

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Tasmar 100 mg filmsko obložena tableta

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tolkapona.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Svetla do rahlo rumena, heksagonalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta. Na eni strani tablete je vgravirano "TASMAR" in "100".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tasmar se uporablja v kombinaciji z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo pri bolnikih z na levodopo odzivno idiopatsko Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami, ki se niso odzvali na ostale zaviralce katehol-O-metiltransferaze (COMT), ali pa jih ne prenašajo (glejte poglavje 5.1). Zaradi tveganja za nastanek potencialno življenje ogrožajoče, akutne poškodbe jeter, zdravila Tasmar ne uporabljamo za dodatno zdravljenje prve izbire pri terapiji z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

Ker se zdravilo Tasmar uporablja zgolj v kombinaciji z levodopo/benserazidom in levodopo/karbidopo, so navodila za predpisovanje omenjenih pripravkov z levodopo uporabna tudi za sočasno zdravljenje z zdravilom Tasmar.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Tasmar ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, starih do 18 let, ker so podatki o varnosti in učinkovitosti pomanjkljivi. Ni primernih indikacij za uporabo zdravila pri otrocih in mladostnikih.

##### *Starejši*

Prilagajanje odmerkov zdravila Tasmar pri starejših bolnikih ni priporočljivo.

##### *Okvara jeter (glejte poglavje 4.3)*

Zdravilo Tasmar je kontraindicirano pri bolnikih z boleznijo jeter ali povišano ravno jetrnih encimov.

##### *Okvara ledvic (glejte poglavje 5.2)*

Prilagajanje odmerkov zdravila Tasmar pri bolnikih z blažjo ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali več) ni priporočljivo. Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min). Podatkov o prenašanju tolkapona pri tej populaciji ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

### Način uporabe

Uporaba zdravila Tasmar je omejena na predpisovanje in nadzorovanje zdravljenja s strani zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju napredovale Parkinsonove bolezni.

Zdravilo Tasmar se jemlje peroralno trikrat na dan.

Zdravilo Tasmar se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Tablete Tasmar so filmsko obložene in jih je treba pogoltniti cele, ker ima tolkapon grenak okus.

Zdravilo Tasmar lahko kombiniramo z vsemi farmacevtskimi formulacijami levodope/benserazida in levodope/karbidope (glejte poglavje 4.5).

Prvi odmerek zdravila Tasmar je potrebno vzeti skupaj s prvim odmerkom preparata levodope in približno 6 do 12 ur kasneje je potrebno vzeti naslednji odmerek. Zdravilo Tasmar se lahko vzame s hrano ali brez nje (glej poglavje 5.2.)

Priporočeni odmerek zdravila Tasmar je 100 mg trikrat na dan, vedno kot dodatek zdravljenja z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo. Samo v izjemnih primerih, ko pričakovane zvečane klinične koristi upravičujejo povečano tveganje za poškodbe jeter, naj se odmerek poveča na 200 mg trikrat na dan (glejte poglavje 4.4 in 4.8). Če se v 3 tednih od začetka zdravljenja ne pokažejo bistvene klinične koristi (ne glede na odmerek), je zdravljenje z zdravilom Tasmar treba prekiniti.

Ker ni podatkov o dodatni učinkovitosti pri večjih odmerkih, največjega terapevtskega odmerka 200 mg trikrat na dan ne smemo preseči.

Jetrno funkcijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasmar in potem spremljati vsaka 2 tedna v prvem letu zdravljenja, vsake 4 tedne naslednjih 6 mesecev in potem vsakih 8 tednov. Če odmerek povečamo na 200 mg trikrat na dan, moramo pred tem kontrolirati jetrne encime in spremljanje nadaljevati z enako pogostnostjo, kot je navedeno zgoraj (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje z zdravilom Tasmar moramo prav tako prekiniti, če vrednosti ALT (alanin-aminotransferaza) in/ali AST (aspartat-aminotransferaza) presežejo zgornje referenčne vrednosti, ali če simptomi ali znaki kažejo na začetek okvare jeter (glejte poglavje 4.4).

### Prilagajanje odmerka levodope med zdravljenjem z zdravilom Tasmar

Ker zdravilo Tasmar zmanjša razgradnjo levodope v telesu, se lahko ob začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar zaradi zvišanih koncentracij levodope pojavijo neželeni učinki. V kliničnih preskušanjih je več kot 70 % bolnikov potrebovalo zmanjšanje dnevnega odmerka levodope, če so jemali več kot 600 mg levodope na dan ali pa so pred začetkom zdravljenja imeli zmerno ali hudo diskinezijo.

Bolnikom, ki so potrebovali zmanjšanje odmerka, so dnevne odmerke levodope v povprečju zmanjšali za okoli 30 %. Vse bolnike je ob začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar treba seznaniti s simptomi presežka levodope in potrebnimi ukrepi, če do tega pride.

### Prilagajanje odmerka levodope ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar

Naslednji predlogi so osnovani glede na farmakologijo in niso bili vrednoteni v kliničnih preskušanjih. Odmerkov levodope naj ne bi zmanjševali, kadar zdravljenje z zdravilom Tasmar prekinemo zaradi neželenih učinkov, povezanih s presežkom levodope. Kadar pa terapijo z zdravilom Tasmar prekinemo zaradi razlogov, drugačnih kot je presežek levodope, bo odmerek levodope verjetno treba zvečati na enak ali večji kot pred uvedbo terapije z zdravilom Tasmar, še posebno, če so bolniku odmerek levodope po uvedbi zdravila Tasmar močno zmanjšali. V vseh primerih je treba bolnike poučiti o simptomih pomanjkanja levodope in ukrepih ob njegovem morebitnem pojavu. Odmerek levodope je najverjetneje treba prilagoditi v 1 do 2 dneh po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na tolkapon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,

- znaki bolezni jeter ali povišane ravni jetrnih encimov,
- huda diskinezija,
- anamneza malignega nevroleptičnega sindroma (MNS) s kompleksom simptomov in/ali netravmatske rabdomiolize ali hipertermije,
- feokromocitom,
- zdravljenje z neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z zdravilom Tasmar naj uvedejo le zdravniki, izkušeni v zdravljenju napredovale Parkinsonove bolezni, da je zagotovljena primerna ocena razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja. Zdravilo Tasmar se ne sme predpisovati, dokler ni ugotovljeno tveganje za bolnika.

Zdravljenje z zdravilom Tasmar je treba prekiniti, če bistvene klinične koristi niso opažene v prvih 3 tednih zdravljenja ne glede na odmere.

##### Poškodba jeter

Zaradi tveganja za nastanek redke, a potencialno življenje ogrožajoče akutne poškodbe jeter, je zdravilo Tasmar indicirano le pri bolnikih z na levodopo odzivno idiopatsko Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami, ki se niso odzvali na zdravljenje z ostalimi zaviralci COMT ali jih ne prenašajo. S periodičnim spremljanjem ravni jetrnih encimov ne moremo zanesljivo napovedati nastanka fulminantnega hepatitisa. Toda, v splošnem smatramo, da zgodnje odkritje z zdravili povzročene poškodbe jeter skupaj s takojšnjo ukinitvijo osumljenega zdravila, poveča možnost okrevanja. Poškodba jeter se je največkrat pojavila med 1. in 6. mesecem zdravljenja z zdravilom Tasmar. Redko so poročali o kasnejšem pojavu hepatitisa po približno 18 mesecih zdravljenja. Prav tako je treba omeniti, da je lahko tveganje za poškodbo jeter večje pri ženskah (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja: če jetrni testi niso normalni ali obstajajo znaki okvare jeter, se zdravila Tasmar ne sme predpisati. Če zdravilo Tasmar nameravamo predpisati, mora biti bolnik obveščen o znakih in simptomih, ki lahko kažejo na poškodbo jeter in o tem, da nemudoma obvesti zdravnika.

Med zdravljenjem: delovanje jeter je treba kontrolirati vsaka 2 tedna v prvem letu zdravljenja, vsake 4 tedne naslednjih 6 mesecev in vsakih 8 tednov za tem. Če odmerek povečamo na 200 mg trikrat na dan, moramo raven jetrnih encimov kontrolirati pred tem in nadaljevati z enako pogostnostjo, kot je navedeno zgoraj. Zdravljenje se mora takoj prekiniti, če vrednosti ALT in/ali AST presežejo zgornjo referenčno vrednost, ali če se razvijejo simptomi ali znaki, ki kažejo na začetek okvare jeter (nenehna slabost, utrujenost, letargija, anoreksija, zlatenica, temen urin, pruritus, občutljivost zgornjega desnega kvadranta).

Če zdravljenje prekinemo: bolniki, ki med zdravljenjem z zdravilom Tasmar kažejo znake akutne poškodbe jeter in jim zdravilo ukinemo, so verjetno izpostavljeni večjemu tveganju za poškodbo jeter, če zdravilo Tasmar ponovno uvedemo. Taki bolniki niso primerni za ponovno zdravljenje.

##### Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo se MNS pojavi predvsem takrat, ko prekinjamo ali ukinjamo dopaminergike. Če se simptomi pojavijo po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar, naj zdravniki razmislijo o zvečanju bolnikovega odmerka levodope (glejte poglavje 4.2).

Posamezni primeri skladni z MNS so bili povezani z zdravljenjem z zdravilom Tasmar. Simptomi se običajno pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar. MNS je opredeljen z motoričnimi simptomi (togost, mioklonus in tremor), spremembami v mentalnem statusu (agitacija, zmedenost, stupor in koma), zvišano telesno temperaturo, avtonomno disfunkcijo (nestabilen krvni tlak, tahikardija) in povišano serumsko kreatin-fosfokinazo (CPK), ki je lahko posledica miolize. Tudi brez vseh zgoraj naštetih pojavov je potrebno pretehtati diagnozo MNS. Z vzpostavitvijo te diagnoze moramo zdravljenje z zdravilom Tasmar nemudoma prekiniti in skrbno spremljati bolnika.

Pred začetkom zdravljenja: da bi zmanjšali tveganje za MNS, bolnikom s hudo diskinezijo in anamnezo MNS, vključno z rbdomiolizo ali hipertermijo, zdravila Tasmar ne predpisujemo (glejte poglavje 4.3). Bolniki, ki jemljejo več zdravil z učinki na različne poti v centralnem živčnem sistemu (CŽS) (npr. antidepressive, nevroleptike, antiholinergike), so verjetno izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj MNS.

#### Motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih je treba redno nadzirati morebiten pojav motenj nadzora impulzov. Bolniki in negovalci morajo vedeti, da se pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, kot je zdravilo Tasmar v povezavi z levodopo, lahko pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim igranjem iger na srečo, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim nakupovanjem, prenašanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se pojavijo taki simptomi, je treba znova oceniti zdravljenje.

#### Diskinezija, slabost in drugi neželeni učinki, povezani z levodopo

Bolniki lahko izkusijo več neželenih učinkov povezanih z levodopo. Zmanjšanje odmerka levodope (glejte poglavje 4.2) lahko velikokrat ublaži neželene učinke.

#### Diareja

V kliničnih preskušanjih se je diareja pojavila pri 16 % bolnikov, ki so prejeli 100 mg trikrat na dan, in pri 18 %, ki so prejeli 200 mg trikrat na dan, v primerjavi z 8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Diareja, povezana z zdravilom Tasmar, se je pojavila 2 do 4 mesece po začetku zdravljenja. Diareja je bila vzrok ukinitvi zdravila Tasmar pri 5 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Tasmar 100 mg trikrat na dan, in 6 % bolnikov z odmerjanjem 200 mg trikrat na dan v primerjavi z 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

#### Interakcija z benserazidom

Zaradi medsebojnega delovanja med velikimi odmerki benserazida in tolkapona (ki se kažejo v povišanih vrednostih benserazida), mora biti predpisovalec, preden dobi več izkušenj, pozoren na od odmerka odvisne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).

#### Zaviralci MAO

Zdravila Tasmar ne smemo jemati skupaj z neselektivnimi zaviralci monoaminoooksidaze (MAO), npr. fenelzinom ali tranilciprominom. Kombinacija zaviralcev MAO-A in MAO-B je enakovredna neselektivnemu zaviranju MAO in se zato skupaj z zdravilom Tasmar in pripravki levodope ne sme jemati (glejte tudi poglavje 4.5). Selektivnih zaviralcev MAO-B se ne sme uporabljati v odmerkih, večjih od priporočenih (npr. selegilin 10 mg/dan), kadar se jemljejo skupaj z zdravilom Tasmar.

#### Varfarin

Klinične informacije o kombinaciji varfarina in tolkapona so omejene, zato je treba ob sočasnem dajanju teh dveh zdravil spremljati koagulacijske parametre.

#### Posebne skupine bolnikov

Bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je treba zdraviti s previdnostjo. Podatkov o prenašanju tolkapona pri teh skupinah bolnikov ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

#### Zdravilo Tasmar vsebuje laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno obliko galaktozne intolerance, popolno odsotnostjo encima laktaza ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Najpogostejši od teh neželenih učinkov so povečana

diskinezija, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, sinkopa, ortostatske težave, zaprtje, motnje spanja, somnolenca, halucinacije.

Levodopo povezujejo s somnolenco in obdobji nenadnega uspavanja. Nenadno uspavanje med dnevnimi dejavnostmi, v nekaterih primerih brez zavedanja ali opozorilnih znakov, je bilo redko. Bolnike moramo o tem obvestiti in jim svetovati naj bodo pazljivi pri vožnji ali upravljanju strojev med zdravljenjem z levodopo. Bolniki, ki so občutili zaspanost in/ali doživeli obdobje nenadnega uspavanja morajo opustiti vožnjo ali upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.7). Nadalje je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka levodope ali prekinitvi zdravljenja.

#### Kateholi in druga zdravila, ki se presnavljajo s katehol-O-metiltransferazo (COMT)

Tolkapon lahko vpliva na farmakokinetiko učinkovin, ki se presnavljajo s COMT. Na farmakokinetiko COMT substrata karbidope učinkov niso opazili. Medsebojno delovanje je bilo opaženo z benserazidom, kar lahko vodi v povišanje koncentracij benserazida in njegovega aktivnega presnovka. Velikost učinka je bila odvisna od odmerka benserazida. Plazemske koncentracije benserazida, ki so jih opazili po sočasnem dajanju tolkaponu in 25 mg benserazida z levodopo, so bile še vedno v mejah vrednosti, opaženih po samostojnem dajanju kombinacije levodopa/benserazid. Po drugi strani pa lahko po sočasnem dajanju tolkaponu in 50 mg benserazida z levodopo plazemske koncentracije benserazida narastejo prek običajnih ravni, opaženih po dajanju kombinacije levodopa/benserazid. Učinek tolkaponu na farmakokinetiko drugih zdravil, ki se presnavljajo s COMT, kot je  $\alpha$ -metildopa, dobutamid, apomorfín, adrenalin in izoprenalin, ni bil ocenjen. Predpisovalec mora biti pozoren na neželene učinke, povzročene z domnevno zvišanimi plazemskimi ravni teh učinkovin, kadar se kombinirajo z zdravilom Tasmar.

#### Učinek tolkaponu na presnavljanje drugih zdravil

Zaradi *in vitro* afinitete tolkaponu za citokrom CYP2C9, lahko med tolkaponom in zdravili, katerih očistek je odvisen od te presnovne poti, kot sta tolbutamid in varfarin, pride do medsebojnega delovanja. V študiji medsebojnega delovanja tolkapon ni spremenil farmakokinetike tolbutamida. Zatorej klinično pomembne interakcije, povezane s citokromom CYP2C9, niso verjetne.

Klinične informacije o kombinaciji varfarina in tolkaponu so omejene, zato je treba ob sočasnem dajanju teh dveh zdravil spremljati koagulacijske parametre.

#### Zdravila, ki povišajo kateholamine

Ker tolkapon vpliva na presnovo kateholaminov, so interakcije z ostalimi zdravili, ki vplivajo na kateholamine, teoretično možne.

Ko so zdravilo Tasmar dajali skupaj z levodopo/karbidopo in dezipraminom, ni bilo pomembnih sprememb v krvnem tlaku, srčni frekvenci in plazemskih koncentracijah dezipramina. Skupno se je pogostnost neželenih učinkov rahlo povečala. Te neželene učinke je bilo mogoče napovedati na osnovi znanih neželenih reakcij vsakega od treh zdravil posamezno. Zato je potrebna previdnost kadar močne zaviralce ponovnega privzema noradrenalina, kot so dezipramin, maprotilin ali venlafaksin, dajemo bolnikom s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenim z zdravilom Tasmar in pripravki levodope.

V kliničnih preskušanjih so bolniki, ki so prejeli zdravilo Tasmar in pripravke z levodopo, poročali o podobnem profilu neželenih učinkov neodvisno od tega, ali so sočasno jemali selegilin (zaviralec MAO-B).

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

### Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi tolkaponu pri nosečnicah ni. Zato se zdravilo Tasmar lahko v nosečnosti uporablja le kadar pričakovana korist upravičuje morebitno tveganje za plod.

### Dojenje

Tolkapon se je v študijah na živalih izločal v materino mleko.

Varnost tolkapona pri otrocih ni znana; zato naj ženske med zdravljenjem z zdravilom Tasmar ne dojijo.

#### Plodnost

Toksični vpliv na zarodek ali plod je bil opažen po dajanju tolkapona pri podganah in zajcih (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

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

Študije o vplivu zdravila Tasmar na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Iz kliničnih študij ni dokazov, da bi zdravilo Tasmar negativno vplivalo na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vseeno je treba bolnikom pojasniti, da je lahko njihova sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi simptomov Parkinsonove bolezni zmanjšana.

Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Bolnike, ki se zdravijo z levodopo in so občutili zaspanost in/ali doživeli obdobja nenadnega uspavanja moramo obvestiti, da opustijo vožnjo ali vključevanje v dejavnosti, kjer bi zaradi zmanjšane pozornosti sebe ali druge izpostavili tveganju za resne poškodbe ali smrt (npr. upravljanje strojev), dokler taka ponavljajoča se obdobja in zaspanost ne minejo (glejte tudi poglavje 4.4).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogosteje opaženi neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Tasmar, ki so se pojavili pogosteje kot pri s placebom zdravljenih bolnikih, so naštetih v spodnji preglednici. Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Najpogostejši od teh neželenih učinkov so povečana diskinezija, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, sinkopa, ortostatske težave, zaprtje, motnje spanja, somnolenca, halucinacije.

Edini neželeni učinek, ki je pogosto vodil k prekinitvi jemanja zdravila Tasmar v kliničnih preskušanjih, je bil diareja (glejte poglavje 4.4).

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Izkušnje z zdravilom Tasmar, pridobljene v vzporednih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, so prikazane v spodnji tabeli, ki vsebuje seznam neželenih učinkov z možno povezavo z zdravilom Tasmar.

Povzetek neželenih učinkov, potencialno povezanih z zdravilom Tasmar, z grobimi deleži pojavnosti za fazo III s placebom kontroliranih študij:

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	infekcije zgornjih dihal
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	motnje spanja
		prekomerne sanje
		somnolenca
		zmedenost
		halucinacija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	redki	motnje nadzora impulzov* (povečan libido, hiperseksualnost, patološko igranje iger na srečo, kompulzivno nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4))
Bolezni živčevja	zelo pogosti	diskinezija
		distonija
		glavobol
		omotica
		somnolenca
		ortostatične motnje
	redki	maligni nevroleptični sindrom s kompleksom simptomov (glejte poglavje 4.4)
	pogosti	hipokinezija
		sinkopa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	slabost
		driska
	pogosti	bruhanje
		zaprtje
		kserostomija
		bolečine v trebuhu
		dispepsija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	anoreksija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	povečano potenje
Bolezni sečil	pogosti	obarvan urin
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečine v prsih
		gripi podobna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatocelularne poškodbe, v redkih primerih s smrtim izzidom* (glejte poglavje 4.4)
Preiskave	pogosti	povišanje alanin-aminotransferaze (ALT)

*\* Neželeni učinki, za katere ni bilo mogoče oceniti pogostnosti iz razpoložljivih podatkov iz kliničnih študij (tj. če določenega neželenega učinka niso opazili v kliničnem preskušanju, opazili so ga le v obdobju trženja zdravila), so označeni z zvezdico (\*) in njihova pogostnost je bila izračunana v skladu z EU smernico.*

#### Povišanje alanin-aminotransferaze (ALT)

Povišanje alanin-aminotransferaze (ALT) do več kot trikratne zgornje referenčne vrednosti (ULN), se je pojavilo pri 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasmar 100 mg trikrat na dan in pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasmar 200 mg trikrat na dan. Povišanja so bila približno dvakrat verjetnejša pri ženskah. Povišanja so se običajno pojavila med 6 in 12 tednom zdravljenja, in niso bila povezana z nobenimi kliničnimi znaki ali simptomi. Pri približno polovici primerov so se vrednosti transaminaze spontano vrnila na osnovne vrednosti, medtem ko so bolniki nadaljevali zdravljenje z zdravilom Tasmar. Ostalim so se vrednosti transaminaze po prekinitvi zdravljenja vrnila na vrednosti pred zdravljenjem.



### Hepatocelularna poškodba

Redki primeri hude hepatocelularne poškodbe s smrtnim izidom so bili opisani v času trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

### Maligni nevroleptični sindrom s kompleksom simptomov

Opisani so bili posamezni primeri bolnikov s simptomi, ki so nakazovali na maligni nevroleptični sindrom s kompleksom simptomov (glejte poglavje 4.4), nastalimi po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravila Tasmar, in po uvedbi zdravila Tasmar, kadar so obenem bolniku precej zmanjšali odmerke ostalih sočasno prejetih dopaminergikov. Poleg tega je bila opažena rabdomioliza, pridružena MNS ali hudi diskineziji.

### Obarvanje urina

Tolkapon in njegovi presnovki so rumeni in lahko povzročijo neškodljivo ojačitev barve bolnikovega urina.

### Motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, kot je zdravilo Tasmar v povezavi z levodopo, se lahko pojavi patološko igranje iger na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znani so posamezni primeri bodisi slučajnega bodisi namernega prevelikega odmerjanja tablet tolkapona. Klinične okoliščine v teh primerih so bile tako raznolike, da iz njih ne moremo strniti splošnih zaključkov.

Največji odmerek tolkapona pri zdravih starejših prostovoljcih s sočasnim dajanjem in brez sočasnega dajanja levodope v enotedenski študiji je bil 800 mg trikrat na dan. Najvišje plazemske koncentracije tolkapona pri tem odmerku so bile v povprečju 30 µg/ml (v primerjavi s 3 µg/ml pri 100 mg odmerku trikrat na dan in 6 µg/ml pri 200 mg tolkapona trikrat na dan). Posebno v kombinaciji z levodopo so opazili slabost, bruhanje in vrtoglavost.

### Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Priporoča se hospitalizacija. Indicirana je splošna podporna oskrba. Glede na fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine hemodializa verjetno ne bo koristila.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, druga dopaminergična zdravila, oznaka ATC: N04BX01

### Mehanizem delovanja

Tolkapon je peroralno aktivni, selektivni in reverzibilni zaviralec katehol-O-metiltransferaze (COMT). Če je dan sočasno z levodopo in zaviralcem aromatske aminokislinske dekarboksilaze (AADC-I), omogoča bolj stabilne plazemske vrednosti levodope z zmanjšanjem presnove levodope v 3-metoksi-4-hidroksil-L-fenilalanin (3-OMD).

Visoke vrednosti plazemskega 3-OMD povezujejo s slabim odzivom na levodopo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Tolkapon občutno zmanjša nastajanje 3-OMD.

#### Farmakodinamični učinki

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da tolkapon reverzibilno zavira humano eritrocitno aktivnost COMT po peroralnem dajanju. Zaviranje je tesno povezano s plazemsko koncentracijo tolkapona. Z 200 mg tolkapona je maksimalno zaviranje eritrocitne COMT aktivnosti v povprečju večje od 80 %. Med odmerjanjem zdravila Tasmar 200 mg trikrat na dan je zaviranje eritrocitne COMT tik pred naslednjim odmerkom 30 % do 45 % brez razvoja tolerance.

Po ukinitvi tolkapona so opazili prehodno povečanje eritrocitne aktivnosti COMT nad vrednosti pred zdravljenjem. Toda študija pri Parkinsonovih bolnikih je potrdila, da v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem, po prekinitvi zdravljenja ni bilo pomembnih sprememb v farmakokinetiki levodope ali v odzivu bolnika na levodopo.

Kadar se zdravilo Tasmar daje skupaj z levodopo, poveča relativno biološko uporabnost (AUC) levodope približno dvakratno. To je zaradi zmanjšanja očistka L-dope, ki se kaže v podaljšanju končne eliminacijske razpolovne dobe ( $t_{1/2}$ ) levodope. Povprečna najvišja plazemska koncentracija levodope ( $C_{max}$ ) in čas nastopa ( $t_{max}$ ) na splošno nista bila spremenjena. Učinek nastopi po prvem dajanju. Študije pri zdravih prostovoljcih in Parkinsonovih bolnikih so potrdile, da največji učinek nastane s 100 - 200 mg tolkapona. Tolkapon je znatno in od odmerka odvisno znižal plazemske vrednosti 3-OMD, kadar se je dajal skupaj z levodopo/AADC-I (zaviralcem aromatske aminokislinske dekarboksilaze) (benserazidom ali karbidopo).

Tolkaponov učinek na farmakokinetiko levodope je podoben za vse farmacevtske formulacije levodope/benserazida in levodope/karbidope. Neodvisen je od odmerka levodope, razmerja levodopa/AADC-I (benserazid ali karbidopa) in uporabe pripravkov s podaljšanim sproščanjem.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Dvojno slepe s placebom kontrolirane klinične študije so pokazale pomembno zmanjšanje obdobja »izklopa« (OFF) za približno 20 do 30 % in podobno povečanje obdobja »vklopa« (ON), skupaj z zmanjšano resnostjo simptomov bolnikov s fluktuacijami, ki prejemajo zdravilo Tasmar. Preiskovalčevo celostno vrednotenje učinkovitosti je prav tako pokazalo pomembno izboljšanje.

Dvojno slepo preskušanje je primerjalo zdravilo Tasmar z entakaponom pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli najmanj triurno obdobje »izklopa« (OFF) na dan, medtem ko so prejemali optimizirano terapijo z levodopo. Primarni izid je bilo razmerje bolnikov z eno- ali večurnim povečanjem obdobja »vklopa« (ON) (glejte preglednico 1).

#### **Preglednica 1. Primarni in sekundarni izidi dvojno slepega preskušanja**

	entakapon n = 75	tolkapon n = 75	p- vrednost	95- % interval zaupanja
<b>Primarni izidi</b>				
število (delež) odgovorov z $\geq$ enournim obdobjem vklopa (ON)	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	-5,2; 26,6
<b>Sekundarni izidi</b>				
število (delež) z zmernim do izrazitim izboljšanjem	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	-1,4; 28,1
število (delež) bolnikov s primarnim in sekundarnim izidom	13 (17 %)	24 (32 %)	ni na voljo	ni na voljo

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

V terapevtskih odmerkih je farmakokinetika tolkapona linearna in neodvisna od sočasnega dajanja levodope/AADC-I (benserazida ali karbidope).

### Absorpcija

Tolkapon se hitro absorbira s  $t_{max}$  približno 2 uri. Absolutna biološka uporabnost po peroralnem dajanju je okoli 65 %. Tolkapon se ne kopiči pri odmerjanju 100 ali 200 mg trikrat na dan. Pri teh odmerkih je  $C_{max}$  približno 3 (pri 100 mg) in 6  $\mu\text{g}$  (pri 200 mg). Hrana upočasni in zmanjša absorpcijo tolkapona, relativna biološka uporabnost odmerka tolkapona, če ga jemljemo s hrano, pa je še vedno 80 do 90 %.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve ( $V_{ss}$ ) tolkapona je majhen (9 l). Tolkapon se v tkiva ne porazdeli v velikem obsegu zaradi njegove visoke vezave na plazemske proteine (> 99,9 %). *In vitro* poskusi so pokazali, da se tolkapon veže pretežno na serumske albumine.

### Biotransformacija/izločanje

Tolkapon se pred izločanjem skoraj popolnoma presnovi, zelo majhne količine nespremenjenega (0,5 % odmerka) pa najdemo v urinu. Glavna presnovna pot tolkapona je konjugacija v neaktivni glukuronid. Dodatno se spojina metilira s COMT v 3-O-metil tolkapon in presnavlja s citokromi P450 3A4 in P450 2A6 v primarni alkohol (hidroksilacija metilne skupine), ki se nato oksidira v karboksilno kislino. Redukcija v domnevni amin se tako kot posledična N-acetilacija pojavi v manjšem obsegu. Po peroralnem jemanju se 60 % z zdravilom povezanih substanc izloči v urin in 40 % v blato.

Tolkapon je zdravilo z nizkim razmerjem izločanja (razmerje izločanja = 0,15) z zmernim sistemskim očistkom približno 7 l/h,  $t_{1/2}$  tolkapona je približno 2 uri.

### Okvara jeter

Zaradi tveganja za poškodbo jeter, opaženega med uporabo v času trženja, je zdravilo Tasmarr kontraindicirano pri bolnikih z boleznijo jeter ali povišanimi ravnmi jetrnih encimov. Študija pri bolnikih z okvaro jeter je pokazala, da zmerna necirotična bolezen jeter ni imela vpliva na farmakokinetiko tolkapona. V nasprotju s tem se je pri bolnikih z zmerno cirotično boleznijo jeter očistek nevezanega tolkapona zmanjšal za skoraj 50 %. To zmanjšanje lahko dvakratno poveča povprečno koncentracijo nevezane učinkovine.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic farmakokinetike tolkapona niso proučevali. Razmerje med ledvično funkcijo in farmakokinetiko tolkapona so v nasprotju s tem raziskovali z uporabo populacijske farmakokinetike med kliničnimi preskušnji. Podatki več kot 400 bolnikov so potrdili, da je v velikem razponu vrednosti očistka kreatinina (30 do 130 ml/min) farmakokinetika tolkapona neodvisna od ledvične funkcije. To lahko razložimo z dejstvom, da se samo zanemarljiva količina nespremenjenega tolkapona izloča v urin in da se glavni presnovek, tolkapon-glukuronid izloča v urin in z žolčem (blatom).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Kancerogenost, mutageneza

V 24-mesečni študiji kancerogenega potenciala se je izkazalo, da je 3 % podgan v skupini s srednje velikimi odmerki in 5 % podgan v skupini z velikimi odmerki, imelo ledvične epitelijske tumorje (adenome ali karcinome). V skupini z nizkimi odmerki pa znakov škodljivih učinkov za ledvice niso opazili. V skupini z visokimi odmerki so pri podganah v študijah kancerogenosti opazili povečano

incidenco adenokarcinoma maternice. V študijah kancerogenosti na miših ali psih glede ledvic ni bilo podobnih ugotovitev.

#### Mutageneza

Tolkapon se ni izkazal za genotoksičnega v vseh serijah študij mutagenosti.

#### Vplivi na sposobnost za razmnoževanje

Tolkapon, dajan samostojno, se ni izkazal za teratogenega, niti da bi neugodno vplival na plodnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

kalcijev hidrogenfosfat  
mikrokristalna celuloza  
povidon K30  
natrijev karboksimetilškrob  
laktoza monohidrat  
smukec  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
smukec  
rumeni železov oksid  
etilceluloza  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
natrijev lavrilsulfat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

PVC/PE/PVDC pretisni omoti (velikosti pakiranja po 30 ali 60 filmsko obloženih tablet).  
Rumenorjave steklenice brez sušila (velikosti pakiranja po 30, 60, 100 ali 200 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997  
Datum podaljšanja: 31. avgust 2004  
Datum zadnjega podaljšanja: 21 julij 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Tasmar 200 mg filmsko obložena tableta

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg tolkapona.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Oranžno rumena do rjavo rumena, heksagonalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta. Na eni strani tablete je vgravirano "TASMAR" in "200".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tasmar se uporablja v kombinaciji z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo pri bolnikih z na levodopo odzivno idiopatsko Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami, ki se niso odzvali na ostale zaviralce katehol-O-metiltransferaze (COMT), ali pa jih ne prenašajo (glejte poglavje 5.1). Zaradi tveganja za nastanek potencialno življenje ogrožajoče, akutne poškodbe jeter, zdravila Tasmar ne uporabljamo za dodatno zdravljenje prve izbire pri terapiji z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

Ker se zdravilo Tasmar uporablja zgolj v kombinaciji z levodopo/benserazidom in levodopo/karbidopo, so navodila za predpisovanje omenjenih pripravkov z levodopo uporabna tudi za sočasno zdravljenje z zdravilom Tasmar.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Tasmar ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, starih do 18 let, ker so podatki o varnosti in učinkovitosti pomanjkljivi. Ni primernih indikacij za uporabo zdravila pri otrocih in mladostnikih.

##### *Starejši*

Prilagajanje odmerkov zdravila Tasmar pri starejših bolnikih ni priporočljivo.

##### *Okvara jeter (glejte poglavje 4.3)*

Zdravilo Tasmar je kontraindicirano pri bolnikih z boleznijo jeter ali povišano ravno jetrnih encimov.

##### *Okvara ledvic (glejte poglavje 5.2)*

Prilagajanje odmerkov zdravila Tasmar pri bolnikih z blažjo ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali več) ni priporočljivo. Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min). Podatkov o prenašanju tolkapona pri tej populaciji ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

### Način uporabe

Uporaba zdravila Tasmar je omejena na predpisovanje in nadzorovanje zdravljenja s strani zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju napredovale Parkinsonove bolezni.

Zdravilo Tasmar se jemlje peroralno trikrat na dan.

Zdravilo Tasmar se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Tablete Tasmar so filmsko obložene in jih je treba pogoltniti cele, ker ima tolkapon grenak okus.

Zdravilo Tasmar lahko kombiniramo z vsemi farmacevtskimi formulacijami levodope/benserazida in levodope/karbidope (glejte poglavje 4.5).

Prvi odmerek zdravila Tasmar je potrebno vzeti skupaj s prvim odmerkom preparata levodope in približno 6 do 12 ur kasneje je potrebno vzeti naslednji odmerek. Zdravilo Tasmar se lahko vzame s hrano ali brez nje (glej poglavje 5.2.)

Priporočeni odmerek zdravila Tasmar je 100 mg trikrat na dan, vedno kot dodatek zdravljenja z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo. Samo v izjemnih primerih, ko pričakovane zvečane klinične koristi upravičujejo povečano tveganje za poškodbe jeter, naj se odmerek poveča na 200 mg trikrat na dan (glejte poglavje 4.4 in 4.8). Če se v 3 tednih od začetka zdravljenja ne pokažejo bistvene klinične koristi (ne glede na odmerek), je zdravljenje z zdravilom Tasmar treba prekiniti.

Ker ni podatkov o dodatni učinkovitosti pri večjih odmerkih, največjega terapevtskega odmerka 200 mg trikrat na dan ne smemo preseči.

Jetno funkcijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasmar in potem spremljati vsaka 2 tedna v prvem letu zdravljenja, vsake 4 tedne naslednjih 6 mesecev in potem vsakih 8 tednov. Če odmerek povečamo na 200 mg trikrat na dan, moramo pred tem kontrolirati jetrne encime in spremljanje nadaljevati z enako pogostnostjo, kot je navedeno zgoraj (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje z zdravilom Tasmar moramo prav tako prekiniti, če vrednosti ALT (alanin-aminotransferaza) in/ali AST (aspartat-aminotransferaza) presežejo zgornje referenčne vrednosti, ali če simptomi ali znaki kažejo na začetek okvare jeter (glejte poglavje 4.4)

### Prilagajanje odmerka levodope med zdravljenjem z zdravilom Tasmar

Ker zdravilo Tasmar zmanjša razgradnjo levodope v telesu, se lahko ob začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar zaradi zvišanih koncentracij levodope pojavijo neželeni učinki. V kliničnih preskušanjih je več kot 70 % bolnikov potrebovalo zmanjšanje dnevnega odmerka levodope, če so jemali več kot 600 mg levodope na dan ali pa so pred začetkom zdravljenja imeli zmerno ali hudo diskinezijo.

Bolnikom, ki so potrebovali zmanjšanje odmerka, so dnevne odmerke levodope v povprečju zmanjšali za okoli 30 %. Vse bolnike je ob začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar treba seznaniti s simptomi presežka levodope in potrebnimi ukrepi, če do tega pride.

### Prilagajanje odmerka levodope ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar

Naslednji predlogi so osnovani glede na farmakologijo in niso bili vrednoteni v kliničnih preskušanjih. Odmerkov levodope naj ne bi zmanjševali, kadar zdravljenje z zdravilom Tasmar prekinemo zaradi neželenih učinkov, povezanih s presežkom levodope. Kadar pa terapijo z zdravilom Tasmar prekinemo zaradi razlogov, drugačnih kot je presežek levodope, bo odmerek levodope verjetno treba zvečati na enak ali večji kot pred uvedbo terapije z zdravilom Tasmar, še posebno, če so bolniku odmerek levodope po uvedbi zdravila Tasmar močno zmanjšali. V vseh primerih je treba bolnike poučiti o simptomih pomanjkanja levodope in ukrepih ob njegovem morebitnem pojavu. Odmerek levodope je najverjetneje treba prilagoditi v 1 do 2 dneh po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na tolkapon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- znaki bolezni jeter ali povišane ravni jetrnih encimov,

- huda diskinezija,
- anamneza malignega nevroleptičnega sindroma (MNS) s kompleksom simptomov in/ali netravmatske rhabdomiolize ali hipertermije,
- feokromocitom,
- zdravljenje z neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z zdravilom Tasmar naj uvedejo le zdravniki, izkušeni v zdravljenju napredovale Parkinsonove bolezni, da je zagotovljena primerna ocena razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja. Zdravilo Tasmar se ne sme predpisovati, dokler ni ugotovljeno tveganje za bolnika.

Zdravljenje z zdravilom Tasmar je treba prekiniti, če bistvene klinične koristi niso opažene v prvih 3 tednih zdravljenja ne glede na odmere.

##### Poškodba jeter

Zaradi tveganja za nastanek redke, a potencialno življenje ogrožajoče akutne poškodbe jeter, je zdravilo Tasmar indicirano le pri bolnikih z na levodopo odzivno idiopatsko Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami, ki se niso odzvali na zdravljenje z ostalimi zaviralci COMT ali jih ne prenašajo. S periodičnim spremljanjem ravni jetrnih encimov ne moremo zanesljivo napovedati nastanka fulminantnega hepatitisa. Toda, v splošnem smatramo, da zgodnje odkritje z zdravili povzročene poškodbe jeter skupaj s takojšnjo ukinitvijo osumljenega zdravila, poveča možnost okrevanja. Poškodba jeter se je največkrat pojavila med 1. in 6. mesecem zdravljenja z zdravilom Tasmar. Redko so poročali o kasnejšem pojavu hepatitisa po približno 18 mesecih zdravljenja. Prav tako je treba omeniti, da je lahko tveganje za poškodbo jeter večje pri ženskah (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja: če jetrni testi niso normalni ali obstajajo znaki okvare jeter, se zdravila Tasmar ne sme predpisati. Če zdravilo Tasmar nameravamo predpisati, mora biti bolnik obveščen o znakih in simptomih, ki lahko kažejo na poškodbo jeter in o tem, da nemudoma obvesti zdravnika.

Med zdravljenjem: delovanje jeter je treba kontrolirati vsaka 2 tedna v prvem letu zdravljenja, vsake 4 tedne naslednjih 6 mesecev in vsakih 8 tednov za tem. Če odmerek povečamo na 200 mg trikrat na dan, moramo raven jetrnih encimov kontrolirati pred tem in nadaljevati z enako pogostnostjo, kot je navedeno zgoraj. Zdravljenje se mora takoj prekiniti, če vrednosti ALT in/ali AST presežejo zgornjo referenčno vrednost, ali če se razvijejo simptomi ali znaki, ki kažejo na začetek okvare jeter (nenehna slabost, utrujenost, letargija, anoreksija, zlatenica, temen urin, pruritus, občutljivost zgornjega desnega kvadranta).

Če zdravljenje prekinemo: bolniki, ki med zdravljenjem z zdravilom Tasmar kažejo znake akutne poškodbe jeter in jim zdravilo ukinemo, so verjetno izpostavljeni večjemu tveganju za poškodbo jeter, če zdravilo Tasmar ponovno uvedemo. Taki bolniki niso primerni za ponovno zdravljenje.

##### Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo se MNS pojavi predvsem takrat, ko prekinjamo ali ukinjamo dopaminergike. Če se simptomi pojavijo po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar, naj zdravniki razmislijo o zvečanju bolnikovega odmerka levodope (glejte poglavje 4.2).

Posamezni primeri skladni z MNS so bili povezani z zdravljenjem z zdravilom Tasmar. Simptomi se običajno pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar. MNS je opredeljen z motoričnimi simptomi (togost, mioklonus in tremor), spremembami v mentalnem statusu (agitacija, zmedenost, stupor in koma), zvišano telesno temperaturo, avtonomno disfunkcijo (nestabilen krvni tlak, tahikardija) in povišano serumsko kreatin-fosfokinazo (CPK), ki je lahko posledica miolize. Tudi brez vseh zgoraj naštetih pojavov je potrebno pretehtati diagnozo MNS. Z vzpostavitvijo te diagnoze moramo zdravljenje z zdravilom Tasmar nemudoma prekiniti in skrbno spremljati bolnika.

Pred začetkom zdravljenja: da bi zmanjšali tveganje za MNS, bolnikom s hudo diskinezijo in anamnezo



MNS, vključno z rabdomiolizo ali hipertermijo, zdravila Tasmar ne predpisujemo (glejte poglavje 4.3). Bolniki, ki jemljejo več zdravil z učinki na različne poti v centralnem živčnem sistemu (CŽS) (npr. antidepressive, nevroleptike, antiholinergike), so verjetno izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj MNS.

#### Motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih je treba redno nadzirati morebiten pojav motenj nadzora impulzov. Bolniki in negovalci morajo vedeti, da se pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, kot je zdravilo Tasmar v povezavi z levodopo, lahko pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim igranjem iger na srečo, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim nakupovanjem, prenejedanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se pojavijo taki simptomi, je treba znova oceniti zdravljenje.

#### Diskinezija, slabost in drugi neželeni učinki, povezani z levodopo

Bolniki lahko izkusijo več neželenih učinkov povezanih z levodopo. Zmanjšanje odmerka levodope (glejte poglavje 4.2) lahko velikokrat ublaži neželene učinke.

#### Diareja

V kliničnih preskušanjih se je diareja pojavila pri 16 % bolnikov, ki so prejeli 100 mg trikrat na dan, in pri 18 %, ki so prejeli 200 mg trikrat na dan, v primerjavi z 8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Diareja, povezana z zdravilom Tasmar, se je pojavila 2 do 4 mesece po začetku zdravljenja. Diareja je bila vzrok ukinitvi zdravila Tasmar pri 5 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Tasmar 100 mg trikrat na dan, in 6 % bolnikov z odmerjanjem 200 mg trikrat na dan v primerjavi z 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

#### Interakcija z benserazidom

Zaradi medsebojnega delovanja med velikimi odmerki benserazida in tolkapona (ki se kažejo v povišanih vrednostih benserazida), mora biti predpisovalec, preden dobi več izkušenj, pozoren na od odmerka odvisne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).

#### Zaviralci MAO

Zdravila Tasmar ne smemo jemati skupaj z neselektivnimi zaviralci monoaminoooksidaze (MAO), npr. fenelzinom ali tranilciprominom. Kombinacija zaviralcev MAO-A in MAO-B je enakovredna neselektivnemu zaviranju MAO in se zato skupaj z zdravilom Tasmar in pripravki levodope ne sme jemati (glejte tudi poglavje 4.5). Selektivnih zaviralcev MAO-B se ne sme uporabljati v odmerkih, večjih od priporočenih (npr. selegilin 10 mg/dan), kadar se jemljejo skupaj z zdravilom Tasmar.

#### Varfarin

Klinične informacije o kombinaciji varfarina in tolkapona so omejene, zato je treba ob sočasnem dajanju teh dveh zdravil spremljati koagulacijske parametre.

#### Posebne skupine bolnikov

Bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je treba zdraviti s previdnostjo. Podatkov o prenašanju tolkapona pri teh skupinah bolnikov ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

#### Zdravilo Tasmar vsebuje laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno obliko galaktozne intolerance, popolno odsotnostjo encima laktaza ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Najpogostejši od teh neželenih učinkov so povečana

diskinezija, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, sinkopa, ortostatske težave, zaprtje, motnje spanja, somnolenca, halucinacije.

Levodopo povezujejo s somnolenco in obdobji nenadnega uspavanja. Nenadno uspavanje med dnevnimi dejavnostmi, v nekaterih primerih brez zavedanja ali opozorilnih znakov, je bilo redko. Bolnike moramo o tem obvestiti in jim svetovati naj bodo pazljivi pri vožnji ali upravljanju strojev med zdravljenjem z levodopo. Bolniki, ki so občutili zaspanost in/ali doživeli obdobje nenadnega uspavanja morajo opustiti vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.7). Nadalje je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka levodope ali prekinitvi zdravljenja.

#### Kateholi in druga zdravila, ki se presnavljajo s katehol-O-metiltransferazo (COMT)

Tolkapon lahko vpliva na farmakokinetiko učinkovin, ki se presnavljajo s COMT. Na farmakokinetiko COMT substrata karbidope učinkov niso opazili. Medsebojno delovanje je bilo opaženo z benserazidom, kar lahko vodi v povišanje koncentracij benserazida in njegovega aktivnega presnovka. Velikost učinka je bila odvisna od odmerka benserazida. Plazemske koncentracije benserazida, ki so jih opazili po sočasnem dajanju tolkaponu in 25 mg benserazida z levodopo, so bile še vedno v mejah vrednosti, opaženih po samostojnem dajanju kombinacije levodopa/benserazid. Po drugi strani pa lahko po sočasnem dajanju tolkaponu in 50 mg benserazida z levodopo plazemske koncentracije benserazida narastejo prek običajnih ravni, opaženih po dajanju kombinacije levodopa/benserazid. Učinek tolkaponu na farmakokinetiko drugih zdravil, ki se presnavljajo s COMT, kot je  $\alpha$ -metildopa, dobutamid, apomorfín, adrenalin in izoprenalin, ni bil ocenjen. Predpisovalec mora biti pozoren na neželene učinke, povzročene z domnevno zvišanimi plazemskimi ravnmi teh učinkovin, kadar se kombinirajo z zdravilom Tasmar.

#### Učinek tolkaponu na presnavljanje drugih zdravil

Zaradi *in vitro* afinitete tolkaponu za citokrom CYP2C9, lahko med tolkaponom in zdravili, katerih očistek je odvisen od te presnovne poti, kot sta tolbutamid in varfarin, pride do medsebojnega delovanja. V študiji medsebojnega delovanja tolkapon ni spremenil farmakokinetike tolbutamida. Zatorej klinično pomembne interakcije, povezane s citokromom CYP2C9, niso verjetne.

Klinične informacije o kombinaciji varfarina in tolkaponu so omejene, zato je treba ob sočasnem dajanju teh dveh zdravil spremljati koagulacijske parametre.

#### Zdravila, ki povišajo kateholamine

Ker tolkapon vpliva na presnovo kateholaminov, so interakcije z ostalimi zdravili, ki vplivajo na kateholamine, teoretično možne.

Ko so zdravilo Tasmar dajali skupaj z levodopo/karbidopo in dezipraminom, ni bilo pomembnih sprememb v krvnem tlaku, srčni frekvenci in plazemskih koncentracijah dezipramina. Skupno se je pogostnost neželenih učinkov rahlo povečala. Te neželene učinke je bilo mogoče napovedati na osnovi znanih neželenih reakcij vsakega od treh zdravil posamezno. Zato je potrebna previdnost kadar močne zaviralce ponovnega privzema noradrenalina, kot so dezipramin, maprotilin ali venlafaksin, dajemo bolnikom s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenim z zdravilom Tasmar in pripravki levodope.

V kliničnih preskušanjih so bolniki, ki so prejeli zdravilo Tasmar in pripravke z levodopo, poročali o podobnem profilu neželenih učinkov neodvisno od tega, ali so sočasno jemali selegilin (zaviralec MAO-B).

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

### Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi tolkaponu pri nosečnicah ni. Zato se zdravilo Tasmar lahko v nosečnosti uporablja le kadar pričakovana korist upravičuje morebitno tveganje za plod.

### Dojenje

Tolkapon se je v študijah na živalih izločal v materino mleko.

Varnost tolkapona pri otrocih ni znana; zato naj ženske med zdravljenjem z zdravilom Tasmar ne dojijo.

#### Plodnost

Toksični vpliv na zarodek ali plod je bil opažen po dajanju tolkapona pri podganah in zajcih (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

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

Študije o vplivu zdravila Tasmar na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Iz kliničnih študij ni dokazov, da bi zdravilo Tasmar negativno vplivalo na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vseeno je treba bolnikom pojasniti, da je lahko njihova sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi simptomov Parkinsonove bolezni zmanjšana.

Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Bolnike, ki se zdravijo z levodopo in so občutili zaspanost in/ali doživeli obdobja nenadnega uspavanja moramo obvestiti, da opustijo vožnjo ali vključevanje v dejavnosti, kjer bi zaradi zmanjšane pozornosti sebe ali druge izpostavili tveganju za resne poškodbe ali smrt (npr. upravljanje strojev), dokler taka ponavljajoča se obdobja in zaspanost ne minejo (glejte tudi poglavje 4.4).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogosteje opaženi neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Tasmar, ki so se pojavili pogosteje kot pri s placebom zdravljenih bolnikih, so naštetih v spodnji preglednici. Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Najpogostejši od teh neželenih učinkov so povečana diskinezija, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, sinkopa, ortostatske težave, zaprtje, motnje spanja, somnolenca, halucinacije.

Edini neželeni učinek, ki je pogosto vodil k prekinitvi jemanja zdravila Tasmar v kliničnih preskušanjih, je bil diareja (glejte poglavje 4.4).

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Izkušnje z zdravilom Tasmar, pridobljene v vzporednih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, so prikazane v spodnji tabeli, ki vsebuje seznam neželenih učinkov z možno povezavo z zdravilom Tasmar.

Povzetek neželenih učinkov, potencialno povezanih z zdravilom Tasmar, z grobimi deleži pojavnosti za fazo III s placebom kontroliranih študij:

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	infekcije zgornjih dihal
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	motnje spanja
		prekomerne sanje
		somnolenca
		zmedenost

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		halucinacija
	redki	motnje nadzora impulzov* (povečan libido, hiperseksualnost, patološko igranje iger na srečo, kompulzivno nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4))
Bolezni živčevja	zelo pogosti	diskinezija
		distonija
		glavobol
		omotica
		somnolenca
		ortostatične motnje
	redki	maligni nevroleptični sindrom s kompleksom simptomov (glejte poglavje 4.4)
	pogosti	hipokinezija
		sinkopa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	slabost
		driska
	pogosti	bruhanje
		zaprtje
		kserostomija
		bolečine v trebuhu
		dispepsija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	anoreksija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	povečano potenje
Bolezni sečil	pogosti	obarvan urin
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečine v prsih
		gripi podobna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatocelularne poškodbe, v redkih primerih s smrtim izzidom* (glejte poglavje 4.4)
Preiskave	pogosti	povišanje alanin-aminotransferaze (ALT)

*\* Neželeni učinki, za katere ni bilo mogoče oceniti pogostnosti iz razpoložljivih podatkov iz kliničnih študij (tj. če določenega neželenega učinka niso opazili v kliničnem preskušanju, opazili so ga le v obdobju trženja zdravila), so označeni z zvezdico (\*) in njihova pogostnost je bila izračunana v skladu z EU smernico.*

#### Povišanje alanin-aminotransferaze (ALT)

Povišanje alanin-aminotransferaze (ALT) do več kot trikratne zgornje referenčne vrednosti (ULN), se je pojavilo pri 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasmar 100 mg trikrat na dan in pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasmar 200 mg trikrat na dan. Povišanja so bila približno dvakrat verjetnejša pri ženskah. Povišanja so se običajno pojavila med 6 in 12 tednom zdravljenja, in niso bila povezana z nobenimi kliničnimi znaki ali simptomi. Pri približno polovici primerov so se vrednosti transaminaze spontano vrnila na osnovne vrednosti, medtem ko so bolniki nadaljevali zdravljenje z

zdravilom Tasmar. Ostalim so se vrednosti transaminaze po prekinitvi zdravljenja vrstile na vrednosti pred zdravljenjem.

#### Hepatocelularna poškodba

Redki primeri hude hepatocelularne poškodbe s smrtnim izidom so bili opisani v času trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### Maligni nevroleptični sindrom s kompleksom simptomov

Opisani so bili posamezni primeri bolnikov s simptomi, ki so nakazovali na maligni nevroleptični sindrom s kompleksom simptomov (glejte poglavje 4.4), nastalimi po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravila Tasmar, in po uvedbi zdravila Tasmar, kadar so obenem bolniku precej zmanjšali odmerke ostalih sočasno prejetih dopaminergikov. Poleg tega je bila opažena rabdomioliza, pridružena MNS ali hudi diskineziji.

#### Obarvanje urina

Tolkapon in njegovi presnovki so rumeni in lahko povzročijo neškodljivo ojačitev barve bolnikovega urina.

#### Motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, kot je zdravilo Tasmar v povezavi z levodopo, se lahko pojavi patološko igranje iger na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

#### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znani so posamezni primeri bodisi slučajnega bodisi namernega prevelikega odmerjanja tablet tolkapona. Klinične okoliščine v teh primerih so bile tako raznolike, da iz njih ne moremo strniti splošnih zaključkov.

Največji odmerek tolkapona pri zdravih starejših prostovoljcih s sočasnim dajanjem in brez sočasnega dajanja levodope v enotedenski študiji je bil 800 mg trikrat na dan. Najvišje plazemske koncentracije tolkapona pri tem odmerku so bile v povprečju 30 µg/ml (v primerjavi s 3 µg/ml pri 100 mg odmerku trikrat na dan in 6 µg/ml pri 200 mg tolkapona trikrat na dan). Posebno v kombinaciji z levodopo so opazili slabost, bruhanje in vrtoglavost.

#### Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Priporoča se hospitalizacija. Indicirana je splošna podporna oskrba. Glede na fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine hemodializa verjetno ne bo koristila.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, druga dopaminergična zdravila, oznaka ATC: N04BX01

#### Mehanizem delovanja

Tolkapon je peroralno aktivni, selektivni in reverzibilni zaviralec katehol-O-metiltransferaze (COMT). Če je dan sočasno z levodopo in zaviralcem aromatske aminokislinske dekarboksilaze (AADC-I),

omogoča bolj stabilne plazemske vrednosti levodope z zmanjšanjem presnove levodope v 3-metoksi-4-hidroksil-L-fenilalanin (3-OMD).

Visoke vrednosti plazemskega 3-OMD povezujejo s slabim odzivom na levodopo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Tolkapon občutno zmanjša nastajanje 3-OMD.

#### Farmakodinamični učinki

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da tolkapon reverzibilno zavira humano eritrocitno aktivnost COMT po peroralnem dajanju. Zaviranje je tesno povezano s plazemsko koncentracijo tolkapona. Z 200 mg tolkapona je maksimalno zaviranje eritrocitne COMT aktivnosti v povprečju večje od 80 %. Med odmerjanjem zdravila Tasmar 200 mg trikrat na dan je zaviranje eritrocitne COMT tik pred naslednjim odmerkom 30 % do 45 % brez razvoja tolerance.

Po ukinitvi tolkapona so opazili prehodno povečanje eritrocitne aktivnosti COMT nad vrednosti pred zdravljenjem. Toda študija pri Parkinsonovih bolnikih je potrdila, da v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem, po prekinitvi zdravljenja ni bilo pomembnih sprememb v farmakokinetiki levodope ali v odzivu bolnika na levodopo.

Kadar se zdravilo Tasmar daje skupaj z levodopo, poveča relativno biološko uporabnost (AUC) levodope približno dvakratno. To je zaradi zmanjšanja očistka L-dope, ki se kaže v podaljšanju končne eliminacijske razpolovne dobe ( $t_{1/2}$ ) levodope. Povprečna najvišja plazemska koncentracija levodope ( $C_{max}$ ) in čas nastopa ( $t_{max}$ ) na splošno nista bila spremenjena. Učinek nastopi po prvem dajanju. Študije pri zdravih prostovoljcih in Parkinsonovih bolnikih so potrdile, da največji učinek nastane s 100 - 200 mg tolkapona. Tolkapon je znatno in od odmerka odvisno znižal plazemske vrednosti 3-OMD, kadar se je dajal skupaj z levodopo/AADC-I (zaviralcem aromatske aminokislinske dekarboksilaze) (benserazidom ali karbidopo).

Tolkaponov učinek na farmakokinetiko levodope je podoben za vse farmacevtske formulacije levodope/benserazida in levodope/karbidope. Neodvisen je od odmerka levodope, razmerja levodopa/AADC-I (benserazid ali karbidopa) in uporabe pripravkov s podaljšanim sproščanjem.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Dvojno slepe s placebom kontrolirane klinične študije so pokazale pomembno zmanjšanje obdobja »izklopa« (OFF) za približno 20 do 30 % in podobno povečanje obdobja »vklopa« (ON), skupaj z zmanjšano resnostjo simptomov bolnikov s fluktuacijami, ki prejemajo zdravilo Tasmar. Preiskovalčevo celostno vrednotenje učinkovitosti je prav tako pokazalo pomembno izboljšanje.

Dvojno slepo preskušanje je primerjalo zdravilo Tasmar z entakaponom pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli najmanj triurno obdobje »izklopa« (OFF) na dan, medtem ko so prejeli optimizirano terapijo z levodopo. Primarni izid je bilo razmerje bolnikov z eno- ali večurnim povečanjem obdobja »vklopa« (ON) (glejte preglednico 1).

#### **Preglednica 1. Primarni in sekundarni izidi dvojno slepega preskušanja**

	entakapon n = 75	tolkapon n = 75	p- vrednost	95- % interval zaupanja
<b>Primarni izidi</b>				
število (delež) odgovorov z $\geq$ enournim obdobjem vklopa (ON)	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	-5,2; 26,6
<b>Sekundarni izidi</b>				
število (delež) z zmernim do izrazitim izboljšanjem	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	-1,4; 28,1
število (delež) bolnikov s primarnim in sekundarnim izidom	13 (17 %)	24 (32 %)	ni na voljo	ni na voljo

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

V terapevtskih odmerkih je farmakokinetika tolkapona linearna in neodvisna od sočasnega dajanja levodope/AADC-I (benserazida ali karbidope).

### Absorpcija

Tolkapon se hitro absorbira s  $t_{max}$  približno 2 uri. Absolutna biološka uporabnost po peroralnem dajanju je okoli 65 %. Tolkapon se ne kopiči pri odmerjanju 100 ali 200 mg trikrat na dan. Pri teh odmerkih je  $C_{max}$  približno 3 (pri 100 mg) in 6  $\mu\text{g}$  (pri 200 mg). Hrana upočasni in zmanjša absorpcijo tolkapona, relativna biološka uporabnost odmerka tolkapona, če ga jemljemo s hrano, pa je še vedno 80 do 90 %.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve ( $V_{ss}$ ) tolkapona je majhen (9 l). Tolkapon se v tkiva ne porazdeli v velikem obsegu zaradi njegove visoke vezave na plazemske proteine (> 99,9 %). *In vitro* poskusi so pokazali, da se tolkapon veže pretežno na serumske albumine.

### Biotransformacija/izločanje

Tolkapon se pred izločanjem skoraj popolnoma presnovi, zelo majhne količine nespremenjenega (0,5 % odmerka) pa najdemo v urinu. Glavna presnovna pot tolkapona je konjugacija v neaktivni glukuronid. Dodatno se spojina metilira s COMT v 3-O-metil tolkapon in presnavlja s citokromi P450 3A4 in P450 2A6 v primarni alkohol (hidroksilacija metilne skupine), ki se nato oksidira v karboksilno kislino. Redukcija v domnevni amin se tako kot posledična N-acetilacija pojavi v manjšem obsegu. Po peroralnem jemanju se 60 % z zdravilom povezanih substanc izloči v urin in 40 % v blato.

Tolkapon je zdravilo z nizkim razmerjem izločanja (razmerje izločanja = 0,15) z zmernim sistemskim očistkom približno 7 l/h,  $t_{1/2}$  tolkapona je približno 2 uri.

### Okvara jeter

Zaradi tveganja za poškodbo jeter, opaženega med uporabo v času trženja, je zdravilo Tasmarr kontraindicirano pri bolnikih z boleznijo jeter ali povišanimi ravnmi jetrnih encimov. Študija pri bolnikih z okvaro jeter je pokazala, da zmerna necirotična bolezen jeter ni imela vpliva na farmakokinetiko tolkapona. V nasprotju s tem se je pri bolnikih z zmerno cirotično boleznijo jeter očistek nevezanega tolkapona zmanjšal za skoraj 50 %. To zmanjšanje lahko dvakratno poveča povprečno koncentracijo nevezane učinkovine.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic farmakokinetike tolkapona niso proučevali. Razmerje med ledvično funkcijo in farmakokinetiko tolkapona so v nasprotju s tem raziskovali z uporabo populacijske farmakokinetike med kliničnimi preskušnji. Podatki več kot 400 bolnikov so potrdili, da je v velikem razponu vrednosti očistka kreatinina (30 do 130 ml/min) farmakokinetika tolkapona neodvisna od ledvične funkcije. To lahko razložimo z dejstvom, da se samo zanemarljiva količina nespremenjenega tolkapona izloča v urin in da se glavni presnovek, tolkapon-glukuronid izloča v urin in z žolčem (blatom).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Kancerogenost, mutageneza

V 24-mesečni študiji kancerogenega potenciala se je izkazalo, da je 3 % podgan v skupini s srednje velikimi odmerki in 5 % podgan v skupini z velikimi odmerki, imelo ledvične epitelijske tumorje (adenome ali karcinome). V skupini z nizkimi odmerki pa znakov škodljivih učinkov za ledvice niso opazili. V skupini z visokimi odmerki so pri podganah v študijah kancerogenosti opazili povečano

incidenco adenokarcinoma maternice. V študijah kancerogenosti na miših ali psih glede ledvic ni bilo podobnih ugotovitev.

#### Mutageneza

Tolkapon se ni izkazal za genotoksičnega v vseh serijah študij mutagenosti.

#### Vplivi na sposobnost za razmnoževanje

Tolkapon, dajan samostojno, se ni izkazal za teratogenega, niti da bi neugodno vplival na plodnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

kalcijev hidrogenfosfat  
mikrokristalna celuloza  
povidon K30  
natrijev karboksimetilškrob  
laktoza monohidrat  
smukec  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
smukec  
rumeni železov oksid  
etilceluloza  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
natrijev lavrilsulfat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

PVC/PE/PVDC pretisni omoti (velikosti pakiranja po 30 ali 60 filmsko obloženih tablet).  
Rumenorjave steklenice brez sušila (velikost pakiranja po 100 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.



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

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/97/044/004-6

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

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997  
Datum podaljšanja: 31. avgust 2004  
Datum zadnjega podaljšanja: 21 julij 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

### **• POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

Škatla in nalepka za steklenico

**1. IME ZDRAVILA**

Tasmar 100 mg filmsko obložene tablete  
tolkapon

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tolkapona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za več informacij preberite priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet  
200 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!** Peroralna uporaba.  
Tablete morate pogoltniti cele. Tablet ne lomite ali drobite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasmar 100 mg (le na zunanji ovojnini)

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

Škatla za pretisne omote

**1. IME ZDRAVILA**

Tasmar 100 mg filmsko obložene tablete  
tolkapon

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tolkapona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za več informacij preberite priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!** Peroralna uporaba.  
Tablete morate pogoltniti cele. Tablet ne lomite ali drobite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viatriis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasmar 100 mg (le na zunanji ovojnini)

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

Tasmar 100 mg filmsko obložene tablete  
tolkapon

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Healthcare Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**Škatla in nalepka za steklenico**

**1. IME ZDRAVILA**

Tasmar 200 mg filmsko obložene tablete  
tolkapon

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg tolkapona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za več informacij preberite priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!** Peroralna uporaba  
Tablete morate pogoltniti cele. Tablet ne lomite ali drobite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/97/044/006 100 tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasmar 200 mg (le na zunanji ovojnini)

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla za pretisne omote

### 1. IME ZDRAVILA

Tasmar 200 mg filmsko obložene tablete  
tolkapon

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg tolkapona.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.  
Za več informacij preberite priloženo navodilo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!** Peroralna uporaba  
Tablete morate pogoltniti cele. Tablet ne lomite ali drobite.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

### 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasmar 200 mg (le na zunanji ovojnini)

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**1. IME ZDRAVILA**

Tasmar 200 mg filmsko obložene tablete  
tolkapon

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Healthcare Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

Tasmar 100 mg filmsko obložene tablete  
tolkapon

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Tasmar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tasmar
3. Kako jemati zdravilo Tasmar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tasmar
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## **1. Kaj je zdravilo Tasmar in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Tasmar se uporablja za zdravljenje Parkinsonove bolezni skupaj z zdravilom, ki vsebuje levodopo (kot levodopa/beserazid ali levodopa/karbidopa).

Zdravilo Tasmar uporabljamo, ko z drugimi zdravili ne moremo urediti vaše Parkinsonove bolezni.

Za zdravljenje vaše Parkinsonove bolezni že jemljete zdravilo, ki vsebuje levodopo.

Naravni protein (encim) katehol-O-metiltransferaza (COMT) razgrajuje zdravilo levodopo. Zdravilo Tasmar zavira encim COMT in upočasni razgradnjo levodope. To pomeni, da ko ga jemljete skupaj z levodopo (kot levodopa/benserazid ali levodopa/karbidopa), se morajo vaši simptomi Parkinsonove bolezni izboljšati.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tasmar**

### **Ne jemljite zdravila Tasmar**

- če imate bolezen jeter ali povečane jetrne encime,
- če imate hudo nehoteno gibanje (diskinezijo),
- če ste v preteklosti imeli hude simptome mišične togosti, vročine ali zmedenosti (kompleks simptomov malignega nevroleptičnega sindroma (MNS)) in/ali če imate poškodbe skeletno mišičnega tkiva (netravmatsko rabdomiolizo) ali vročino (hipertermijo),
- če ste preobčutljivi (alergični) na učinkovino tolkapon ali katero koli sestavino zdravila Tasmar,
- če imate posebni tip tumorja nadledvične žleze (feokromocitom),
- če jemljete določena zdravila proti depresiji in anksioznosti imenovana neselektivni inhibitorji monoaminooksidaze (MAO).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Tasmar se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Tasmar ne smete začeti jemati, dokler vam vaš zdravnik

- ne opiše tveganj zdravljenja z zdravilom Tasmar,
- ne opiše ukrepov, potrebnih za zmanjšanje teh tveganj na najnižjo možno raven,
- odgovori na vprašanja, ki jih morda imate.

- Zdravniku morate povedati, če ste noseči ali nameravate zanositi. Zdravnik bo proučil tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Tasmar med nosečnostjo. Učinkov zdravila Tasmar na dojenčke niso proučevali. Med zdravljenjem z zdravilom Tasmar ne smete dojit.

Zdravniku povejte, če vi ali vaša družina/negovalec opazite, da so se pri vas razvile neobvladljive potrebe in želje, da bi se vedli na za vas nenavaden način, ali da se ne morete upreti impulzu, vzgibu ali skušnjavi, da bi izvedli določene dejavnosti, ki bi škodile vam ali drugim. Taka vedenja se imenujejo motnje nadzora impulzov in lahko vključujejo patološko igranje iger na srečo, prenajedanje, prekomerno nakupovanje, nenormalno povečano spolno poželenje ali nenormalno pogosto razmišljanje o spolnosti in občutkih, povezanih z njo. Vaš zdravnik bo moral morda ponovno oceniti vaše zdravljenje.

Zdravilo Tasmar naj bi prejeli le, če vaša Parkinsonova bolezen ni bila zadostno urejena z uporabo ostalih zdravil.

Poleg tega bo vaš zdravnik zdravljenje z zdravilom Tasmar prekinil, če se vaše stanje po 3 tednih ne bo dovolj izboljšalo, da bi nadaljnje zdravljenje upravičevalo tveganja.

### **Poškodba jeter**

Zdravilo Tasmar lahko povzroči redko, a potencialno usodno poškodbo jeter. Poškodba jeter se je najpogosteje pojavila po 1 mesecu in pred 6 meseci zdravljenja. Prav tako je treba omeniti, da utegne biti tveganje za poškodbe jeter večje pri ženskah. Zato je potrebno upoštevati naslednje preventivne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja:

Da bi zmanjšali tveganje za poškodbo jeter, zdravila Tasmar ne smete jemati

- če imate bolezen jeter,
- če krvne preiskave, narejene pred zdravljenjem, kažejo kakršno koli nepravilnost delovanja jeter (testa alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST)).

Med zdravljenjem:

Med zdravljenjem boste opravljali krvne preiskave v naslednjih intervalih:

- vsake 2 tedna v prvih 12 mesecih zdravljenja,
- vsake 4 tedne naslednjih 6 mesecev,
- ter vsakih 8 tednov v nadaljevanju zdravljenja.

Zdravljenje bo prekinjeno, če izvidi ne bodo normalni.

Zdravljenje z zdravilom Tasmar lahko včasih vodi v motnje delovanja jeter. Če imate simptome, kot so slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu (še posebno v zgornjem desnem delu trebuha, v predelu jeter), izguba apetita, šibkost, visoka vročina, temnenje urina ali zlatenica (rumenkasta koža ali beločnica) ali se hitreje utrudite, takoj obvestite svojega zdravnika.

Če ste že jemali zdravilo Tasmar in med zdravljenjem dobili akutno poškodbo jeter, zdravila Tasmar ne bi smeli ponovno jemati.

### **MNS (maligni nevroleptični sindrom)**

Med zdravljenjem z zdravilom Tasmar se lahko pojavijo simptomi malignega nevroleptičnega sindroma (MNS).

MNS sestavlja nekaj ali vse od naštetega:

- huda mišična togost, trzajoči premiki mišic, rok ali nog in bolečina v mišicah. Poškodba mišic lahko včasih povzroči temen urin.
- ostala pomembna simptoma sta visoka vročina in duševna zmedenost.

Redko, potem ko vam nenadoma zelo zmanjšajo odmerek ali prekinejo zdravljenje z zdravilom Tasmar ali drugimi antiparkinsoniki, lahko izkusite hude simptome togosti mišic, visoko vročino ali duševno zmedenost. Če se to zgodi, obvestite svojega zdravnika.

Treba je upoštevati naslednje preventivne ukrepe.

Pred zdravljenjem:

Da bi zmanjšali tveganje za MNS, ne smete jemati zdravila Tasmar, če vaš zdravnik pravi, da imate resno nehoteno gibanje (diskinezija), ali ste v preteklosti imeli bolezen, ki bi lahko bila MNS. Povejte zdravniku za vsa zdravila, ki ste jih prejeli na recept ali brez recepta, saj se lahko tveganje za MNS poveča, če jemljete določena zdravila.

Med zdravljenjem:

Če se pri vas pojavijo zgoraj opisani simptomi in menite, da bi lahko šlo za MNS, to nemudoma sporočite svojemu zdravniku.

Ne prekinite jemanja zdravila Tasmar ali katerega drugega zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, saj to lahko poveča tveganje za MNS.

#### **Prav tako obvestite svojega zdravnika:**

- če imate katero drugo bolezen poleg Parkinsonove bolezni,
- če ste alergični na druga zdravila, hrano ali barvila,
- če se vam kmalu po začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar in med njim pojavijo znaki, ki so povezani z levodopo kot so nehoteno gibanje (diskinezija) in slabost.

Če se ne počutite dobro, obvestite svojega zdravnika, ker lahko potrebujete manjši odmerek levodope.

#### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Tasmar ni priporočeno jemati pri otrocih do 18. leta starosti zaradi nezadostnih podatkov o varnosti ali učinkovitosti zdravila. Ne obstaja relevantna indikacija za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

#### **Druga zdravila in zdravilo Tasmar**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta (zdravila brez recepta in zelišča).

Prosimo obvestite svojega zdravnika o vseh ostalih zdravilih, ki jih jemljete, posebno o

- antidepresivih,
- *alfa*-metildopi (zdravilo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka),
- apomorfínu (za zdravljenje Parkinsonove bolezni),
- dobutaminu (za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja),
- adrenalinu in izoprenalinu (oboje se uporablja pri srčni kapi),
- antikoagulantih (preprečujejo strjevanje krvi) varfarinskega tipa. V tem primeru lahko vaš zdravnik predpiše redne krvne preiskave za spremljanje strjevanja krvi.

Če greste v bolnišnico ali vam je bilo predpisano novo zdravilo, morate zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Tasmar.

#### **Zdravilo Tasmar skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Zdravilo Tasmar se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Tasmar bi morali jemati z 1 kozarcem vode.

#### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Zdravniku morate povedati, če ste noseči ali nameravate zanositi. Zdravnik bo proučil tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Tasmar med nosečnostjo.

Učinkov zdravila Tasmar na dojenčke niso proučevali. Med zdravljenjem z zdravilom Tasmar ne smete dojeti.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ker ima Parkinsonova bolezen lahko vpliv na vašo sposobnost vožnje avtomobila ali upravljanja orodij ali strojev, se o tem pogovorite z zdravnikom.

Zdravilo Tasmar ima učinek na simptome vaše Parkinsonove bolezni.

Zdravilo Tasmar lahko z uporabo ostalih vaših zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni povzroči povečano zaspanost (somnia) in obdobja nenadnega uspavanja (nenadoma lahko zaspate). Dokler taka ponavljajoča se obdobja uspavanja in zaspanost ne minejo, opustite vožnjo ali upravljanje strojev.

### **Zdravilo Tasmar vsebuje laktozo in natrij**

Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden začnete jemati to zdravilo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako jemati zdravilo Tasmar**

Pri jemanju zdravila Tasmar natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Odmerek in pogostnost jemanja

Vaš zdravnik bo vedno začel zdravljenje s standardnim odmerkom (100 mg (1 tableta) trikrat na dan). Če koristni učinki niso vidni v 3 tednih od začetka zdravljenja, je treba zdravilo Tasmar ukiniti.

Za izboljšanje učinkovitosti lahko vaš zdravnik odmerek poveča na trikrat na dan po dve tableti (na 200 mg trikrat na dan) le, če povečan nadzor nad simptomi vaše Parkinsonove bolezni odtehta pričakovano povečanje neželenih učinkov. Neželeni učinki pri večjem odmerku so pogosto lahko hudi in prizadenejo vaša jetra. Če se vaše stanje ob jemanju večjega odmerka ne izboljša po skupno 3 tednih, mora zdravnik vaše zdravljenje z zdravilom Tasmar prekiniti.

Ko začnete in med zdravljenjem z zdravilom Tasmar bo morda potrebno spremeniti vaš odmerek levodope. Vaš zdravnik vam bo svetoval kaj storiti.

### **Kako jemati zdravilo Tasmar**

Pogoltnite zdravilo Tasmar z 1 kozarcem vode.

Ne lomite ali drobite tablet.

Prvi odmerek zdravila Tasmar se vzame s prvim dnevnim odmerkom vašega drugega zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki vsebuje levodopo.

Ostala odmerka zdravila Tasmar vzemite 6 in 12 ur pozneje.

<b>Del dneva</b>	<b>Odmerek</b>	<b>Opomba</b>
jutro	1 filmsko obložena tableta zdravila Tasmar	Skupaj s prvim odmerkom levodope
tekem dneva	1 filmsko obložena tableta zdravila Tasmar	
večer	1 filmsko obložena tableta zdravila Tasmar	

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tasmar, kot bi smeli**

Nemudoma stopite v stik z zdravnikom, farmacevtom ali bolnišnico, saj boste verjetno potrebovali takojšnjo medicinsko pomoč. Če druga oseba po pomoti zaužije vaše zdravilo, mora nemudoma obiskati zdravnika ali bolnišnico, saj bo verjetno potrebovala takojšnjo medicinsko pomoč.

Simptomi čezmernega odmerjanja lahko vključujejo slabost, bruhanje, omotico in težave z dihanjem.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Tasmar**

Vzemite ga takoj, ko se spomnite, potem z jemanjem nadaljujte ob običajnih časih. Če je naslednji odmerek potrebno vzeti takoj zatem, ne jemljite pozabljenega odmerka. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega. Če ste izpustili več odmerkov, prosimo obvestite svojega zdravnika in upoštevajte njegova navodila.

## Če ste prenehali jemati zdravilo Tasmar

Ne zmanjšajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila Tasmar, razen če vam to naroči zdravnik. Glede dolžine zdravljenja z zdravilom Tasmar vedno upoštevajte zdravnikova navodila.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Tasmar neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost možnih neželenih učinkov zdravila navedenih spodaj, je določena v skladu z naslednjimi kriteriji:

zelo pogosti	pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
pogosti	pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni	pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
redki	pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov
zelo redki	pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov
neznana pogostnost	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

#### Čimprej povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu:

- če se med jemanjem zdravila Tasmar **ne počutite dobro**,
- če dobite simptome, kot so **slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, izguba apetita, šibkost, zvišana telesna temperatura, temnenje urina ali zlatenica**, saj so bile občasno opažene motnje v delovanju jeter, včasih hud hepatitis.
- če opazite **temnenje urina**, saj je to lahko znak mišične poškodbe ali poškodbe jeter. Vsa ostala rumena obarvanja urina so navadno neškodljiva.
- če se pojavi **driska, ki ne preneha, ali huda driska**.

Kmalu po začetku in med zdravljenjem z zdravilom Tasmar lahko opazite simptome, povzročene z levodopo, kot so nehoteno gibanje in slabost. Zato v primeru slabega počutja, kontaktirajte svojega zdravnika, saj bo morda treba prilagoditi vaš odmerek levodope.

#### Ostali možni neželeni učinki:

##### Zelo pogosti:

- nehoteno gibanje (diskinezija),
- slabost, izguba apetita, driska,
- glavobol, omotica,
- težave s spanjem, somnolenca,
- občutek vrtoglavice, ko stojite (ortostatske težave), zmedenost in halucinacije,
- motnje gibanja z neželenimi mišičnimi krči (distonija),
- prekomerne sanje.

##### Pogosti:

- bolečine v prsih,
- zaprtje, dispepsija, bolečine v želodcu, bruhanje, suha usta,
- omedlevanje,
- povečano potenje,
- gripi podobni simptomi,
- zmanjšano prostovoljno in neprostovolno gibanje (hipokinezija),
- okužba zgornjih dihal,
- povišanje specifičnih jetrnih encimov,
- sprememba barve urina.

##### Občasni:

- poškodbe jeter, v redkih primerih s smrtnim izidom.

**Redki:**

- hudi simptomi mišične togosti, visoka telesna temperatura in duševna zmedenost (maligni nevroleptični sindrom), ko nenadno zelo zmanjšamo odmerek ali prekinemo zdravljenje z antiparkinsoniki.
- motnje nadzora impulzov (nezmožnost upreti se impulzu, da izvedete dejanje, ki je lahko škodljivo). Vključuje lahko:
  - o močan impulz za patološko igranje iger na srečo kljub resnim posledicam za vas same ali vašo družino,
  - o spremenjeno ali povečano zanimanje za spolnost ali z njo povezano neobvladljivo vedenje, ki zadeva vas in druge, na primer povečano spolno poželenje,
  - o neobvladljivo prekomerno nakupovanje ali trošenje,
  - o prenajedanje (uživanje velikih količin hrane v kratkem času) ali kompulzivno uživanje hrane (uživanje večje količine hrane kot običajno in več kot je potrebno za potešitev lakote).

**Zdravniku povejte, če opazite katerega od navedenih vedenj. Predlagal vam bo načine za obvladovanje ali zmanjšanje teh simptomov.**

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Tasmar**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte zdravila Tasmar, če ste opazili, da so tablete poškodovane.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije****Kaj vsebuje zdravilo Tasmar**

- Učinkovina je tolkapon (100 mg v eni filmsko obloženi tableti).
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: kalcijev hidrogenfosfat, mikrokristalna celuloza, povidon K30, natrijev karboksimetilškrob, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Tasmar vsebuje laktozo"), smukec, magnezijev stearat.
  - Filmska obloga: hipromeloza, smukec, rumeni železov oksid, etilceluloza, titanov dioksid (E171), triacetin, natrijev lavrilsulfat.

**Izgled zdravila Tasmar in vsebina pakiranja**

Zdravilo Tasmar je svetla do rahlo rumena, ovalna, filmsko obložena tableta. Na eni strani tablete je vgravirano "TASMAR" in "100".

Zdravilo Tasmar je v obliki filmsko obložene tablete, ki vsebuje 100 mg tolkapon. Na voljo je v pretisnih omotih v pakiranjih po 30 ali 60 tablet in v steklenicah v pakiranju po 30, 60, 100 ali 200 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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**

Viartis 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**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Norge**

Viartis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21 B  
02-67 Warszawa  
Tel: +48 22 5466400

**España**

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

**France**

Viartis 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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

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

**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**

Viartis d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Navodilo za uporabo

Tasmar 200 mg filmsko obložene tablete  
tolkapon

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Tasmar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tasmar
3. Kako jemati zdravilo Tasmar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tasmar
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Tasmar in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Tasmar se uporablja za zdravljenje Parkinsonove bolezni skupaj z zdravilom, ki vsebuje levodopo (kot levodopa/beserazid ali levodopa/karbidopa).

Zdravilo Tasmar uporabljamo, ko z drugimi zdravili ne moremo urediti vaše Parkinsonove bolezni.

Za zdravljenje vaše Parkinsonove bolezni že jemljete zdravilo, ki vsebuje levodopo.

Naravni protein (encim) katehol-O-metiltransferaza (COMT) razgrajuje zdravilo levodopo. Zdravilo Tasmar zavira encim COMT in upočasni razgradnjo levodope. To pomeni, da ko ga jemljete skupaj z levodopo (kot levodopa/benserazid ali levodopa/karbidopa), se morajo vaši simptomi Parkinsonove bolezni izboljšati.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tasmar**

#### **Ne jemljite zdravila Tasmar**

- če imate bolezen jeter ali povečane jetrne encime,
- če imate hudo nehoteno gibanje (diskinezijo),
- če ste v preteklosti imeli hude simptome mišične togosti, vročine ali zmedenosti (kompleks simptomov malignega nevroleptičnega sindroma (MNS)) in/ali če imate poškodbe skeletno mišičnega tkiva (netravmatsko rabdomiolizo) ali vročino (hipertermijo),
- če ste preobčutljivi (alergični) na učinkovino tolkapon ali katero koli sestavino zdravila Tasmar,
- če imate posebni tip tumorja nadledvične žleze (feokromocitom),
- če jemljete določena zdravila proti depresiji in anksioznosti imenovana neselektivni inhibitorji monoaminooksidaze (MAO).

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Tasmar se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Tasmar ne smete začeti jemati, dokler vam vaš zdravnik

- ne opiše tveganj zdravljenja z zdravilom Tasmar,
- ne opiše ukrepov, potrebnih za zmanjšanje teh tveganj na najnižjo možno raven,

- odgovori na vprašanja, ki jih morda imate.
- Zdravniku morate povedati, če ste noseči ali nameravate zanositi. Zdravnik bo proučil tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Tasmar med nosečnostjo. Učinkov zdravila Tasmar na dojenčke niso proučevali. Med zdravljenjem z zdravilom Tasmar ne smete dojeti.

Zdravniku povejte, če vi ali vaša družina/negovalec opazite, da so se pri vas razvile neobvladljive potrebe in želje, da bi se vedli na za vas nenavaden način, ali da se ne morete upreti impulzu, vzgibu ali skušnjavi, da bi izvedli določene dejavnosti, ki bi škodile vam ali drugim. Taka vedenja se imenujejo motnje nadzora impulzov in lahko vključujejo patološko igranje iger na srečo, prenajedanje, prekomerno nakupovanje, nenormalno povečano spolno poželenje ali nenormalno pogosto razmišljanje o spolnosti in občutkih, povezanih z njo. Vaš zdravnik bo moral morda ponovno oceniti vaše zdravljenje.

Zdravilo Tasmar naj bi prejeli le, če vaša Parkinsonova bolezen ni bila zadostno urejena z uporabo ostalih zdravil.

Poleg tega bo vaš zdravnik zdravljenje z zdravilom Tasmar prekinil, če se vaše stanje po 3 tednih ne bo dovolj izboljšalo, da bi nadaljnje zdravljenje upravičevalo tveganja.

### **Poškodba jeter**

Zdravilo Tasmar lahko povzroči redko, a potencialno usodno poškodbo jeter. Poškodba jeter se je najpogosteje pojavila po 1 mesecu in pred 6 meseci zdravljenja. Prav tako je treba omeniti, da utegne biti tveganje za poškodbe jeter večje pri ženskah. Zato je potrebno upoštevati naslednje preventivne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja:

Da bi zmanjšali tveganje za poškodbo jeter, zdravila Tasmar ne smete jemati

- če imate bolezen jeter,
- če krvne preiskave, narejene pred zdravljenjem, kažejo kakršno koli nepravilnost delovanja jeter (testa alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST)).

Med zdravljenjem:

Med zdravljenjem boste opravljali krvne preiskave v naslednjih intervalih:

- vsake 2 tedna v prvih 12 mesecih zdravljenja,
- vsake 4 tedne naslednjih 6 mesecev,
- ter vsakih 8 tednov v nadaljevanju zdravljenja.

Zdravljenje bo prekinjeno, če izvidi ne bodo normalni.

Zdravljenje z zdravilom Tasmar lahko včasih vodi v motnje delovanja jeter. Če imate simptome, kot so slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu (še posebno v zgornjem desnem delu trebuha, v predelu jeter), izguba apetita, šibkost, visoka vročina, temenje urina ali zlatenica (rumenkasta koža ali beločnica) ali se hitreje utrudite, takoj obvestite svojega zdravnika;

Če ste že jemali zdravilo Tasmar in med zdravljenjem dobili akutno poškodbo jeter, zdravila Tasmar ne bi smeli ponovno jemati.

### **MNS (maligni nevroleptični sindrom)**

Med zdravljenjem z zdravilom Tasmar se lahko pojavijo simptomi malignega nevroleptičnega sindroma (MNS).

MNS sestavlja nekaj ali vse od naštetega:

- huda mišična togost, trzajoči premiki mišic, rok ali nog in bolečina v mišicah. Poškodba mišic lahko včasih povzroči temen urin.
- ostala pomembna simptoma sta visoka vročina in duševna zmedenost.

Redko, potem ko vam nenadoma zelo zmanjšajo odmerek ali prekinejo zdravljenje z zdravilom Tasmar ali drugimi antiparkinsoniki, lahko izkusite hude simptome togosti mišic, visoko vročino ali duševno zmedenost. Če se to zgodi, obvestite svojega zdravnika.

Treba je upoštevati naslednje preventivne ukrepe.

Pred zdravljenjem:

Da bi zmanjšali tveganje za MNS, ne smete jemati zdravila Tasmar, če vaš zdravnik pravi, da imate resno nehoteno gibanje (diskinezija), ali ste v preteklosti imeli bolezen, ki bi lahko bila MNS. Povejte zdravniku za vsa zdravila, ki ste jih prejeli na recept ali brez recepta, saj se lahko tveganje za MNS poveča, če jemljete določena zdravila.

Med zdravljenjem:

Če se pri vas pojavijo zgoraj opisani simptomi in menite, da bi lahko šlo za MNS, to nemudoma sporočite svojemu zdravniku.

Ne prekinite jemanja zdravila Tasmar ali katerega drugega zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, saj to lahko poveča tveganje za MNS.

**Prav tako obvestite svojega zdravnika:**

- če imate katero drugo bolezen poleg Parkinsonove bolezni,
- če ste alergični na druga zdravila, hrano ali barvila,
- če se vam kmalu po začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar in med njim pojavijo znaki, ki so povezani z levodopo kot so nehoteno gibanje (diskinezija) in slabost.

Če se ne počutite dobro, obvestite svojega zdravnika, ker lahko potrebujete manjši odmerek levodope.

**Otroci in mladostniki**

Zdravilo Tasmar ni priporočeno jemati pri otrocih do 18. leta starosti zaradi nezadostnih podatkov o varnosti ali učinkovitosti zdravila. Ne obstaja relevantna indikacija za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

**Druga zdravila in zdravilo Tasmar**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta (zdravila brez recepta in zelišča).

Prosimo obvestite svojega zdravnika o vseh ostalih zdravilih, ki jih jemljete, posebno o

- antidepresivih,
- *alfa*-metildopi (zdravilo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka),
- apomorfinu (za zdravljenje Parkinsonove bolezni),
- dobutaminu (za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja),
- adrenalinu in izoprenalinu (oboje se uporablja pri srčni kapi),
- antikoagulantih (preprečujejo strjevanje krvi) varfarinskega tipa. V tem primeru lahko vaš zdravnik predpiše redne krvne preiskave za spremljanje strjevanja krvi.

Če greste v bolnišnico ali vam je bilo predpisano novo zdravilo, morate zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Tasmar.

**Zdravilo Tasmar skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Zdravilo Tasmar se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Tasmar bi morali jemati z 1 kozarcem vode.

**Nosečnost, dojenje in plodnost**

Zdravniku morate povedati, če ste noseči ali nameravate zanositi. Zdravnik bo proučil tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Tasmar med nosečnostjo.

Učinkov zdravila Tasmar na dojenčke niso proučevali. Med zdravljenjem z zdravilom Tasmar ne smete dojeti.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ker ima Parkinsonova bolezen lahko vpliv na vašo sposobnost vožnje avtomobila ali upravljanja orodij ali strojev, se o tem pogovorite z zdravnikom.

Zdravilo Tasmar ima učinek na simptome vaše Parkinsonove bolezni. Zdravilo Tasmar lahko z uporabo ostalih vaših zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni povzroči povečano zaspanost (somnia) in obdobja nenadnega uspavanja (nenadoma lahko zaspate). Dokler taka ponavljajoča se obdobja uspavanja in zaspanost ne minejo, opustite vožnjo ali upravljanje strojev.

### **Zdravilo Tasmar vsebuje laktozo in natrij**

Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte preden začnete jemati to zdravilo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako jemati zdravilo Tasmar**

Pri jemanju zdravila Tasmar natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Odmerek in pogostnost jemanja

Vaš zdravnik bo vedno začel zdravljenje s standardnim odmerkom (100 mg (1 tableta) trikrat na dan). Če koristni učinki niso vidni v 3 tednih od začetka zdravljenja, je treba zdravilo Tasmar ukiniti.

Za izboljšanje učinkovitosti lahko vaš zdravnik odmerek poveča na višji odmerek (na 200 mg trikrat na dan) le, če povečan nadzor nad simptomi vaše Parkinsonove bolezni odtehta pričakovano povečanje neželenih učinkov. Neželeni učinki pri večjem odmerku so pogosto lahko hudi in prizadenejo vaša jetra. Če se vaše stanje ob jemanju večjega odmerka ne izboljša po skupno 3 tednih, mora zdravnik vaše zdravljenje z zdravilom Tasmar prekiniti.

Ko začnete in med zdravljenjem z zdravilom Tasmar bo morda potrebno spremeniti vaš odmerek levodope. Vaš zdravnik vam bo svetoval kaj storiti.

### **Kako jemati zdravilo Tasmar**

Pogoltnite zdravilo Tasmar z 1 kozarcem vode.

Ne lomite ali drobite tablet.

Prvi odmerek zdravila Tasmar se vzame s prvim dnevnim odmerkom vašega drugega zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki vsebuje levodopo.

Ostala odmerka zdravila Tasmar vzemite 6 in 12 ur pozneje.

<b>Del dneva</b>	<b>Odmerek</b>	<b>Opomba</b>
jutro	1 filmsko obložena tableta zdravila Tasmar	Skupaj s prvim odmerkom levodope
tekem dneva	1 filmsko obložena tableta zdravila Tasmar	
večer	1 filmsko obložena tableta zdravila Tasmar	

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tasmar, kot bi smeli**

Nemudoma stopite v stik z zdravnikom, farmacevtom ali bolnišnico, saj boste verjetno potrebovali takojšnjo medicinsko pomoč. Če druga oseba po pomoti zaužije vaše zdravilo, mora nemudoma obiskati zdravnika ali bolnišnico, saj bo verjetno potrebovala takojšnjo medicinsko pomoč.

Simptomi čezmernega odmerjanja lahko vključujejo slabost, bruhanje, omotico in težave z dihanjem.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Tasmar**

Vzemite ga takoj, ko se spomnite, potem z jemanjem nadaljujte ob običajnih časih. Če je naslednji odmerek potrebno vzeti takoj zatem, ne jemljite pozabljenega odmerka. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega. Če ste izpustili več odmerkov, prosimo obvestite svojega zdravnika in upoštevajte njegova navodila.

## Če ste prenehali jemati zdravilo Tasmar

Ne zmanjšajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila Tasmar, razen če vam to naroči zdravnik. Glede dolžine zdravljenja z zdravilom Tasmar vedno upoštevajte zdravnikova navodila.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Tasmar neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost možnih neželenih učinkov zdravila navedenih spodaj, je določena v skladu z naslednjimi kriteriji:

zelo pogosti	pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
pogosti	pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni	pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
redki	pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov
zelo redki	pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov
neznana pogostost	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

#### Čimprej povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu:

- če se med jemanjem zdravila Tasmar **ne počutite dobro**,
- če dobite simptome, kot so vztrajajoča **slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, izguba apetita, šibkost, zvišana telesna temperatura, temnenje urina ali zlatenica**, kar bi lahko bili znaki hudega hepatitisa (vnetje jeter),
- če opazite **temnenje urina**, saj je to lahko znak mišične poškodbe ali poškodbe jeter. Vsa ostala rumena obarvanja urina so navadno neškodljiva.
- če se pojavi **driska, ki ne preneha, ali huda driska**.

Kmalu po začetku in med zdravljenjem z zdravilom Tasmar lahko opazite simptome, povzročene z levodopo, kot so nehoteno gibanje in slabost. Zato v primeru slabega počutja, kontaktirajte svojega zdravnika, saj bo morda treba prilagoditi vaš odmerek levodope.

#### Ostali možni neželeni učinki:

##### Zelo pogosti:

- nehoteno gibanje (diskinezija),
- slabost, izguba apetita, driska,
- glavobol, omotica,
- težave s spanjem, somnolenca,
- občutek vrtoglavice, ko stojite (ortostatske težave), zmedenost in halucinacije,
- motnje gibanja z neželenimi mišičnimi krči (distonija),
- prekomerne sanje.

##### Pogosti:

- bolečine v prsih,
- zaprtje, dispepsija, bolečine v želodcu, bruhanje, suha usta,
- omedlevanje,
- povečano potenje,
- gripi podobni simptomi,
- zmanjšano prostovoljno in neprostovolno gibanje (hipokinezija),
- okužba zgornjih dihal,
- povišanje specifičnih jetrnih encimov,
- sprememba barve urina.

##### Občasni:

- poškodbe jeter, v redkih primerih s smrtnim izidom.

**Redki:**

- hudi simptomi mišične togosti, visoka telesna temperatura in duševna zmedenost (maligni nevroleptični sindrom), ko nenadno zelo zmanjšamo odmerek ali prekinemo zdravljenje z antiparkinsoniki.
- motnje nadzora impulzov (nezmožnost upreti se impulzu, da izvedete dejanje, ki je lahko škodljivo). Vključuje lahko:
  - o močan impulz za patološko igranje iger na srečo kljub resnim posledicam za vas same ali vašo družino,
  - o spremenjeno ali povečano zanimanje za spolnost ali z njo povezano neobvladljivo vedenje, ki zadeva vas in druge, na primer povečano spolno poželenje,
  - o neobvladljivo prekomerno nakupovanje ali trošenje,
  - o prenajedanje (uživanje velikih količin hrane v kratkem času) ali kompulzivno uživanje hrane (uživanje večje količine hrane kot običajno in več kot je potrebno za potešitev lakote).

**Zdravniku povejte, če opazite katerega od navedenih vedenj. Predlagal vam bo načine za obvladovanje ali zmanjšanje teh simptomov.**

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Tasmar**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte zdravila Tasmar, če ste opazili, da so tablete poškodovane.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije****Kaj vsebuje zdravilo Tasmar**

- Učinkovina je tolkapon (200 mg v vsaki filmsko obloženi tableti).
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: kalcijev hidrogenfosfat, mikrokristalna celuloza, povidon K30, natrijev karboksimetilškrob, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Tasmar vsebuje laktozo"), smukec, magnezijev stearat.
  - Filmska obloga: hipromeloza, smukec, rumeni železov oksid, etilceluloza, titanov dioksid (E171), triacetin, natrijev lavrilsulfat.

**Izgled zdravila Tasmar in vsebina pakiranja**

Zdravilo Tasmar je svetla do rahlo rumena, ovalna, filmsko obložena tableta. Na eni strani tablete je vgravirano "TASMAR" in "200".

Zdravilo Tasmar je v obliki filmsko obložene tablete, ki vsebuje 200 mg tolkapon. Na voljo je v pretisnih oмотih v pakiranjih po 30 ali 60 filmsko obloženih tablet in v steklenicah v pakiranju po 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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**

Viartis 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**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Norge**

Viartis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

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

**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 (0)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

**Sverige**

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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.