, vă rugăm să vă informați medicul dumneavoastră și să îi urmați sfaturile.

### Dacă opriți administrarea tratamentului cu Tasmar

Nu reduceți sau nu încetați să vă luați medicamentul dacă medicul nu vă cere să faceți aceasta. Urmați întotdeauna instrucțiunile medicului dumneavoastră în ceea ce privește tratamentul cu Tasmar.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos se definește folosind următoarea convenție:

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Foarte frecvente:         | afectează mai mult de 1 utilizator din 10             |
| Frecvente:                | afectează 1 până la 10 utilizatori din 100            |
| Mai puțin frecvente:      | afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000           |
| Rare:                     | afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000          |
| Foarte rare:              | afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000         |
| Cu frecvență necunoscută: | frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile |

### Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, cât mai curând posibil:

- dacă **nu vă simțiți bine** în timpul tratamentului cu Tasmar
- dacă prezentați simptome cum ar fi **greață, vărsături, dureri abdominale, pierderea poftei de mâncare, slăbiciune, febră, închidere la culoare a urinei sau icter**, având în vedere că
- s-au observat mai puțin frecvent tulburări ale modului de funcționare a ficatului, uneori hepatită severă,
- dacă observați o **închidere de culoare a urinei** deoarece aceasta ar putea fi un semn de afectare a ficatului sau a mușchilor. Orice altă culoare galbenă a urinei este de obicei inofensivă
- dacă dezvoltați **diaree persistentă sau severă**.

Curând după începere și în timpul tratamentului cu Tasmar, puteți prezenta simptome cauzate de levodopa, cum sunt mișcări involuntare și greață. Prin urmare, dacă nu vă simțiți bine, contactați medicul dumneavoastră deoarece poate trebuie să vi se modifice doza de levodopa.

### Alte reacții adverse posibile

#### Foarte frecvente:

- mișcare involuntară (diskinezie)
- greață, reducerea poftei de mâncare, diaree
- dureri de cap, amețelă

- probleme la adormire, somnolență
- amețeață când stați în picioare (simptome ortostatice)
- confuzie mentală, halucinații
- tulburări de mișcare cu spasme involuntare ale mușchilor sau malpoziții (distonie),
- vise în exces

#### **Frecvente:**

- dureri în piept
- constipație, tulburări ale digestiei, durere de stomac, vărsături, gură uscată
- leșin
- transpirație crescută
- 
- gripă și simptome de tip gripă
- mișcări voluntare și involuntare reduse (hipokinezie)
- infecții ale tractului respirator superior
- creșterea valorilor enzimelor hepatice specifice
- modificări de culoare ale urinei

#### **Mai puțin frecvente:**

- leziuni hepatice, în cazuri rare cu evoluție letală

#### **Rare:**

- simptome severe de rigiditate a mușchilor, febră sau confuzie mentală (Sindrom Neuroleptic Malign) atunci când tratamentele antiparkinsoniene sunt reduse sau oprite brusc.
- Tulburări ale controlului impulsurilor (incapacitatea de a rezista impulsului de a desfășura o acțiune care ar putea fi dăunătoare), care pot include:  
Acestea pot include:
  - o Impuls puternic de a juca jocuri de noroc în mod excesiv în ciuda consecințelor personale sau familiale grave
  - o Interes sexual crescut sau modificat și comportament care vă îngrijorează pe dumneavoastră sau pe ceilalți, de exemplu comportament sexual accentuat
  - o Cheltuieli sau cumpărături excesive incontrolabile
  - o Dorința de a mânca (mâncatul unor cantități mari de mâncare într-o perioadă scurtă de timp) sau mâncatul compulsiv (a mânca mai multă mâncare decât e normal și mai mult decât este necesar pentru a vă satisface foamea dumneavoastră)

**Spune-ți medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste comportamente; ei vor discuta modalitățile de a scădea în intensitate sau controla aceste simptome.**

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **5. Cum se păstrează Tasmar**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că comprimatele sunt deteriorate.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Tasmar

- Substanța activă este tolcapona (200 mg în fiecare comprimat filmat)
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleu: hidrogenofosfat de calciu (anhidru), celuloză microcristalină, polividonă K30, glicolat de amidon sodic, lactoză monohidrat (vezi Punctul 2 ,Tasmar conține lactoză'), talc, stearat de magneziu.
  - Film: metilhidroxipropilceluloză, talc, oxid galben fer, etilceluloză, dioxid de titan (E171), triacetin, laurilsulfat de sodiu.

### Cum arată Tasmar și conținutul ambalajului

Tasmar este un comprimat filmat de culoare galben orange până la galben închis, cu formă ovală. Are gravat pe o față „TASMAR” și „200”. Tasmar este furnizat sub formă de comprimate filmate care conțin 200 mg tolcaponă. Este disponibil în blistere, în cutii cu 30 sau 60 comprimate, și în flacoane din sticlă, în ambalaje cu 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

### Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

### 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

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

### Malta

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



**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Viatriis Médical  
Bis place de la Défense  
Tour Trinity  
92400 Courbevoie  
Tél: +33 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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

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

**Polska**

Mylan Healthcare Sp.z.o.o.  
ul. Postępu 21 B  
02-6726 Warszawa  
Tel: +48 22 5466400

**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

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Vaisalantie 4/ Vaisalavägen 4  
FI-02130 Espoo/ Esbo  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Lietuva**

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

**Acest prospect a fost revizuit în:**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.