

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg tolkapona (*Tolcaponum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Bālgana līdz gaiši dzeltena, sešstūraina, abpusēji izliekta apvalkotā tablete. Vienā pusē ir iespiesti uzraksti "TASMAR" un "100".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tasmar ir indicēts lietošanai kombinācijā ar levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu pacientiem ar idiopātisko Parkinsona slimību un kustību traucējumiem, kam ir atbildes reakcija uz levodopas terapiju un kam nav atbildes reakcijas vai kas nepanes citu katehol-*O*-metiltransferāzes (KOMT) inhibitoru terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Potenciāli letāla akūta aknu bojājuma riska dēļ Tasmar nedrīkst uzskatīt par pirmās rindas papildterapiju levodopas/benserazīda vai levodopas/karbidopas terapijai (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Tā kā Tasmar jālieto tikai kombinācijā ar levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu, levodopas zāļu aprakstā iekļautā informācija ir derīga arī tad, ja šīs zāles tiek lietotas vienlaikus ar Tasmar.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pediatriskā populācija

Tasmar nav piemērots lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamu datu par drošumu un iedarbību. Nav atbilstošas indikācijas lietošanai bērniem un pusaudžiem.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Tasmar devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu)

Tasmar ir kontrindicēts pacientiem ar aknu sasilšanās vai paaugstinātu aknu enzīmu līmeni.

Nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Nav nepieciešama Tasmar devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 ml/min vai lielāks). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ārstējoties jāievēro piesardzība. Nav pieejama informācija par tolkapona toleranci šai populācijai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tasmar drīkst nozīmēt un lietošanu kontrolēt ārsts, kuram ir pieredze progresējošas Parkinsona slimības ārstēšanā.

Tasmar lieto iekšķīgi trīs reizes dienā.

Tasmar var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tasmar tabletes ir apvalkotas, un tās ir jānorij veselas, jo tolķaponam ir rūgta garša.

Tasmar var lietot kombinācijā ar visām levodopas / benserazīda un levodopas / karbidopas zāļu formām (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Tasmar pirmā reizes deva jālieto vienlaikus ar levodopas pirmo reizes devu, un nākamās devas jālieto aptuveni pēc 6 un 12 stundām. Tasmar var lietot ēšanas laikā vai arī neatkarīgi no tās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tasmar ieteicamā deva ir 100 mg trīs reizes dienā vienmēr papildus levodopas/benserazīda vai levodopas/karbidopas terapijai. Tikai izņēmuma gadījumos, kad paredzamais klīniskās uzlabošanās pieaugums attaisno aknu reakciju palielināto risku, deva jāpalielina līdz 200 mg trīs reizes dienā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas pirmo triju nedēļu laikā nav novērota būtiska klīniska uzlabošanās (neatkarīgi no lietotās devas), tad Tasmar lietošana jāpārtrauc.

Nedrīkst pārsniegt maksimālo terapeitisko devu (200 mg trīs reizes dienā), jo nav pierādījumu par preparāta papildu efektivitāti, lietojot lielākas devas.

Aknu funkcijas jāpārbauda pirms Tasmar terapijas uzsākšanas un jākontrolē ik pa divām nedēļām pirmā terapijas gada laikā, kā arī nākamā 6 mēnešu laikā ik pa 4 nedēļām un pēc tam ik pa 8 nedēļām. Ja deva tiek palielināta līdz 200 mg trīs reizes dienā, tad pirms devas palielināšanas jāveic aknu enzīmu pārbaude un pēc tam aknu enzīmu kontrole jāturpina iepriekš minētajā secībā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Tasmar terapija jāpārtrauc arī tad, ja ALAT (alanīnaminotransferāzes) un/vai ASAT (aspartāminotransferāzes) līmenis pārsniedz augšējo normas robežu vai rodas simptomi vai pazīmes, kas liecina par aknu mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Levodopas pielāgošana Tasmar terapijas laikā

Tā kā Tasmar samazina levodopas noārdīšanos organismā, tad Tasmar terapijas sākumposmā levodopas koncentrācijas palielināšanās var izraisīt blakusparādības. Klīniskie pētījumi rāda, ka vairāk nekā 70% pacientu bija nepieciešams samazināt levodopas dienas devu, ja tā bija lielāka nekā 600 mg vai arī ja pacientiem pirms terapijas bija mērena vai smaga diskinēzija.

Levodopas dienas devu samazināja apmēram par vidēji 30% tiem pacientiem, kuriem tas bija nepieciešams. Sākot Tasmar terapiju, visi pacienti jāinformē par simptomiem, kas norāda uz pārāk lielu levodopas devu, un jānorāda, ko darīt šādā situācijā.

Levodopas pielāgošana, pārtraucot lietot Tasmar

Turpmāk minētie ieteikumi balstās uz farmakoloģiskiem apsvērumiem un nav novērtēti klīniskos pētījumos. Tasmar terapijas pārtraukšanas gadījumā levodopas deva nav jāsamazina blakņu dēļ, kas saistītas ar pārāk lielu levodopas devu. Tomēr, pārtraucot Tasmar terapiju citu iemeslu dēļ, levodopas devu varētu palielināt līdz līmenim, kas ir vienāds vai lielāks kā levodopas deva pirms Tasmar terapijas sākuma, it īpaši, ja levodopas deva ir tikusi ievērojami samazināta Tasmar terapijas sākumposmā. Jebkurā gadījumā pacients ir jāinformē par simptomiem, kas norāda par pārāk mazu levodopas devu un jānorāda, ko darīt šādā gadījumā. Ļoti iespējams, ka levodopas devas pielāgošana ir nepieciešama pirmajās 1-2 dienās pēc Tasmar terapijas pārtraukšanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret tolkaponu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aknu slimība vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.
- Smaga diskinēzija.
- Neuroleptiskā ļaundabīgā sindroma (NLS) simptomu komplekss un/vai netraumatiska rabdomiolīze vai hipertermija anamnēzē.
- Feohromocitoma.
- Neselektīvu monoamīnooksidāzes (MAO) inhibitoru terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tasmar terapiju drīkst sākt tikai ārsts, kam ir pieredze progresējošas Parkinsona slimības ārstēšanā, lai nodrošinātu pilnīgu riska un ieguvumu novērtēšanu. Tasmar nedrīkst ordinēt, kamēr pacients nav pilnīgi informēts un ar viņu nav apspriests iespējamais risks.

Tasmar terapija jāpārtrauc, ja terapijas pirmo triju nedēļu laikā nav novērota būtiska klīniska uzlabošanās neatkarīgi no devas.

Aknu bojājums

Reta, bet potenciāli letāla akūta aknu bojājuma risks dēļ Tasmar ir indicēts tikai pacientiem ar levodopas jutīgu idiopātisku Parkinsona slimību un motoriem kustību traucējumiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija vai kuri ir nejutīgi pret citiem KOMT inhibitoriem. Periodiskas aknu enzīmu pārbaudes nedos iespēju iepriekš paredzēt zibensveida hepatīta rašanās iespēju. Tomēr parasti tiek uzskatīts, ka medikamentu izraisīta aknu bojājuma agrīna atklāšana un aizdomīgā medikamenta lietošanas nekavējoša pārtraukšana palielina izveseļošanās varbūtību. Visbiežāk aknu bojājums rodas vienu līdz sešus mēnešus pēc Tasmar terapijas uzsākšanas. Turklāt retos gadījumos ziņots par vēlīnu hepatītu aptuveni 18 mēnešus pēc ārstēšanas. Jāatzīmē, ka sievietēm aknu bojājuma risks var būt lielāks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms terapijas uzsākšanas: ja aknu funkciju pārbaudes rezultāti liecina par patoloģiskām pārmaiņām vai ir aknu funkciju traucējumu pazīmes, tad nedrīkst ordinēt Tasmar. Ja tomēr Tasmar tiek izrakstīts, tad pacients jāinformē par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par aknu bojājumu, un par nepieciešamību nekavējoties sazināties ar ārstu.

Terapijas laikā: terapijas pirmā gada laikā ik pa 2 nedēļām jākontrolē aknu funkcijas, kā arī nākamā 6 mēnešu laikā ik pa 4 nedēļām un pēc tam ik pa 8 nedēļām. Ja deva tiek palielināta līdz 200 mg trīs reizes dienā, pirms devas palielināšanas jāveic aknu enzīmu pārbaude un pēc tam aknu enzīmu kontrole jāturpina iepriekš minētajā secībā. Nekavējoties jāpārtrauc terapija, ja ALAT un/vai ASAT līmenis pārsniedz augšējo normas robežu vai ja simptomi vai pazīmes liecina par aknu mazspējas rašanos (pastāvīga sliktā dūša, nogurums, miegainība, anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze un jutīgums labā augšējā kvadrantā).

Ja terapija tiek pārtraukta: pacientiem, kam ir vērojams akūts aknu bojājums Tasmar lietošanas laikā un kas pārtrauc zāļu lietošanu, var būt palielināts aknu bojājuma risks, ja Tasmar terapija tiek atsākta. Tādēļ šādiem pacientiem parasti nav ieteicams atsākt Tasmar terapiju.

Neuroleptiskais ļaundabīgais sindroms (NLS)

Parkinsona slimības gadījumā NLS pārsvarā rodas, pārtraucot dopamīnerģisku līdzekļu lietošanu. Tādēļ, ja simptomi parādās, pārtraucot Tasmar lietošanu, tad ārstam jāapsver levodopas devas palielināšanas iespējas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atsevišķos gadījumos Tasmar terapija ir tikusi saistīta ar NLS rašanos. Simptomi parasti ir radušies Tasmar terapijas laikā vai īsi pēc Tasmar lietošanas pārtraukšanas. NLS raksturo motoriski simptomi (rigiditāte, mioklonuss un trīce), psihiskā stāvokļa pārmaiņas (uzbudinājums, apjukums, stupors un koma), paaugstināta ķermeņa temperatūra, autonomā disfunkcija (mainīgs asinsspiediens, tahikardija)

un paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis serumā, kas var būt miolīzes sekas. NLS diagnoze jāapsver pat tad, ja netiek konstatēti visi iepriekš minētie simptomi. Šādas diagnozes gadījumā Tasmar lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacients rūpīgi jānovēro.

Pirms terapijas uzsākšanas: lai mazinātu NLS risku, pacientiem, kuriem ir smaga diskinēzija vai anamnēzē ir NLS, tostarp rabdomiolīze vai hipertermija, Tasmar nedrīkst ordinēt (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto vairākas zāles, kas iedarbojas uz dažādiem centrālās nervu sistēmas (CNS) traktiem (piemēram, antidepresanti, neiroleptiski līdzekļi, antiholīnērgiski līdzekļi), ir lielāks NLS rašanās risks.

Impulsu kontroles traucējumi

Pacientiem regulāri jāuzrauga impulsu kontroles traucējumu attīstība. Pacienti un aprūpētāji jāinformē, ka pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dopamīna agonistiem un/ vai citiem dopamīnērgiskiem līdzekļiem, tādiem kā Tasmar kombinācijā ar levodopu, var attīstīties impulsu kontroles traucējumu uzvedības simptomi, ieskaitot patoloģisku tieksmi uz azartspēlēm, paaugstinātu libido, hiperseksualitāti, kompulsīvu naudas tērēšanu vai iepirkšanos, pārēšanas un kompulsīvu ēšanu.

Diskinēzija, slikta dūša un citas ar levodopas lietošanu saistītas blaknes

Pacientiem var palielināties ar levodopas lietošanu saistītās blaknes. Samazinot levodopas devu (skatīt 4.2. apakšpunktu), bieži vien mazinās arī blaknes.

Caureja

Klīniskos pētījumos caureja attīstījās 16% un 18% pacientu, kuri lietoja attiecīgi 100 mg un 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, salīdzinot ar 8% pacientu, kuri lietoja placebo. Caureja, kas bija saistīta ar Tasmar lietošanu, parasti sākās 2-4 mēnešus pēc terapijas sākuma. Caurejas dēļ 5% un 6% pacientu, kuri lietoja attiecīgi 100 mg un 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, pārtrauca terapiju, salīdzinot ar 1% pacientu, kuri lietoja placebo.

Benserazīda mijiedarbība

Lielu devu benserazīda un tolkapona mijiedarbības dēļ, kas izraisīja benserazīda līmeņa paaugstināšanos, ārstam jāpievērš uzmanība blakusparādībām, kuru rašanās ir saistīta ar devas lielumu, kamēr nav iegūta lielāka pieredze (skatīt 4.5. apakšpunktu).

MAO inhibitori

Tasmar nedrīkst lietot vienlaikus ar neselektīvajiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem (piemēram, fenelzīnu un tranilcipromīnu). MAO-A un MAO-B inhibitoru kombinācija ir ekvivalenta neselektīvai MAO inhibīcijai, tādēļ šīs abas zāles nedrīkst lietot vienlaikus ar Tasmar un levodopas preparātiem (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Nedrīkst pārsniegt selektīvo MAO-B inhibitoru ieteicamo devu (piemēram, 10 mg selegilīna dienā), ja tie tiek lietoti vienlaikus ar Tasmar.

Varfarīns

Tā kā klīniskā informācija par varfarīna un tolkapona kombināciju ir ierobežota, tad šo zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešams kontrolēt koagulācijas rādītājus.

Īpašas pacientu grupas

Pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min.) jāārstē piesardzīgi. Nav informācijas par tolkapona panesamību šādos gadījumos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tasmar satur laktozi un nātriju

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tasmar, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Dopamīnērgiskās stimulācijas konsekvēnta palielināšanās var izraisīt dopamīnērgiskas blakusparādības, kas novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Visbiežākās no tām ir diskinēzijas pastiprināšanās, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, ģībonis, ortostatiski traucējumi, aizcietējums, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas.

Levodopas lietošana ir saistīta ar miegainību un pēkšņa miega epizodēm. Ļoti reti ir ziņots par pēkšņa miega rašanos ikdienas aktivitāšu laikā, dažos gadījumos neapzinātu vai bez brīdinošiem simptomiem. Pacienti jāinformē par to, un jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus levodopas terapijas laikā. Pacienti, kuriem bijusi miegainība un/vai pēkšņa miega rašanās, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas (skatīt 4.7. apakšpunktu). Turklāt jāapsver levodopas devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Kateholi un citas zāles, ko metabolizē katehol-O-metiltransferāze (KOMT)

Tolkapons var ietekmēt zāļu, ko metabolizē KOMT, farmakokinētiku. Netika novērota ietekme uz KOMT substrāta karbidopas farmakokinētiku. Tika novērota mijiedarbība ar benserazīdu, kas var paaugstināt benserazīda un tā aktīvo metabolītu līmeni. Šīs ietekmes apmērs bija atkarīgs no benserazīda devas. Pēc tolkapona un 25 mg benserazīda/levodopas vienlaikus lietošanas benserazīda līmenis plazmā iekļāvās tādās pat robežās, kā lietojot levodopu/benserazīdu vienu pašu. Taču pēc tolkapona un 50 mg benserazīda/levodopas lietošanas benserazīda koncentrācija plazmā var paaugstināties, salīdzinot ar līmeni, kāds parasti novērots, lietojot levodopu/benserazīdu vienu pašu. Tolkapona iedarbība uz citu zāļu, ko metabolizē KOMT, piemēram, α -metildopas, dobutamīna, apomorfīna, adrenalīna un izoprenalīna, farmakokinētiku nav novērtēta. Ārstam jāvēro blakusparādības, kuras izraisa šo zāļu šķietami paaugstinātais līmenis plazmā, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar Tasmar.

Tolkapona ietekme uz citu zāļu metabolismu

Tā kā *in vitro* tolkapons saistās ar citohromu *CYP2C9*, tas var kavēt to zāļu iedarbību, kuru klīrensu nosaka šis metabolisma veids, piemēram, tolbutamīda un varfarīna. Mijiedarbības pētījumā tolkapons nemainīja tolbutamīda farmakokinētiku. Tādēļ klīniski būtiska mijiedarbība, kurā būtu iesaistīts citohroms *CYP2C9*, nav ticama.

Tā kā ir maz klīniskās informācijas par varfarīna un tolkapona kombinēšanu, tad šo zāļu vienlaikus lietošanas gadījumā jākontrolē koagulācijas rādītāji.

Zāles, kas paaugstina kateholamīnu līmeni

Tā kā tolkapons kavē kateholamīnu metabolismu, tad teorētiski ir iespējama mijiedarbība ar citām zālēm, kas ietekmē kateholamīnu līmeni.

Lietojo Tasmar vienlaikus ar levodopu/karbidopu un dezipramīnu, netika novērotas būtiskas asinsspiediena, pulsa un dezipramīna koncentrācijas plazmā pārmaiņas. Kopumā blakusparādību biežums nedaudz palielinājās. Šīs blakusparādības bija prognozējamās, balstoties uz jau zināmajām blakusparādībām, ko var izraisīt katra no šīm trim zālēm. Tādēļ jāievēro piesardzība, ja Parkinsona slimības gadījumā Tasmar un levodopas terapijas laikā lieto spēcīgus noradrenālīna uzņemšanas inhibitorus kā dezipramīnu, maprotilīnu vai venlafaksīnu.

Klīniskie pētījumi rāda, ka, lietojot Tasmar/levodopas preparātus, ir novērots līdzīgs blakusparādību profils neatkarīgi no tā, vai tos lieto vai nelieto vienlaikus ar selegilīnu (MAO-B inhibitoru).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par tolkapona lietošanu grūtniecēm. Tādēļ grūtniecības laikā Tasmar drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem tolkapons nokļuva mātes pienā.

Tolkapona lietošanas drošība zīdaiņiem nav zināma, tādēļ Tasmar terapijas laikā barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Žurkām un trušiēm pēc tolkapona lietošanas tika novērota embriofetāla toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Tasmar ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Klīniski pētījumi neliecina, ka Tasmar nelabvēlīgi ietekmē pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientus jābrīdina, ka spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus varētu mazināt Parkinsona slimības simptomi.

Tasmar, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Dopamīnerģiskās stimulācijas konsekvēnta palielināšanās var izraisīt dopamīnerģiskas blaknes, kas novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar levodopu un kam ir miegainība un/vai pēkšņa miega epizodes, jāzina, ka viņiem jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai iesaistīšanās aktivitātēs, kur pavājināta modrība var radīt nopietna ievainojuma vai nāves risku viņiem pašiem vai citiem (piemēram, apkalpojot mehānismus), kamēr šādas atkārtotas epizodes vai miegainība nav izzudušas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās blakusparādības, kas saistītas ar Tasmar lietošanu un rodas biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem, ir minētas turpmākajā tabulā. Tomēr ir zināms, ka Tasmar, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Sekojoša dopamīnerģiskās stimulācijas pastiprināšanās var izraisīt dopamīnerģiskas blakusparādības, kas novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Visbiežākās no tām ir diskinēzijas pastiprināšanās, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, ģibonis, ortostatiski traucējumi, aizcietējums, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas.

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka caureja bija vienīgā blakusparādība, kas lika pārtraukt Tasmar terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināmi (biežums nevar tikt noteikts pēc pieejamajiem datiem)

Paralēlos placebo kontrolētos nejaušinātos pētījumos iegūtā pieredze par Tasmar lietošanu Parkinsona slimības gadījumā ir parādīta turpmākajā tabulā, kurā ir iekļautas blaknes, kam ir iespējama saistība ar Tasmar lietošanu.

Ar Tasmar lietošanu iespējami saistīto blakņu kopsavilkums, minot to biežumu III fāzes placebo kontrolētos pētījumos:

Orgānu sistēmas klase	Sastopamības biežums	Nelabvēlīgās parādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Augšējo elpošanas ceļu infekcija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Miega traucējumi
		Intensīvi sapņi
		Miegainība
		Apjukums
		Halucinācijas
	Reti	Impulsu kontroles traucējumi* (paaugstināts libido, hiperseksualitāte, patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, nepārvarama iepirkšanās, pārēšanās, kompulsīva ēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Diskinēzija
		Distonija
		Galvassāpes
		Reibonis
		Miegainība
		Ortostatiskas sūdzības
	Reti	Neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma simptomu komplekss (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Bieži	Hipokinēzija
		Ģibonis
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
		Caureja
	Bieži	Vemšana
		Aizcietējums
		Sausums mutē
		Sāpes vēderā
		Dispepsija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Anoreksija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Pastiprināta svīšana
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Urīna krāsas pārmaiņas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži	Sāpes krūtīs
		Gripai līdzīgi simptomi
Aknu un/ vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Aknu bojājumi, retos gadījumos ar letālu iznākumu* (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (ALAT)

** Blakusparādības, kuru biežumu nevar noteikt pēc klīniskajiem pētījumiem (t.i., kad specifiska blakusparādība netika novērota klīniskā pētījuma laikā, bet par to tika ziņots tikai pēcreģistrācijas ziņojumā) ir apzīmētas ar zvaigznīti (*), un biežuma kategorija tika aprēķināta vadoties pēc ES vadlīnijām.*

Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis

Alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis, kas vairāk nekā trīs reizes pārsniedza augšējo normas robežu (ANR), tika konstatēts 1% pacientu, kuri lietoja 100 mg Tasmar trīs reizes dienā, kā arī 3% pacientu, kuri lietoja 200 mg trīs reizes dienā. Sievietēm šīs paaugstināšanās iespējamība bija divreiz

lielāka. Parasti paaugstināšanās radās 6-12 nedēļu laikā pēc terapijas sākuma, un netika novērotas nekādas klīniskas pazīmes vai simptomi. Apmēram pusē gadījumu transamināzes līmenis spontāni pazeminājās līdz sākotnējiem rādītājiem, lai gan pacienti turpināja Tasmar terapiju. Ja terapija tika pārtraukta, transamināzes līmenis pazeminājās, sasniedzot līmeni pirms terapijas.

Aknu bojājumi

Pēc zāļu reģistrācijas tika ziņots par reti, smagiem aknu šūnu bojājumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma simptomu komplekss

Atsevišķos gadījumos ziņots par pacientiem ar neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma simptomu kompleksu (skatīt 4.4. apakšpunktu) pēc Tasmar devas samazināšanas vai tā lietošanas pārtraukšanas un pēc Tasmar terapijas uzsākšanas, ja tā bija saistīta ar citu vienlaikus lietotu dopamīnerģisku līdzekļu devas būtisku samazināšanu. Turklāt pēc NLS vai smagas diskinēzijas tika novērota rābdomiolīze.

Urīna krāsas pārmaiņas

Tolkapons un tā metabolīti ir dzelteni, un tie var izraisīt pacienta urīna krāsas nekaitīgu pastiprināšanos.

Impulsu kontroles traucējumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dopamīna agonistiem un/ vai citiem dopamīnerģiskiem līdzekļiem, tādiem kā Tasmar kombinācijā ar levodopu, var attīstīties patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, paaugstināts libido, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, pārēšanās un kompulsīva ēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par atsevišķiem nejaušas vai tīšas pārdozēšanas gadījumiem, lietojot tolkapona tabletes. Tomēr šo gadījumu klīniskie apstākļi bija tik atšķirīgi, ka izdarīt vispārējus secinājumus no šiem gadījumiem nav iespējams.

Vislielākā cilvēkiem lietotā tolkapona deva bija 800 mg trīs reizes dienā, lietojot gan vienlaikus ar levodopu, gan bez tās gados veciem brīvprātīgajiem vienu nedēļu ilgā pētījumā. Lietojot šādu devu, tolkapona maksimālā koncentrācija plazmā bija vidēji 30 µg/ml (salīdzinot ar 3 un 6 µg/ml, lietojot attiecīgi 100 mg un 200 mg tolkapona trīs reizes dienā). Tika novērota slikta dūša, vemšana un reibonis, it īpaši lietojot vienlaikus ar levodopu.

Pārdozēšanas terapija

Ieteicama hospitalizācija. Indicēta vispārēja palīdzība. Ņemot vērā savienojuma fizikālās un ķīmiskās īpašības, ir maz ticams, ka būs efektīva hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretparkinsonisma līdzekļi, citi dopamīnerģiski līdzekļi, ATĶ kods: NO4BX01.

Darbības mehānisms

Tolkapons ir iekšķīgi lietojams aktīvs, selektīvs un atgriezenisks katehol-*O*-metiltransferāzes (KOMT) inhibitors. Lietojot to vienlaikus ar levodopu un aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes inhibitoru (AADC-I), tas nodrošina stabilāku levodopas līmeni plazmā, samazinot levodopas metabolizāciju līdz 3-metoksi-4-hidroksi-L-fenilalanīnam (3-OMD).

Pacientiem, kam ir Parkinsona slimība, augsts 3-OMD līmenis plazmā ir saistīts ar vāju atbildes reakciju uz levodopu. Tolkapons ievērojami samazina 3-OMD veidošanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Veseliem brīvprātīgajiem veiktie pētījumi ir pierādījuši, ka tolkapons atgriezeniski kavē cilvēka eritrocītu KOMT aktivitāti pēc zāļu iekšķīgas lietošanas. Šī kavēšana ir cieši saistīta ar tolkapona koncentrāciju plazmā. Lietojot 200 mg tolkapona, maksimālā eritrocītu KOMT aktivitātes kavēšana vidēji pārsniedz 80%. Lietojot 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, minimālā eritrocītu KOMT kavēšana ir 30-45%, neattīstoties tolerancei.

Pēc tolkapona lietošanas pārtraukšanas tika novērota eritrocītu KOMT aktivitātes pārejoša paaugstināšanās virs pirmsterapijas līmeņa. Tomēr Parkinsona slimības pacientu pētījums apliecināja, ka pēc terapijas pārtraukšanas nebija būtisku levodopas farmakokinētikas vai pacienta reakcijas uz levodopu pārmaiņu, salīdzinot ar pirmsterapijas līmeni.

Lietojot Tasmar vienlaikus ar levodopu, aptuveni divas reizes palielinās levodopas relatīvā bioloģiskā pieejamība (AUC). Tas ir levodopas klīrensa samazināšanās dēļ, kas izraisa levodopas terminālā eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) pagarināšanos. Levodopas vidējā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un tās rašanās laiks (t_{max}) netika ietekmēti. Iedarbība sākas pēc pirmās lietošanas reizes. Veselu brīvprātīgo un Parkinsona slimnieku pētījumi ir pierādījuši, ka maksimālu iedarbību var sasniegt, lietojot 100-200 mg tolkapona. 3-OMD līmenis plazmā samazinājās ievērojami un atbilstoši devai, lietojot tolkaponu vienlaikus ar levodopu/AADC-I (aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes inhibitoru) (benserazīdu vai karbidopu).

Tolkapona ietekme uz levodopas farmakokinētiku ir līdzīga visām levodopas/ benserazīda un levodopas/ karbidopas zāļu formām; tā nav atkarīga no levodopas devas, levodopas/AADC-I (benserazīda vai karbidopas) proporcijas un ilgstošas darbības zāļu formu lietošanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dubultakli, placebo kontrolē veikti klīniskie pētījumi ir uzrādījuši būtisku „atslēgšanās” (OFF) laika samazināšanos par aptuveni 20-30% un līdzīgu „ieslēgšanās” (ON) laika palielināšanos, vienlaikus ar kustību traucējumu simptomu smaguma pakāpes samazināšanos pacientiem, kas lieto Tasmar. Pētnieku vispārējais efektivitātes novērtējums arī liecināja par ievērojamu uzlabošanos.

Dubultakls pētījums salīdzināja Tasmar ar entakaponu Parkinsona slimības pacientiem, kuriembija vismaz trīs stundu ilgs „atslēgšanās” (OFF) laiks dienā, lai gan viņi saņēma optimizētu levodopas terapiju. Primārais rezultāts bija pacientu proporcija, kam „ieslēgšanās” (ON) laiks palielinājās par 1 vai vairākām stundām (skatīt 1. tabulu).

1. tab. Dubultaklā pētījuma primārie un sekundārie rezultāti

	Entakapons N=75	Tolkapons e N=75	p vērtība	95% TI
Primārie rezultāti				
Pacientu skaits (proporcija), kam ON laiks (atbildes reakcija) bija ≥ 1 stunda	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2; 26
Sekundārie rezultāti				
Pacientu skaits (proporcija) ar mērenu vai ievērojamu uzlabošanos	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4; 28,1
Pacientu skaits (proporcija), kam bija primāro un sekundāro rezultātu uzlabošanās	13 (17%)	24 (32%)	NP	NP

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Terapeitiskās devās tolkapona farmakokinētika ir lineāra un nav atkarīga no levodopas/AADC-I (benserazīda vai karbidopas) vienlaikus lietošanas.

Uzsūkšanās

Tolkapons ātri uzsūcas; $t_{\max}$ ir aptuveni divas stundas. Lietojot iekšķīgi, absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 65%. Tolkapons neuzkrājas organismā, ja to lieto pa 100 vai 200 mg trīs reizes dienā. Šādās devās $C_{\max}$ attiecīgi ir aptuveni 3 un 6 $\mu\text{g/ml}$. Uzturvielas aizkavē un samazina tolkapona absorbciju, bet, lietojot tolkaponu ēšanas laikā, relatīvā bioloģiskā pieejamība tomēr ir 80-90%.

Izkliede

Tolkapona izklijes tilpums (V_{ss}) ir mazs (9 l). Tolkapons plaši neizplatās audos, jo tas izteikti saistās ar plazmas proteīniem (>99,9%). *In vitro* eksperimenti ir pierādījuši, ka tolkapons galvenokārt saistās ar seruma albumīnu.

Biotransformācija/Eliminācija

Tolkapons tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts pirms izdalīšanās; urīnā konstatē tikai ļoti niecīgu nemainītas vielas daudzumu (0,5% no devas). Tolkapona galvenais metabolisma ceļš ir savienošāns ar tā pasīvo glikuronīdu. Turklāt KOMT metilē savienojumu līdz 3-O-metiltolkaponam un citohromi P450 3A4 un P450 2A6 metabolizē to līdz sākotnējam spirtam (metilgrupas hidroksilēšana), kas pēc tam tiek oksidēts līdz karboksilskābei. Samazināšanās līdz iedomātajam amīnam, tāpat kā sekojošā N-acetilēšana notiek mazākā mērā. Pēc iekšķīgas lietošanas 60% no zāļu sastāvdaļām izdalās urīnā un 40% - ar izkārnījumiem.

Tolkapons ir zema ekstrakcijas līmeņa zāles (ekstrakcijas proporcija = 0,15) ar mērenu sistēmisko klīrensu apmēram 7 l/h. Tolkapona $t_{1/2}$ ir aptuveni 2 stundas.

Aknu darbības traucējumi

Pēc reģistrācijas lietošanas laikā novērotā aknu bojājuma riska dēļ Tasmar ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību vai aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Pētījums, kurā tika iekļauti pacienti ar pavājinātu aknu darbību, pierādīja, ka vidēji smaga necirotska aknu slimība neietekmē tolkapona farmakokinētiku. Tomēr vidēji smagas aknu cirozes slimniekiem nesaistītā tolkapona klīrenss samazinājās gandrīz par 50%. Šāda samazināšanās var divkārt palielināt nesaistītu zāļu vidējo koncentrāciju.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tolkapona farmakokinētika nav pētīta. Tomēr nieru darbības un tolkapona farmakokinētikas saistība ir pētīta, lietojot populācijas farmakokinētiku klīniskajos pētījumos. Vairāk nekā 400 pacientu dati ir apstiprinājuši, ka kreatinīna klīrensa rādītāju

lielā diapazonā (30-130 ml/min.) nieru funkcijas neietekmē tolkapona farmakokinētiku. To var izskaidrot tādējādi, ka tikai niecīgs nemainīta tolkapona daudzums izdalījās ar urīnu un galvenais metabolīts - tolkapona glikuronīds - izdalījās gan ar urīnu, gan žulti (izkārnījumiem).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitāte, mutagenitāte

24 mēnešus ilgā kancerogenitātes pētījumi apliecināja, ka 3% un 5% žurku attiecīgi vidēju un lielu devu grupās radās nieru epiteliālie audzēji (adenoma vai vēzis). Tomēr mazu devu grupā netika novērota toksiska ietekme uz nierēm. Kancerogenitātes pētījumā tika novērots palielināts dzemdes adenokarcinomas biežums žurkām, kas saņēma lielu devu. Līdzīgas ar ietekmi uz nierēm saistītas atrades netika konstatētas ne kancerogenitātes pētījumos pelēm, ne suņiem.

Mutagenitāte

Vairākos mutagenitātes pētījumos iegūtie dati liecina, ka tolkapons nav genotoksisks.

Toksiskā ietekme uz reproduktivitāti

Ir pierādīts, ka, lietojot tolkaponu monoterapijā, tas nav teratogēnisks un neietekmē auglību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kalcija hidroģēnfosfāts
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K30
Nātrija cietes glikolāts
Laktozes monohidrāts
Talks
Magnija stearāts

Apvalks

Hidroksipropilmetilceluloze
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Etilceluloze
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Nātrija laurilsulfāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH blisterplāksnītes (iepakojumi: 30 vai 60 apvalkotās tabletes). Dzintara krāsas stikla pudelītes bez desikanta (iepakojumi: 30, 60, 100 vai 200 apvalkotās tabletes).
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 27. augusts
Pārreģistrācijas datums: 2004. gada 31. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 21. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu Aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg tolcapona (*tolcaponum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Apelsīnu dzeltena līdz dzeltenī brūna, sešstūrīga, abpusēji izliekta apvalkotā tablete. Vienā pusē ir iespiesti uzraksti "TASMAR" un "200".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tasmar ir indicēts lietošanai kombinācijā ar levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu pacientiem ar idiopātisko Parkinsona slimību un kustību traucējumiem, kam ir atbildes reakcija uz levodopas terapiju un kam nav atbildes reakcijas vai kas nepanes citu katehol-*O*-metiltransferāzes (KOMT) inhibitoru terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Potenciāli letāla akūta aknu bojājuma riska dēļ Tasmar nedrīkst uzskatīt par pirmās rindas papildterapiju levodopas/benserazīda vai levodopas/karbidopas terapijai (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Tā kā Tasmar jālieto tikai kombinācijā ar levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu, levodopas zāļu aprakstā iekļautā informācija ir derīga arī tad, ja šīs zāles tiek lietotas vienlaikus ar Tasmar.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pediatriskā populācija

Tasmar nav piemērots lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamu datu par drošumu un iedarbību. Nav atbilstošas indikācijas lietošanai bērniem un pusaudžiem.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Tasmar devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu)

Tasmar ir kontrindicēts pacientiem ar aknu saslimšanām vai paaugstinātu aknu enzīmu līmeni.

Nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Nav nepieciešama Tasmar devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 ml/min vai lielāks). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ārstējoties jāievēro piesardzība. Nav pieejama informācija par tolcapona toleranci šai populācijai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tasmar lietošanu nosaka un uzrauga ārsts, kuram ir pieredze progresējošas Parkinsona slimības ārstēšanā.

Tasmar lieto iekšķīgi trīs reizes dienā.
Tasmar var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tasmar tabletes ir apvalkotas, un tās ir jānorij veselas, jo tolkaponam ir rūgta garša.

Tasmar var lietot kombinācijā ar visām levodopas / benserazīda un levodopas / karbidopas zāļu formām (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Tasmar pirmā reizes deva jālieto vienlaikus ar levodopas pirmo reizes devu, un nākamās devas jālieto aptuveni pēc 6 un 12 stundām. Tasmar var lietot ēšanas laikā vai arī neatkarīgi no tās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tasmar ieteicamā deva ir 100 mg trīs reizes dienā vienmēr papildus levodopas/benserazīda vai levodopas/karbidopas terapijai. Tikai izņēmuma gadījumos, kad paredzamais klīniskās uzlabošanās pieaugums attaisno aknu reakciju palielināto risku, deva jāpalielina līdz 200 mg trīs reizes dienā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas pirmo triju nedēļu laikā nav novērota būtiska klīniska uzlabošanās (neatkarīgi no lietotās devas), tad Tasmar lietošana jāpārtrauc. Nedrīkst pārsniegt maksimālo terapeitisko devu (200 mg trīs reizes dienā), jo nav pierādījumu par preparāta papildu efektivitāti, lietojot lielākas devas.

Aknu funkcijas jāpārbauda pirms Tasmar terapijas uzsākšanas un jākontrolē ik pa divām nedēļām pirmā terapijas gada laikā, kā arī nākamā 6 mēnešu laikā ik pa 4 nedēļām un pēc tam ik pa 8 nedēļām. Ja deva tiek palielināta līdz 200 mg trīs reizes dienā, tad pirms devas palielināšanas jāveic aknu enzīmu pārbaude un pēc tam aknu enzīmu kontrole jāturpina iepriekš minētajā secībā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Tasmar terapija jāpārtrauc arī tad, ja ALAT (alanīnaminotransferāzes) un/vai ASAT (aspartātamīnotransferāzes) līmenis pārsniedz augšējo normas robežu vai rodas simptomi vai pazīmes, kas liecina par aknu mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Levodopas pielāgošana Tasmar terapijas laikā

Tā kā Tasmar samazina levodopas noārdīšanos organismā, tad Tasmar terapijas sākumposmā levodopas koncentrācijas palielināšanās var izraisīt blakusparādības. Klīniskie pētījumi rāda, ka vairāk nekā 70% pacientu bija nepieciešams samazināt levodopas dienas devu, ja tā bija lielāka nekā 600 mg vai arī ja pacientiem pirms terapijas bija mērena vai smaga diskinēzija.

Levodopas dienas devu samazināja apmēram par vidēji 30% tiem pacientiem, kuriem tas bija nepieciešams. Sākot Tasmar terapiju, visi pacienti jāinformē par simptomiem, kas norāda uz pārāk lielu levodopas devu un jānorāda, ko darīt šādā situācijā.

Levodopas pielāgošana, pārtraucot lietot Tasmar

Turpmāk minētie ieteikumi balstās uz farmakoloģiskiem apsvērumiem un nav novērtēti klīniskos pētījumos. Tasmar terapijas pārtraukšanas gadījumā levodopas deva nav jāsamazina blakņu dēļ, kas saistītas ar pārāk lielu levodopas devu. Tomēr, pārtraucot Tasmar terapiju citu iemeslu dēļ, levodopas devu varētu palielināt līdz līmenim, kas ir vienāds vai lielāks kā levodopas deva pirms Tasmar terapijas sākuma, it īpaši, ja levodopas deva ir tikusi ievērojami samazināta Tasmar terapijas sākumposmā. Jebkurā gadījumā pacients ir jāinformē par simptomiem, kas norāda par pārāk mazu levodopas devu un jānorāda, ko darīt šādā gadījumā. Ļoti iespējams, ka levodopas devas pielāgošana ir nepieciešama pirmajās 1-2 dienās pēc Tasmar terapijas pārtraukšanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret tolkaponu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aknu slimība vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.
- Smaga diskinēzija.

- Neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma (NLS) simptomu komplekss un/vai netraumatiska rabdomiolīze vai hipertermija anamnēzē.
- Feohromocītoma.
- Neselektīvu monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoru terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tasmar terapiju drīkst sākt tikai ārsts, kam ir pieredze progresējošas Parkinsona slimības ārstēšanā, lai nodrošinātu pilnīgu riska un ieguvumu novērtēšanu. Tasmar nedrīkst ordinēt, kamēr pacients nav pilnīgi informēts un ar viņu nav apspriests iespējamais risks.

Tasmar terapija jāpārtrauc, ja terapijas pirmo triju nedēļu laikā nav novērota būtiska klīniska uzlabošanās neatkarīgi no devas.

Aknu bojājums

Reta, bet potenciāli letāla akūta aknu bojājuma riska dēļ, Tasmar ir indicēts tikai pacientiem ar levodopas jutīgu idiopātisku Parkinsona slimību un motoriem kustību traucējumiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija vai kuri ir nejutīgi pret citiem KOMT inhibitoriem. Periodiskas aknu enzīmu pārbaudes nedos iespēju iepriekš paredzēt zibensveida hepatīta rašanās iespēju. Tomēr parasti tiek uzskatīts, ka medikamentu izraisīta aknu bojājuma agrīna atklāšana un aizdomīgā medikamenta lietošanas nekavējoša pārtraukšana palielina izveseļošanās varbūtību. Visbiežāk aknu bojājums rodas vienu līdz sešus mēnešus pēc Tasmar terapijas uzsākšanas. Turklāt retos gadījumos ziņots par vēlīnu hepatītu aptuveni 18 mēnešus pēc ārstēšanas. Jāatzīmē, ka sievietēm aknu bojājuma risks var būt lielāks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms terapijas uzsākšanas: ja aknu funkciju pārbaudes rezultāti liecina par patoloģiskām pārmaiņām vai ir aknu funkciju traucējumu pazīmes, tad nedrīkst ordinēt Tasmar. Ja tomēr Tasmar tiek izrakstīts, tad pacients jāinformē par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par aknu bojājumu, un par nepieciešamību nekavējoties sazināties ar ārstu.

Terapijas laikā: terapijas pirmā gada laikā ik pa 2 nedēļām jākontrolē aknu funkcijas, kā arī nākamā 6 mēnešu laikā ik pa 4 nedēļām un pēc tam ik pa 8 nedēļām. Ja deva tiek palielināta līdz 200 mg trīs reizes dienā, pirms devas palielināšanas jāveic aknu enzīmu pārbaude un pēc tam aknu enzīmu kontrole jāturpina iepriekš minētajā secībā. Nekavējoties jāpārtrauc terapija, ja ALAT un/vai ASAT līmenis pārsniedz augšējo normas robežu vai ja simptomi vai pazīmes liecina par aknu mazspējas rašanos (pastāvīga slikta dūša, nogurums, miegainība, anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze un jutīgums labā augšējā kvadrantā).

Ja terapija tiek pārtraukta: pacientiem, kam ir vērojams akūts aknu bojājums Tasmar lietošanas laikā un kas pārtrauc zāļu lietošanu, var būt palielināts aknu bojājuma risks, ja Tasmar terapija tiek atsākta. Tādēļ šādiem pacientiem parasti nav ieteicams atsākt Tasmar terapiju.

Neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms (NLS)

Parkinsona slimības gadījumā NLS pārsvarā rodas, pārtraucot dopamīnerģisku līdzekļu lietošanu. Tādēļ, ja simptomi parādās, pārtraucot Tasmar lietošanu, tad ārstam jāapsver levodopas devas palielināšanas iespējas (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Atsevišķos gadījumos Tasmar terapija ir tikusi saistīta ar NLS rašanos. Simptomi parasti ir radušies Tasmar terapijas laikā vai īsi pēc Tasmar lietošanas pārtraukšanas. NLS raksturo motoriski simptomi (rigiditāte, mioklonuss un trīce), psihiskā stāvokļa pārmaiņas (uzbudinājums, apjukums, stupors un koma), paaugstināta ķermeņa temperatūra, autonomā disfunkcija (mainīgs asinsspiediens, tahikardija) un paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis serumā, kas var būt miolīzes sekas. NLS diagnoze jāapsver pat tad, ja netiek konstatēti visi iepriekš minētie simptomi. Šādas diagnozes gadījumā Tasmar lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacients rūpīgi jānovēro.

Pirms terapijas uzsākšanas: lai mazinātu NLS risku, pacientiem, kuriem ir smaga diskinēzija vai anamnēzē ir NLS, tostarp rabdomiolīze vai hipertermija, Tasmar nedrīkst ordinēt (skatīt 4.3).

apakšpunktu). Pacienti, kuri lieto vairākas zāles, kas iedarbojas uz dažādiem centrālās nervu sistēmas (CNS) traktiem (piemēram, antidepresanti, neuroleptiski līdzekļi, antiholīnērgiski līdzekļi), ir lielāks NLS rašanās risks.

Impulsu kontroles traucējumi

Pacienti regulāri jāuzrauga impulsu kontroles traucējumu attīstība. Pacienti un aprūpētāji jāinformē, ka pacienti, kuri tiek ārstēti ar dopamīna agonistiem un/ vai citiem dopamīnērgiskiem līdzekļiem, tādiem kā Tasmar kombinācijā ar levodopu, var attīstīties impulsu kontroles traucējumu uzvedības simptomi, ieskaitot patoloģisku tieksmi uz azartspēlēm, paaugstinātu libido, hiperseksualitāti, kompulsīvu naudas tērēšanu vai iepirkšanos, pārēšanos un kompulsīvu ēšanu.

Diskinēzija, slikta dūša un citas ar levodopas lietošanu saistītas blaknes

Pacienti var palielināties ar levodopas lietošanu saistītās blaknes. Samazinot levodopas devu (skatīt 4.2. apakšpunktu), bieži vien mazinās arī blaknes.

Caureja

Klīniskos pētījumos caureja attīstījās 16% un 18% pacientu, kuri lietoja attiecīgi 100 mg un 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, salīdzinot ar 8% pacientu, kuri lietoja placebo. Caureja, kas bija saistīta ar Tasmar lietošanu, parasti sākās 2-4 mēnešus pēc terapijas sākuma. Caurejas dēļ 5% un 6% pacientu, kuri lietoja attiecīgi 100 mg un 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, pārtrauca terapiju, salīdzinot ar 1% pacientu, kuri lietoja placebo.

Benserazīda mijiedarbība

Lielu devu benserazīda un tolkapona mijiedarbības dēļ, kas izraisīja benserazīda līmeņa paaugstināšanos, ārstam jāpievērš uzmanība blakusparādībām, kuru rašanās ir saistīta ar devas lielumu, kamēr nav iegūta lielāka pieredze (skatīt 4.5. apakšpunktu).

MAO inhibitori

Tasmar nedrīkst lietot vienlaikus ar neselektīvajiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem (piemēram, fenelzīnu un tranilcipromīnu). MAO-A un MAO-B inhibitoru kombinācija ir ekvivalenta neselektīvai MAO inhibīcijai, tādēļ šīs abas zāles nedrīkst lietot vienlaikus ar Tasmar un levodopas preparātiem (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Nedrīkst pārsniegt selektīvo MAO-B inhibitoru ieteicamo devu (piemēram, 10 mg selegilīna dienā), ja tie tiek lietoti vienlaikus ar Tasmar.

Varfarīns

Tā kā klīniskā informācija par varfarīna un tolkapona kombināciju ir ierobežota, tad šo zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešams kontrolēt koagulācijas rādītājus.

Īpašas pacientu grupas

Pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min.) jāārstē piesardzīgi. Nav informācijas par tolkapona panesamību šādos gadījumos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tasmar satur laktozi un nātriju

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tasmar, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Dopamīnērgiskās stimulācijas konsekvēnta palielināšanās var izraisīt dopamīnērgiskas blakusparādības, kas novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Visbiežākās no tām ir diskinēzijas pastiprināšanās, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, ģībonis, ortostatiski traucējumi, aizcietējums, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas.

Levodopas lietošana ir saistīta ar miegainību un pēkšņa miega epizodēm. Ļoti reti ir ziņots par pēkšņa miega rašanos ikdienas aktivitāšu laikā, dažos gadījumos neapzinātu vai bez brīdinošiem simptomiem. Pacienti jāinformē par to, un jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus levodopas terapijas laikā. Pacientiem, kuriem bijusi miegainība un/vai pēkšņa miega rašanās, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas (skatīt 4.7. apakšpunktu). Turklāt jāapsver levodopas devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Kateholi un citas zāles, ko metabolizē katehol-O-metiltransferāze (KOMT)

Tolkapons var ietekmēt zāļu, ko metabolizē KOMT, farmakokinētiku. Netika novērota ietekme uz KOMT substrāta karbidopas farmakokinētiku. Tika novērota mijiedarbība ar benserazīdu, kas var paaugstināt benserazīda un tā aktīvo metabolītu līmeni. Šīs ietekmes apmērs bija atkarīgs no benserazīda devas. Pēc tolkapona un 25 mg benserazīda/levodopas vienlaikus lietošanas benserazīda līmenis plazmā iekļāvās tādās pat robežās, kā lietojot levodopu/benserazīdu vienu pašu. Taču pēc tolkapona un 50 mg benserazīda/levodopas lietošanas benserazīda koncentrācija plazmā var paaugstināties, salīdzinot ar līmeni, kāds parasti novērots, lietojot levodopu/benserazīdu vienu pašu. Tolkapona iedarbība uz citu zāļu, ko metabolizē KOMT, piemēram, α -metildopas, dobutamīna, apomorfīna, adrenalīna un izoprenalīna, farmakokinētiku nav novērtēta. Ārstam jāvēro blakusparādības, kuras izraisa šo zāļu šķietami paaugstinātais līmenis plazmā, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar Tasmar.

Tolkapona ietekme uz citu zāļu metabolismu

Tā kā *in vitro* tolkapons saistās ar citohromu *CYP2C9*, tas var kavēt to zāļu iedarbību, kuru klīrensu nosaka šis metabolisma veids, piemēram, tolbutamīda un varfarīna. Mijiedarbības pētījumā tolkapons nemainīja tolbutamīda farmakokinētiku. Tādēļ klīniski būtiska mijiedarbība, kurā būtu iesaistīts citohroms *CYP2C9*, nav ticama.

Tā kā ir maz klīniskās informācijas par varfarīna un tolkapona kombinēšanu, tad šo zāļu vienlaikus lietošanas gadījumā jākontrolē koagulācijas rādītāji.

Zāles, kas paaugstina kateholamīnu līmeni

Tā kā tolkapons kavē kateholamīnu metabolismu, tad teorētiski ir iespējama mijiedarbība ar citām zālēm, kas ietekmē kateholamīnu līmeni.

Lietojojot Tasmar vienlaikus ar levodopu/karbidopu un dezipramīnu, netika novērotas būtiskas asinsspiediena, pulsa un dezipramīna koncentrācijas plazmā pārmaiņas. Kopumā blakusparādību biežums nedaudz palielinājās. Šīs blakusparādības bija prognozējamās, balstoties uz jau zināmajām blakusparādībām, ko var izraisīt katra no šīm trim zālēm. Tādēļ jāievēro piesardzība, ja Parkinsona slimības gadījumā Tasmar un levodopas terapijas laikā lieto spēcīgus noradrenālīna uzņemšanas inhibitorus kā dezipramīnu, maprotilīnu vai venlafaksīnu.

Klīniskie pētījumi rāda, ka, lietojot Tasmar/levodopas preparātus, ir novērots līdzīgs blakusparādību profils neatkarīgi no tā, vai tos lieto vai nelieto vienlaikus ar selegilīnu (MAO-B inhibitoru).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par tolkapona lietošanu grūtniecēm. Tādēļ grūtniecības laikā Tasmar drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem tolkapons nokļuva mātes pienā.

Tolkapona lietošanas drošība zīdaiņiem nav zināma, tādēļ Tasmar terapijas laikā barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Žurkām un trušiem pēc tolkapona lietošanas tika novērota embriofetāla toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Tasmar ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Klīniski pētījumi neliecina, ka Tasmar nelabvēlīgi ietekmē pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientus jābrīdina, ka spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus varētu mazināt Parkinsona slimības simptomi.

Tasmar, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Dopamīnerģiskās stimulācijas konsekvēnta palielināšanās var izraisīt dopamīnerģiskas blaknes, kas novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar levodopu un kam ir miegainība un/vai pēkšņa miega epizodes, jāzina, ka viņiem jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai iesaistīšanās aktivitātēs, kur pavājināta modrība var radīt nopietna ievainojuma vai nāves risku viņiem pašiem vai citiem (piemēram, apkalpojot mehānismus), kamēr šādas atkārtotas epizodes vai miegainība nav izzudušas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās blakusparādības, kas saistītas ar Tasmar lietošanu un rodas biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem, ir minētas turpmākajā tabulā. Tomēr ir zināms, ka Tasmar, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Sekojoša dopamīnerģiskās stimulācijas pastiprināšanās var izraisīt dopamīnerģiskas blakusparādības, kas novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Visbiežākās no tām ir diskinēzijas pastiprināšanās, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, ģibonis, ortostatiski traucējumi, aizcietējums, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas.

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka caureja bija vienīgā blakusparādība, kas lika pārtraukt Tasmar terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināmi (biežums nevar tikt noteikts pēc pieejamiem datiem)

Paralēlos placebo kontrolētos nejaušinātos pētījumos iegūtā pieredze par Tasmar lietošanu Parkinsona slimības gadījumā ir parādīta turpmākajā tabulā, kurā ir iekļautas blaknes, kam ir iespējama saistība ar Tasmar lietošanu.

Ar Tasmar lietošanu iespējami saistīto blakņu kopsavilkums, minot to biežumu III fāzes placebo kontrolētos pētījumos:

Orgānu sistēmas klase	Sastopamības biežums	Nelabvēlīgās parādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Augšējo elpošanas ceļu infekcija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Miega traucējumi
		Intensīvi sapņi
		Apjukums
		Halucinācijas
	Reti	Impulsu kontroles traucējumi* (paaugstināts libido,

		hiperseksualitāte, patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, nepārvarama iepirkšanās, pārmērīga pārēšanās, kompulsīva ēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Diskinēzija
		Distonija
		Galvassāpes
		Reibonis
		Miegainība
		Ortostatiskas sūdzības
	Reti	Neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma simptomu komplekss (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Bieži	Hipokinēzija
		Ģibonis
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
		Caureja
	Bieži	Vemšana
		Aizcietējums
		Sausums mutē
		Sāpes vēderā
		Dispepsija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Anoreksija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Pastiprināta svīšana
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Urīna krāsas pārmaiņas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži	Sāpes krūtīs
		Gripai līdzīgi simptomi
Aknu un/ vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Aknu bojājumi, retos gadījumos ar fatālu iznākumu* (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (ALAT)

*** Blakusparādības, kuru biežumu nevar noteikt pēc klīniskajiem pētījumiem (t.i., kad specifiska blakusparādība netika novērota klīniskā pētījuma laikā, bet par to tika ziņots tikai pēcreģistrācijas ziņojumā) ir apzīmētas ar zvaigznīti (*), un biežuma kategorija tika aprēķināta vadoties pēc ES vadlīnijām.**

Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis

Alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis, kas vairāk nekā trīs reizes pārsniedza augšējo normas robežu (ANR), tika konstatēts 1% pacientu, kuri lietoja 100 mg Tasmar trīs reizes dienā, kā arī 3% pacientu, kuri lietoja 200 mg trīs reizes dienā. Sievietēm šīs paaugstināšanās iespējamība bija divreiz lielāka. Parasti paaugstināšanās radās 6-12 nedēļu laikā pēc terapijas sākuma, un netika novērotas nekādas klīniskas pazīmes vai simptomi. Apmēram pusē gadījumu transamināzes līmenis spontāni pazeminājās līdz sākotnējiem rādītājiem, lai gan pacienti turpināja Tasmar terapiju. Ja terapija tika pārtraukta, transamināzes līmenis pazeminājās, sasniedzot līmeni pirms terapijas.

Aknu bojājumi

Pēc zāļu reģistrācijas tika ziņots par reti, smagiem aknu šūnu bojājumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma simptomu komplekss

Atsevišķos gadījumos ziņots par pacientiem ar neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma simptomu kompleksu (skatīt 4.4. apakšpunktu) pēc Tasmar devas samazināšanas vai tā lietošanas pārtraukšanas un pēc Tasmar terapijas uzsākšanas, ja tā bija saistīta ar citu vienlaikus lietotu dopamīnerģisku līdzekļu devas būtisku samazināšanu. Turklāt pēc NLS vai smagas diskinēzijas tika novērota rabdomiolīze.

Urīna krāsas pārmaiņas

Tolkapons un tā metabolīti ir dzelteni, un tie var izraisīt pacienta urīna krāsas nekaitīgu pastiprināšanos.

Impulsu kontroles traucējumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dopamīna agonistiem un/ vai citiem dopamīnerģiskiem līdzekļiem, tādiem kā Tasmar kombinācijā ar levodopu, var attīstīties patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, paaugstināts libido, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, pārēšanās un kompulsīva ēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par atsevišķiem nejaušas vai tīšas pārdozēšanas gadījumiem, lietojot tolkapona tabletes. Tomēr šo gadījumu klīniskie apstākļi bija tik atšķirīgi, ka izdarīt vispārējus secinājumus no šiem gadījumiem nav iespējams.

Vislielākā cilvēkiem lietotā tolkapona deva bija 800 mg trīs reizes dienā, lietojot gan vienlaikus ar levodopu, gan bez tās gados veciem brīvprātīgajiem vienu nedēļu ilgā pētījumā. Lietojot šādu devu, tolkapona maksimālā koncentrācija plazmā bija vidēji 30 µg/ml (salīdzinot ar 3 un 6 µg/ml, lietojot attiecīgi 100 mg un 200 mg tolkapona trīs reizes dienā). Tika novērota slikta dūša, vemšana un reibonis, it īpaši lietojot vienlaikus ar levodopu.

Pārdozēšanas terapija

Ieteicama hospitalizācija. Indicēta vispārēja palīdzība. Ņemot vērā savienojuma fizikālās un ķīmiskās īpašības, ir maz ticams, ka būs efektīva hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretparkinsonisma līdzekļi, citi dopamīnerģiski līdzekļi, ATĶ kods: NO4BX01.

Darbības mehānisms

Tolkapons ir iekšķīgi lietojams aktīvs, selektīvs un atgriezenisks katehol-*O*-metiltransferāzes (KOMT) inhibitors. Lietojot to vienlaikus ar levodopu un aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes inhibitoru (AADC-I), tas nodrošina stabilāku levodopas līmeni plazmā, samazinot levodopas metabolizāciju līdz 3-metoksi-4-hidroksi-L-fenilalanīnam (3-OMD).

Pacientiem, kam ir Parkinsona slimība, augsts 3-OMD līmenis plazmā ir saistīts ar vāju atbildes reakciju uz levodopu. Tolkapons ievērojami samazina 3-OMD veidošanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Veseliem brīvprātīgajiem veiktie pētījumi ir pierādījuši, ka tolkapons atgriezeniski kavē cilvēka eritrocītu KOMT aktivitāti pēc zāļu iekšķīgas lietošanas. Šī kavēšana ir cieši saistīta ar tolkapona koncentrāciju plazmā. Lietojot 200 mg tolkapona, maksimālā eritrocītu KOMT aktivitātes kavēšana vidēji pārsniedz 80%. Lietojot 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, minimālā eritrocītu KOMT kavēšana ir 30-45%, neattīstoties tolerancei.

Pēc tolkapona lietošanas pārtraukšanas tika novērota eritrocītu KOMT aktivitātes pārejoša paaugstināšanās virs pirmsterapijas līmeņa. Tomēr Parkinsona slimības pacientu pētījums apliecināja, ka pēc terapijas pārtraukšanas nebija būtisku levodopas farmakokinētikas vai pacienta reakcijas uz levodopu pārmaiņu, salīdzinot ar pirmsterapijas līmeni.

Lietojot Tasmar vienlaikus ar levodopu, aptuveni divas reizes palielinās levodopas relatīvā bioloģiskā pieejamība (AUC). Tas ir levodopas klirensa samazināšanās dēļ, kas izraisa levodopas terminālā eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) pagarināšanos. Levodopas vidējā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un tās rašanās laiks (t_{max}) netika ietekmēti. Iedarbība sākas pēc pirmās lietošanas reizes. Veselu brīvprātīgo un Parkinsona slimnieku pētījumi ir pierādījuši, ka maksimālu iedarbību var sasniegt, lietojot 100-200 mg tolkapona. 3-OMD līmenis plazmā samazinājās ievērojami un atbilstoši devai, lietojot tolkaponu vienlaikus ar levodopu/AADC-I (aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes inhibitoru) (benserazīdu vai karbidopu).

Tolkapona ietekme uz levodopas farmakokinētiku ir līdzīga visām levodopas/ benserazīda un levodopas/ karbidopas zāļu formām; tā nav atkarīga no levodopas devas, levodopas/AADC-I (benserazīda vai karbidopas) proporcijas un ilgstošas darbības zāļu formu lietošanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dubultakli, placebo kontrolē veikti klīniskie pētījumi ir uzrādījuši būtisku „atslēgšanās” (OFF) laika samazināšanos par aptuveni 20-30% un līdzīgu „ieslēgšanās” (ON) laika palielināšanos, vienlaikus ar kustību traucējumu simptomu smaguma pakāpes samazināšanos pacientiem, kas lieto Tasmar. Pētnieku vispārējais efektivitātes novērtējums arī liecināja par ievērojamu uzlabošanos.

Dubultakls pētījums salīdzināja Tasmar ar entakaponu Parkinsona slimības pacientiem, kuriem bija vismaz trīs stundu ilgs „atslēgšanās” (OFF) laiks dienā, lai gan viņi saņēma optimizētu levodopas terapiju. Primārais rezultāts bija pacientu proporcija, kam „ieslēgšanās” (ON) laiks palielinājās par 1 vai vairākām stundām (skatīt 1. tabulu).

1. tab. Dubultaklā pētījuma primārie un sekundārie rezultāti

	Entakapons N=75	Tolkapons n N=75	p vērtība	95% TI
Primārie rezultāti				
Pacientu skaits (proporcija), kam ON laiks (atbildes reakcija) bija ≥ 1 stunda	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2; 26
Sekundārie rezultāti				
Pacientu skaits (proporcija) ar mērenu vai ievērojamu uzlabošanos	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4; 28,1
Pacientu skaits (proporcija), kam bija primāro un sekundāro rezultātu uzlabošanās	13 (17%)	24 (32%)	NP	NP

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Terapeitiskās devās tolkapona farmakokinētika ir lineāra un nav atkarīga no levodopas/AADC-I (benserazīda vai karbidopas) vienlaikus lietošanas.

Uzsūkšanās

Tolkapons ātri uzsūcas; $t_{\max}$ ir aptuveni divas stundas. Lietojot iekšķīgi, absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 65%. Tolkapons neuzkrājas organismā, ja to lieto pa 100 vai 200 mg trīs reizes dienā. Šādās devās $C_{\max}$ attiecīgi ir aptuveni 3 un 6 $\mu\text{g/ml}$. Uzturvielas aizkavē un samazina tolkapona absorbciju, bet, lietojot tolkaponu ēšanas laikā, relatīvā bioloģiskā pieejamība tomēr ir 80-90%.

Izkliede

Tolkapona izkļiedes tilpums (V_{ss}) ir mazs (9 l). Tolkapons plaši neizplatās audos, jo tas izteikti saistās ar plazmas proteīniem (>99,9%). *In vitro* eksperimenti ir pierādījuši, ka tolkapons galvenokārt saistās ar seruma albumīnu.

Biotransformācija/Eliminācija

Tolkapons tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts pirms izdalīšanās; urīnā konstatē tikai ļoti niecīgu nemainītas vielas daudzumu (0,5% no devas). Tolkapona galvenais metabolisma ceļš ir savienošānās ar tā pasīvo glikuronīdu. Turklāt KOMT metilē savienojumu līdz 3-*O*-metiltolkaponam un citohromi P450 3A4 un P450 2A6 metabolizē to līdz sākotnējam spirtam (metilgrupas hidroksilēšana), kas pēc tam tiek oksidēts līdz karboksilskābei. Samazināšanās līdz iedomātajam amīnam, tāpat kā sekojošā *N*-acetilēšana notiek mazākā mērā. Pēc iekšķīgas lietošanas 60% no zāļu sastāvdaļām izdalās urīnā un 40% - ar izkārnījumiem.

Tolkapons ir zema ekstrakcijas līmeņa zāles (ekstrakcijas proporcija = 0,15) ar mērenu sistēmisko klīrensu apmēram 7 l/h. Tolkapona $t_{1/2}$ ir aptuveni 2 stundas.

Aknu darbības traucējumi

Pēcreģistrācijas lietošanas laikā novērotā aknu bojājuma riska dēļ Tasmar ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību vai aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Pētījums, kurā tika iekļauti pacienti ar pavājinātu aknu darbību, pierādīja, ka vidēji smaga necirotsiska aknu slimība neietekmē tolkapona farmakokinētiku. Tomēr vidēji smagas aknu cirozes slimniekiem nesaistītā tolkapona klīrenss samazinājās gandrīz par 50%. Šāda samazināšanās var divkārt palielināt nesaistītu zāļu vidējo koncentrāciju.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tolkapona farmakokinētika nav pētīta. Tomēr nieru darbības un tolkapona farmakokinētikas saistība ir pētīta, lietojot populācijas farmakokinētiku klīniskajos pētījumos. Vairāk nekā 400 pacientu dati ir apstiprinājuši, ka kreatinīna klīrensa rādītāju lielā diapazonā (30-130 ml/min.) nieru funkcijas neietekmē tolkapona farmakokinētiku. To var izskaidrot tādējādi, ka tikai niecīgs nemainīta tolkapona daudzums izdalījās ar urīnu un galvenais metabolīts - tolkapona glikuronīds - izdalījās gan ar urīnu, gan žulti (izkārnījumiem).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitāte, mutagenitāte

24 mēnešus ilgā kancerogenitātes pētījumi apliecināja, ka 3% un 5% žurku attiecīgi vidēju un lielu devu grupās radās nieru epitēliālie audzēji (adenoma vai vēzis). Tomēr mazu devu grupā netika novērota toksiska ietekme uz nierēm. Kancerogenitātes pētījumā tika novērots palielināts dzemdes adenokarcinomas biežums žurkām, kas saņēma lielu devu. Līdzīgas ar ietekmi uz nierēm saistītas atrades netika konstatētas ne kancerogenitātes pētījumos pelēm, ne suņiem.

Mutagenitāte

Vairākos mutagenitātes pētījumos iegūtie dati liecina, ka tolkapons nav genotoksisks.

Toksiskā ietekme uz reproduktivitāti

Ir pierādīts, ka, lietojot tolkaponu monoterapijā, tas nav teratogēnisks un neietekmē auglību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kalcija hidroģēnfosfāts
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K30
Nātrija cietes glikolāts
Laktozes monohidrāts
Talks
Magnija stearāts

Apvalks

Hidroksipropilmetilceluloze
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Etilceluloze
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Nātrija laurilsulfāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH blisterplāksnītes (iepakojumi: 30 vai 60 apvalkotās tabletes). Dzintara krāsas stikla pudelītes bez desikanta (iepakojumi: 100 apvalkotās tabletes).
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart

Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/97/044/004-6

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 27. augusts
Pārreģistrācijas datums: 2004. gada 31. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 21. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu Aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāiesniedz šo zāļu PSUR atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RMP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pierprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR iesniegšana un RPP atjaunināšana sakrīt, tos var iesniegt vienlaicīgi.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Šīm zālēm ir veikti papildu riska mazināšanas pasākumi šādiem riskiem: smagi aknu bojājumi un malignais neiroleptiskais sindroms (MNS).

Papildu riska mazināšanas pasākumi ietver pacienta dienasgrāmatu, lai reģistrētu aknu pārbaužu rādītājus un datumus. Turklāt tā sniedz informāciju pacientiem un aprūpētājiem par medicīnisko stāvokli aknu bojājumu gadījumā, kā arī maligno neiroleptisko sindromu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudelītes iepakojums un etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 100 mg apvalkotās tabletes
tolcaponum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg tolkapona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
200 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Tabletes jānorij veselas. Nelauziet un nesasmalciniet tabletes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tasmar 100 mg (tikai pudelītes ārējam iepakojumam)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Blistera iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 100 mg apvalkotās tabletes
tolcaponum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg tolkapona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEID(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Tabletes jānorij veselas. Nelauziet un nesasmalciniet tabletes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tasmar 100 mg (tikai ārējam iepakojumam)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 100 mg apvalkotās tabletes
tolcaponum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Viartis Healthcare Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudelītes iepakojums un etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 200 mg apvalkotās tabletes
tolcaponum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg tolkapona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Tabletes jānorij veselas. Nelauziet un nesasmalciniet tabletes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/97/044/006 100 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tasmar 200 mg (tikai ārējam iepakojumam)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Blistera iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 200 mg apvalkotās tabletes
tolcaponum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg tolkapona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Tabletes jānorij veselas. Nelauziet un nesasmalciniet tabletes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tasmar 200 mg (tikai ārējam iepakojumam)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 200 mg apvalkotās tabletes
tolcaponum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Viartis Healthcare Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tasmar 100 mg apvalkotās tabletes tolcaponum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tasmar un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tasmar lietošanas
3. Kā lietot Tasmar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tasmar
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tasmar un kādam nolūkam to lieto

Lai ārstētu Parkinsona slimību, Tasmar lieto kopā ar zālēm levodopu (kā levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu).

Tasmar lieto, kad pārējie alternatīvie preparāti nevar stabilizēt Jūsu veselības stāvokli Parkinsona slimības gadījumā.

Lai ārstētu Jūsu Parkinsona slimību, Jūs jau lietojat levodopu.

Jūsu organisma dabiskais proteīns (enzīms) katehol-*O*-metiltransferāze (KOMT) noārda levodopas preparātu. Tasmar bloķē šo enzīmu un palēnina levodopas noārdīšanos. Tātad, lietojot Tasmar vienlaikus ar levodopu (kā levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu), Jums mazināsies Parkinsona slimības simptomi.

2. Kas Jums jāzina pirms Tasmar lietošanas

Nelietojiet Tasmar šādos gadījumos:

- ja Jums ir aknu slimība vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- ja Jums ir smagas patvaļīgas kustības (diskinēzija);
- ja Jums iepriekš ir bijuši smagi simptomi, kas saistīti ar muskuļu stīvumu, drudzis vai apjukums (neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma (NLS) simptomu komplekss) un/vai Jums ir bijuši skeleta muskuļu audu bojājumi (netraumatiska rabdomiolīze) vai drudzis (hipertermija);
- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret aktīvo vielu tolkaponu vai jebkuru citu Tasmar sastāvdaļu;
- ja Jums ir specifisks audzēja veids virsnieru serdē (feohromocitoma);
- ja Jūs lietojat noteiktas zāles depresijas un trauksmes ārstēšanai, tā saucamos neselektīvus monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tasmar lietošanas konsultējaties ar ārstu vai farmaceitu.

Nesāciet Tasmar terapiju, kamēr Jūsu ārsts

- nav izskaidrojis šīs terapijas iespējamo risku,

- nav izskaidrojis pasākumus šī riska mazināšanai,
- nav atbildējis uz visiem Jūsu jautājumiem.
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Ārsts ar Jums apspriedīs Tasmar lietošanas risku un ieguvumu grūtniecības laikā. Nav paredzama ietekme uz zīdaiņiem. Ārstēšanās laikā bērnu nedrīkst barot ar krūti.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs vai Jūsu ģimene/ aprūpētāji ievērojuši, ka Jums parādās neparastas vēlēšanās vai tieksme uzvesties sev neierastā veidā vai nespēja pretoties pēkšņiem impulsiem, stimulam vai kārdinājumam veikt noteiktas darbības, kas varētu kaitēt Jums vai apkārtējiem. Šādu uzvedību sauc par impulsu kontroles traucējumiem un var izpausties kā atkarība no azartspēlēm, pārmērīga ēšana vai naudas tērēšana, anormāli augsta dzimumtieksme vai palielināts seksuālo domu vai jūtu daudzums. Jūsu ārsts varētu pārskatīt Jūsu ārstēšanu.

Tasmar vajadzētu lietot tikai tad, ja Jūsu Parkinsona slimību nav iespējams pietiekami labi ārstēt, lietojot citu terapiju.

Turklāt Jūsu ārsts liks pārtraukt Tasmar terapiju, ja pēc trim nedēļām Jūsu veselības stāvoklis neuzlabosies, lai attaisnotu iespējamo risku terapijas turpināšanas gadījumā.

Aknu bojājums

Tasmar var izraisīt retu, bet potenciāli nāvējošu aknu bojājumu. Aknu bojājums galvenokārt rodas pēc 1 mēneša un līdz 6 mēnešiem. Jāatzīmē, ka sievietēm aknu bojājuma risks ir lielāks. Tādēļ šādi preventīvie pasākumi ir jāņem vērā.

Pirms terapijas uzsākšanas

Lai mazinātu aknu bojājuma risku, Jūs nedrīkstat lietot Tasmar, ja:

- Jums ir aknu slimība,
- paaugstināti pirms terapijas uzsākšanas veiktu aknu funkcionālo asins analīžu (ALAT (alanīnaminotransferāzes) un ASAT (aspartātaminotransferāzes)) rezultāti.

Terapijas laikā

Terapijas laikā asins analīzes tiks veiktas šādos laika intervālos:

- ik pēc 2 nedēļām pirmā terapijas gada laikā,
- ik pēc 4 nedēļām nākamā 6 mēnešu laikā,
- ik pēc 8 nedēļām turpmākās terapijas laikā.

Terapija tiks pārtraukta, ja analīzēs konstatēs patoloģiskas pārmaiņas.

Tasmar terapija dažreiz var traucēt aknu darbību. Tādēļ, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu, ja Jums rodas tādi simptomi, kā slikta dūša, vemšana, sāpes kuņģī (galvenokārt virs aknām augšējā labajā pusē), ēstgribas zudums, nespēks, drudzis, tumšs urīns, dzeltenā kaite (dzeltenas acis vai āda) vai ja Jūs viegli nogurstat.

Ja Jūs jau esat lietojis Tasmar un jums ir radies akūts aknu bojājums terapijas laikā, tad nevajadzētu atsākt Tasmar lietošanu.

NLS (neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms)

Tasmar terapijas laikā var rasties Neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma (NLS) simptomi.

NLS raksturīgi daži vai visi turpmāk minētie simptomi:

- izteikts muskuļu stīvums, roku vai kāju muskuļu krampjveida kustības un sāpes muskuļos. Muskuļu bojājuma dēļ dažreiz urīnam var būt tumša nokrāsa.
- citi svarīgi simptomi ir stiprs drudzis un psihisks apjukums.

Retos gadījumos pēc pēkšņas Tasmar vai citu pretparkinsonisma līdzekļu devu samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas Jums var rasties tādi smagi simptomi, kā muskuļu stīvums, drudzis vai psihisks apjukums. Tādā gadījumā nekavējoties jāvēršas pie sava ārsta.

Šādi preventīvie pasākumi ir jāņem vērā.

Pirms terapijas uzsākšanas:

lai mazinātu NLS risku, Jūs nedrīkstat lietot Tasmar, ja ārsts apgalvo, ka jums ir smagas patvaļīgas kustības (diskinēzija) vai arī ja Jums iepriekš ir bijusi slimība, kas varētu būt NLS.

Informējiet ārstu par visām receptšu un bezreceptšu zālēm, ko Jūs lietojat, jo NLS risks var palielināties, ja Jūs lietojat kādas specifiskas zāles.

Terapijas laikā:

ja Jums rodas iepriekš minētie simptomi un šķiet, ka tas varētu būt NLS, tad nekavējoties par to jāziņo ārstam.

Nepārtrauciet Tasmar vai jebkura cita pretparkinsonisma līdzekļa lietošanu, nebrīdinot par to savu ārstu, jo tādējādi palielinās NLS risks.

Informējiet savu ārstu arī tad:

- ja Jums ir vēl kāda cita slimība, izņemot Parkinsona slimību;
- ja Jums ir alerģija pret citiem medikamentiem, uzturvielām un krāsvielām;
- ja drīz pēc Tasmar terapijas uzsākšanas un tās laikā Jums ir simptomi, kas var būt saistīti ar levodopu, piemēram, patvaļīgas kustības (diskinēzija) un slikta dūša.

Ja Jūs jūtaties slikti, konsultējieties ar savu ārstu, jo iespējams Jums ir jāmazina levodopas deva.

Bērni un pusaudži

Tasmar nerekomendē bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem, jo nav pietiekamu datu par tā drošumu un efektivitāti.

Citas zāles un Tasmar

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (bezreceptu zāles un augu preparāti).

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, it īpaši par:

- antidepresantiem,
- *alfa* metildopu (paaugstināta spiediena ārstēšanai),
- apomorfīnu (Parkinsona slimības ārstēšanai),
- dobutamīnu (hroniskas sirds slimības ārstēšanai),
- adrenalīnu un izoprenalīnu (abus sirdslēkmju ārstēšanai),
- varfarīna tipa antikoagulantiem (kas novērš asins sarecēšanu). Šajā gadījumā Jūsu ārsts, iespējams, liks regulāri veikt asins analīzes, lai pārbaudītu asins recēšanu.

Ja Jūs nokļūstat slimnīcā vai ja Jums izraksta jaunas zāles, tad Jums ir jāinformē ārsts, ka lietojat Tasmar.

Tasmar kopā ar uzturu un dzērienu, un alkoholu

Tasmar var lietot ēšanas laikā vai arī neatkarīgi no tās.

Tasmar jālieto kopā ar vienu glāzi ūdens.

Grūtniecība un barošana ar krūti, un fertilitāte

Jums jāpasaka ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Ārsts ar Jums apspriedīs Tasmar lietošanas risku un ieguvumu grūtniecības laikā.

Tasmar ietekme uz zīdāini nav pētīta. Nav ieteicams barot bērnu ar krūti Tasmar terapijas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tā kā Parkinsona slimība var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, Jums tas jāapspriež ar savu ārstu.

Tasmar ietekmē Parkinsona slimības simptomus. Lietojot Tasmar vienlaikus ar citiem Parkinsona slimības ārstēšanai paredzētiem medikamentiem, tas var izraisīt pārmērīgu miegainību un pēkšņa

miega epizodes (Jūs varat negaidīti iemigt). Tādēļ Jums jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, kamēr šādas atkārtotas epizodes un miegainība nav izzudušas.

Tasmar satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ja Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tasmar

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Devas un lietošanas biežums

Jūsu ārstam vienmēr jāsāk terapija ar standarta devu 3 reizes dienā pa 1 tableti (100 mg (1 tablete)).

Ja efekta nav 3 nedēļu laikā, Tasmar terapija ir jāpārtrauc.

Lai uzlabotu efektivitāti, Jūsu ārsts var palielināt devu tikai līdz 3 reizēm dienā pa 2 tabletēm (200 mg trīs reizes dienā), ja palielinātā Parkinsona slimības simptomu kontrole pārspēj blakusparādību paredzamo pieaugumu. Lietojot lielāko devu, blaknes bieži vien var būt smagas un ietekmēt Jūsu aknu darbību. Ja 3 nedēļu laikā, lietojot lielāko devu, Jums nepaliek labāk, tad Jūsu ārstam jāpārtrauc Tasmar terapija.

Tasmar terapijas sākumā un tās laikā, iespējams, būs jāmaina levodopas deva. Ārsts Jums ieteiks, ko darīt.

Kā zāles lietot

Norijiet Tasmar, uzdzerot vienu glāzi ūdens.

Nelauziet vai nesasmalciniet tabletes.

Tasmar pirmā tablete jālieto no rīta vienlaikus ar citām Jūsu parkinsonisma zālēm „levodopa”.

Nākamās Tasmar devas jālieto pēc 6 un 12 stundām.

Dienas daļa	Deva	Piezīme
Rīts	1 Tasmar apvalkotā tablete	Vienlaikus ar levodopas pirmo reizes devu
Pusdienlaiks	1 Tasmar apvalkotā tablete	
Vakars	1 Tasmar apvalkotā tablete	

Ja esat lietojis Tasmar vairāk nekā noteikts

Nekavējoties vērsieties pie sava ārsta, farmaceita vai dodieties uz slimnīcu, jo Jums varētu būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība. Ja cita persona nejauši ir lietojusi Jūsu zāles, tad nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, jo viņam/viņai varētu būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Pārdozēšanas simptomi var būt slikta dūša, vemšana, reibonis un apgrūtināta elpošana.

Ja esat aizmirsis lietot Tasmar

Lietojiet zāles, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet tās lietot noteiktajos laikos. Tomēr deva jāturpina lietot kā iepriekš, nekompensējot aizmirsto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat aizmirsis vairākas devas, lūdz informējiēt savu ārstu un sekojiēt dotajām norādēm.

Ja pārtraucat lietot Tasmar

Nesamaziniēt zāļu devu un nepārtrauciet lietošanu, kamēr Jums to nav teicis ārsts. Vienmēr ievērojiēt Jūsu ārsta norādījumus par Tasmar terapijas ilgumu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Tasmar var izraisīt blakusparādības kaut arī ne visiem tās izpaužas. Iespējamo blakusparādību sastopamības biežums ir definēts, izmantojot šādus apzīmējumus:

Ļoti bieži	rodas vairāk nekā 1 lietotājam no 10
Bieži	rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 100
Retāk	rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 1000
Reti	rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 10000
Ļoti reti	rodas mazāk nekā 1 lietotājam no 10000
Nav zināms	biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Informējiet savu ārstu vai farmaceitu pēc iespējas ātrāk:

- ja Tasmar terapijas laikā Jūs **jūtaties slikti**,
- ja Jūs novērojat tāds simptomus kā **slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, ēstgribas zudums, nespēks, drudzis, tumša urīna krāsa vai dzelte**, jo retos gadījumos var būt traucēta aknu darbība, dažreiz novērots pat smags hepatīts,
- ja ievērojat, ka **urīns palicis tumšs**, jo tas var liecināt par muskuļu vai aknu bojājumu. Jebkura cita urīna dzeltenā krāsa parasti ir nekaitīga.
- ja Jums parādās **pastāvīga vai smaga caureja**.

Tasmar terapijas sākumā un tās laikā levodopa var izraisīt patvaļīgas kustības un sliktu dūšu. Tādēļ, ja Jūs jūtaties slikti, ziņojiet par to savam ārstam, jo, iespējams, Jums ir jāmaina levodopas deva.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži:

- patvaļīgas kustības (diskinēzija)
- slikta dūša, ēstgribas trūkums, caureja
- galvassāpes, reibonis
- miega traucējumi, miegainība
- reibonis, pieceļoties stāvus (ortostatiskas sūdzības)
- apjukums un halucinācijas
- kustību traucējumi ar patvaļīgām muskuļu spazmām vai neapzinātas kustības (distonija)
- pārmērīga sapņošana

Bieži:

- sāpes krūtīs
- aizcietējums, dispepsija, sāpes kuņģī, vemšana, sausa mute
- ģībonis
- pastiprināta svīšana
- gripai līdzīgi simptomi
- samazinātas brīvās un patvaļīgās kustības (hipokinēzija)
- augšējo elpceļu infekcija
- specifisku aknu enzīmu rādītāju palielināšanās
- urīna krāsas zudums

Retāk:

- aknu bojājums, retos gadījumos ar letālu iznākumu

Reti:

- smagi simptomi, kā muskuļu stīvums, drudzis vai psihisks apjukums (neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms), ja tiek pēkšņi samazinātas pretparkinsonisma līdzekļu devas vai pārtraukta terapija
- impulsu kontroles traucējumi (nespēja pretoties impulsīvai rīcībai, kas varētu būt kaitējoša)

Tas var ietvert:

- Spēcīgu tieksmi pārmērīgi nodoties azartspēlēm, neskatoties uz nopietnām sekām personīgi vai ģimenei.

- Pastiprināta vai paaugstināta seksuāla interese un uzvedība, kas sagādā nopietnas bažas jums vai citiem, piemēram, paaugstināta seksuālā dziņa.
- Nekontrolējama pārmērīga iepirkšanās vai naudas tērēšana.
- Pārēšanās (liela ēdiena daudzuma apēšana īsā laika periodā) vai kompulsīva ēšana (ēst vairāk ēdiena nekā normāli un vairāk nekā nepieciešams izsalkuma apmierināšanai).

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kādi no uzvedības traucējumiem, ārsts izlems, kā kontrolēt un mazināt simptomus.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tasmar

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Nelietot Tasmar pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot Tasmar, ja ievērojat, ka tabletes ir bojātas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tasmar satur

- Aktīvā viela ir tolkapons (katra apvalkotā tablete satur 100 mg tolkapona).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kods: kalcija hidroģēnfosfāts, mikrokristāliskā celuloze, povidons K30, nātrija cietes glikolāts, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “Tasmar satur laktozi un nātriju”), talks, magnija stearāts.
Apvalks: hidroksipropilmetilceluloze, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), etilceluloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, nātrija laurilsulfāts.

Tasmar ārējais izskats un iepakojums

Tasmar ir bālgana līdz gaiši dzeltena, ovāla apvalkota tablete. Vienā pusē ir iespiesti uzraksti “TASMAR” un “100”. Tasmar tiek piegādāts kā apvalkotās tabletes, kas satur 100 mg tolkapona. Tās ir pieejamas blisteros pa 30 vai 60 tabletēm un stikla pudelītēs pa 30, 60, 100 vai 200 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublīn 15
DUBLIN
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatis UAB
Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100
Belgique/Belgien

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +210 010 0002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390

España

Viatis Pharmaceuticals S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

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

France

Viatis Santé
1 bis place de la Défense-
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatri Italia
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 67616137

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tasmar 200 mg apvalkotās tabletes tolcapone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības simptomi.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tasmar un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tasmar lietošanas
3. Kā lietot Tasmar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tasmar
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tasmar un kādam nolūkam to lieto

Lai ārstētu Parkinsona slimību, Tasmar lieto kopā ar zālēm levodopu (kā levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu).

Tasmar lieto, kad pārējie alternatīvie preparāti nevar stabilizēt Jūsu veselības stāvokli Parkinsona slimības gadījumā.

Lai ārstētu Jūsu Parkinsona slimību, Jūs jau lietojat levodopu.

Jūsu organisma dabiskais proteīns (enzīms) katechol-*O*-metiltransferāze (KOMT) noārda levodopas preparātu. Tasmar bloķē šo enzīmu un palēnina levodopas noārdīšanos. Tātad, lietojot Tasmar vienlaikus ar levodopu (kā levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu), Jums mazināsies Parkinsona slimības simptomi.

2. Kas Jums jāzina pirms Tasmar lietošanas

Nelietojiet Tasmar šādos gadījumos:

- ja Jums ir aknu slimība vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- ja Jums ir smagas patvaļīgas kustības (diskinēzija);
- ja Jums iepriekš ir bijuši smagi simptomi, kas saistīti ar muskuļu stīvumu, drudzis vai apjukums (neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma (NLS) simptomu komplekss) un/vai Jums ir bijuši skeleta muskuļu audu bojājumi (netraumatiska rabdomiolīze) vai drudzis (hipertermija);
- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret aktīvo vielu tolkaponu vai jebkuru citu Tasmar sastāvdaļu;
- ja Jums ir specifisks audzēja veids virsnieru serdē (feohromocitoma);
- ja Jūs lietojat noteiktas zāles depresijas un trauksmes ārstēšanai, tā saucamos neselektīvus monoamīnooksidāzes (MAO) inhibitorus.
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Ārsts ar Jums apspriedīs Tasmar lietošanas risku un ieguvumu grūtniecības laikā. Nav paredzama ietekme uz zīdaiņiem. Ārstēšanās laikā bērnu nedrīkst barot ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tasmar lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nesāciet Tasmar terapiju, kamēr Jūsu ārsts

- nav izskaidrojis šīs terapijas iespējamo risku,
- nav izskaidrojis pasākumus šī riska mazināšanai,
- nav atbildējis uz visiem Jūsu jautājumiem.
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Ārsts ar Jums apspriedīs Tasmar lietošanas risku un ieguvumu grūtniecības laikā. Nav paredzama ietekme uz zīdaiņiem. Ārstēšanās laikā bērnu nedrīkst barot ar krūti.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs vai Jūsu ģimene/ aprūpētāji ievērojuši, ka Jums parādās neparastas vēlēšanās vai tieksme uzvesties sev neierastā veidā vai nespēja pretoties pēkšņiem impulsiem, stimulam vai kārdinājumam veikt noteiktas darbības, kas varētu kaitēt Jums vai apkārtējiem. Šādu uzvedību sauc par impulsu kontroles traucējumiem un var izpausties kā atkarība no azartspēlēm, pārmērīga ēšana vai naudas tērēšana, anormāli augsta dzimumtieksme vai palielināts seksuālo domu vai jūtu daudzums, Jūsu ārsts varētu pārskatīt Jūsu ārstēšanu.

Tasmar vajadzētu lietot tikai tad, ja Jūsu Parkinsona slimību nav iespējams pietiekami labi ārstēt, lietojot citu terapiju.

Turklāt Jūsu ārsts liks pārtraukt Tasmar terapiju, ja pēc trim nedēļām Jūsu veselības stāvoklis neuzlabosies, lai attaisnotu iespējamo risku terapijas turpināšanas gadījumā.

Aknu bojājums

Tasmar var izraisīt retu, bet potenciāli nāvējošu aknu bojājumu. Aknu bojājums galvenokārt rodas pēc 1 mēneša un līdz 6 mēnešiem. Jāatzīmē, ka sievietēm aknu bojājuma risks ir lielāks. Tādēļ šādi preventīvie pasākumi ir jāņem vērā.

Pirms terapijas uzsākšanas

Lai mazinātu aknu bojājuma risku, Jūs nedrīkstat lietot Tasmar, ja:

- Jums ir aknu slimība,
- paaugstināti pirms terapijas uzsākšanas veiktu aknu funkcionālo asins analīžu (ALAT (alanīnaminotransferāzes) un ASAT (aspartāminotransferāzes)) rezultāti.

Terapijas laikā

Terapijas laikā asins analīzes tiks veiktas šādos laika intervālos:

- ik pēc 2 nedēļām pirmā terapijas gada laikā,
- ik pēc 4 nedēļām nākamā 6 mēnešu laikā,
- ik pēc 8 nedēļām turpmākās terapijas laikā.

Terapija tiks pārtraukta, ja analīzēs konstatēs patoloģiskas pārmaiņas.

Tasmar terapija dažreiz var traucēt aknu darbību. Tādēļ, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu, ja Jums rodas tādi simptomi, kā slikta dūša, vemšana, sāpes kuņģī (galvenokārt virs aknām augšējā labajā pusē), ēstgribas zudums, nespēks, drudzis, tumšs urīns, dzeltenā kaite (dzeltenas acis vai āda) vai ja Jūs viegli nogurstat.

Ja Jūs jau esat lietojis Tasmar un jums ir radies akūts aknu bojājums terapijas laikā, tad nevajadzētu atsākt šī preparāta lietošanu.

NLS (neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms)

Tasmar terapijas laikā var rasties neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma (NLS) simptomi.

NLS raksturīgi daži vai visi turpmāk minētie simptomi:

- izteikts muskuļu stīvums, roku vai kāju muskuļu krampjveida kustības un sāpes muskuļos. Muskuļu bojājuma dēļ dažreiz urīnam var būt tumša nokrāsa.
- citi svarīgi simptomi ir stiprs drudzis un psihisks apjukums.

Retos gadījumos pēc pēkšņas Tasmar vai citu pretparkinsonisma līdzekļu devu samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas Jums var rasties tādi smagi simptomi, kā muskuļu stīvums, drudzis vai psihisks apjukums. Tādā gadījumā nekavējoties jāvēršas pie sava ārsta.

Šādus preventīvos pasākumus ir jāņem vērā.

Pirms terapijas uzsākšanas:

lai mazinātu NLS risku, Jūs nedrīkstat lietot Tasmar, ja ārsts apgalvo, ka jums ir smagas patvaļīgas kustības (diskinēzija) vai arī ja Jums iepriekš ir bijusi slimība, kas varētu būt NLS.

Informējiet ārstu par visām receptšu un bezreceptšu zālēm, ko Jūs lietojat, jo NLS risks var palielināties, ja Jūs lietojat kādas specifiskas zāles.

Terapijas laikā:

ja Jums rodas iepriekš minētie simptomi un šķiet, ka tas varētu būt NLS, tad nekavējoties par to jāziņo ārstam.

Nepārtrauciet Tasmar vai jebkura cita pretparkinsonisma līdzekļa lietošanu, nebrīdinot par to savu ārstu, jo tādējādi palielinās NLS risks.

Informējiet savu ārstu arī tad:

- ja Jums ir vēl kāda cita slimība, izņemot Parkinsona slimību.
- ja Jums ir alerģija pret citiem medikamentiem, uzturvielām un krāsvielām.
- ja drīz pēc Tasmar terapijas uzsākšanas un tās laikā Jums ir simptomi, kas var būt saistīti ar levodopu, piemēram, patvaļīgas kustības (diskinēzija) un slikta dūša.

Ja Jūs jūtaties slikti, konsultējieties ar savu ārstu, jo iespējams Jums ir jāmazina levodopas deva.

Bērni un pusaudži

Tasmar nerekomendē bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem, jo nav pietiekamu datu par tā drošumu un efektivitāti,

Citas zāles un Tasmar

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (bezreceptu zāles un augu preparāti).

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, it īpaši par

- antidepresantiem,
- *alfa* metildopu (paaugstināta spiediena ārstēšanai),
- apomorfīnu (Parkinsona slimības ārstēšanai),
- dobutamīnu (hroniskas sirds slimības ārstēšanai),
- adrenalīnu un izoprenalīnu (abus sirdslēkmu ārstēšanai),
- varfarīna tipa antikoagulantiem (kas novērš asins sarecēšanu). Šajā gadījumā Jūsu ārsts, iespējams, liks regulāri veikt asins analīzes, lai pārbaudītu asins recēšanu.

Ja Jūs nokļūstat slimnīcā vai ja Jums izraksta jaunas zāles, tad Jums ir jāinformē ārsts, ka lietojat Tasmar.

Tasmar kopā ar uzturu un dzērienu, un alkoholu

Tasmar var lietot ēšanas laikā vai arī neatkarīgi no tās.

Tasmar jālieto kopā ar vienu glāzi ūdens.

Grūtniecība un barošana ar krūti un fertilitāte

Jums jāpasaka ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Ārsts ar Jums apspriedīs Tasmar lietošanas risku un ieguvumu grūtniecības laikā.

Tasmar ietekme uz zīdaiņiem nav pētīta. Nav ieteicams barot bērnu ar krūti Tasmar terapijas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tā kā Parkinsona slimība var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, Jums tas jāapspriež ar savu ārstu.

Tasmar ietekmē Parkinsona slimības simptomus. Lietojot Tasmar vienlaikus ar citiem Parkinsona slimības ārstēšanai paredzētiem medikamentiem, tas var izraisīt pārmērīgu miegainību un pēkšņa miega epizodes (Jūs varat negaidīti iemigt). Tādēļ Jums jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānisku apkalpošanas, kamēr šādas atkārtotas epizodes un miegainība nav izzudušas.

Tasmar satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tasmar

Vienmēr lietojiet Tasmar tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Devas un lietošanas biežums

Jūsu ārstam vienmēr jāsāk terapija ar standarta devu 3 reizes dienā pa 1 tableti (100 mg (1 tablete)). Ja efekta nav 3 nedēļu laikā, Tasmar terapija ir jāpārtrauc.

Lai uzlabotu efektivitāti, Jūsu ārsts var tikai palielināt devu līdz lielākai devai (200 mg trīs reizes dienā), ja palielinātā Parkinsona slimības simptomu kontrole pārspēj blakusparādību paredzamo pieaugumu. Lietojot lielāko devu, blaknes bieži vien var būt smagas un ietekmēt Jūsu aknu darbību. Ja 3 nedēļu laikā, lietojot lielāko devu, Jums nepaliek labāk, tad Jūsu ārstam jāpārtrauc Tasmar terapija.

Tasmar terapijas sākumā un tās laikā, iespējams, būs jāmaina levodopas deva. Ārsts Jums ieteiks, ko darīt.

Kā zāles lietot:

Norijiet Tasmar, uzdzerot vienu glāzi ūdens.

Nelauziet vai nesasmalciniet tabletes.

Tasmar pirmā tablete jālieto no rīta vienlaikus ar citām Jūsu parkinsonisma zālēm „levodopa”.

Nākamās Tasmar devas jālieto pēc 6 un 12 stundām.

Dienas daļa	Deva	Piezīme
Rīts	1 Tasmar apvalkotā tablete	Vienlaikus ar levodopas pirmo reizes devu
Pusdienlaiks	1 Tasmar apvalkotā tablete	
Vakars	1 Tasmar apvalkotā tablete	

Ja esat lietojis Tasmar vairāk nekā noteikts

Nekavējoties vērsieties pie sava ārsta, farmaceita vai dodieties uz slimnīcu, jo Jums varētu būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība. Ja cita persona nejauši ir lietojusi Jūsu zāles, tad nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, jo viņam/viņai varētu būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Pārdozēšanas simptomi var būt slikta dūša, vemšana, reibonis un apgrūtināta elpošana.

Ja esat aizmirsis lietot Tasmar

Lietojiet zāles, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet tās lietot noteiktajos laikos. Tomēr devu jāturpina lietot kā iepriekš, nekompensējot aizmirsto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat aizmirsis vairākas devas, lūdzu informējiert savu ārstu un sekojiert dotajām norādēm.

Ja Jūs pārtraucat lietot Tasmar

Nesamaziniet zāļu devu un nepārtrauciet lietošanu, kamēr Jums to nav teicis ārsts. Vienmēr ievērojiet Jūsu ārsta norādījumus par Tasmar terapijas ilgumu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Tasmar var izraisīt blakusparādības kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamo blakusparādību sastopamības biežums ir definēts, izmantojot šādus apzīmējumus:

Ļoti bieži	rodas vairāk nekā 1 lietotājam no 10
Bieži	rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 100
Retāk	rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 1000
Reti	rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 10000
Ļoti reti	rodas mazāk nekā 1 lietotājam no 10000
Nav zināms	biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Informējiet savu ārstu vai farmaceitu pēc iespējas ātrāk:

- ja Tasmar terapijas laikā Jūs **jūtaties slikti**,
- ja Jūs novērojat tāds simptomus kā pastāvīgi **slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, ēstgribas zudums, nespēks, drudzis, tumša urīna krāsa vai dzelte**, kas var būt smaga hepatīta (aknu iekaisuma) pazīme,
- ja ievērojat, ka **urīns palicis tumšs**, jo tas var liecināt par muskuļu vai aknu bojājumu. Jebkura cita urīna dzeltenā krāsa parasti ir nekaitīga.
- ja Jums parādās **pastāvīga vai smaga caureja**.

Tasmar terapijas sākumā un tās laikā levodopa var izraisīt patvaļīgas kustības un sliktu dūšu. Tādēļ, ja Jūs jūtaties slikti, ziņojiet par to savam ārstam, jo, iespējams, Jums ir jāmaina levodopas deva.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži:

- patvaļīgas kustības (diskinēzija)
- slikta dūša, ēstgribas trūkums, caureja
- galvassāpes, reibonis
- miega traucējumi, miegainība
- reibonis, pieceloties stāvus (ortostatiskas sūdzības)
- apjukums un halucinācijas
- traucējumi ar patvaļīgām muskuļu spazmām vai neapzinātas kustības (distonija)
- pārmērīga sapņošana

Bieži:

- sāpes krūtīs
- aizcietējums, dispepsija, sāpes kuņģī, vemšana, sausa mute
- ģībonis
- pastiprināta svīšana
- gripai līdzīgi simptomi
- samazinātas brīvās un patvaļīgās kustības (hipokinēzija)
- augšējo elpceļu infekcija
- specifisku aknu enzīmu rādītāju palielināšanās,
- urīna krāsas zudums

Retāk:

- aknu bojājums, retos gadījumos ar letālu iznākumu

Reti:

- smagi simptomi, kā muskuļu stīvums, drudzis vai psihisks apjukums (neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms), ja tiek pēkšņi samazinātas pretparkinsonisma līdzekļu devas vai pārtraukta terapija
- impulsu kontroles traucējumi (nespēja pretoties impulsīvai rīcībai, kas varētu būt kaitējoša)
Tas var ietvert:
 - o Spēcīgu tieksmi pārmērīgi nodoties azartspēlēm, neskatoties uz nopietnām sekām personīgi vai ģimenei.
 - o Pastiprināta vai paaugstināta seksuāla interese un uzvedība, kas sagādā nopietnas bažas jums vai citiem, piemēram, paaugstināta seksuālā dziņa.
 - o Nekontrolējama pārmērīga iepirkšanās vai naudas tērēšana.
 - o Pārēšanās (liela ēdiena daudzuma apēšana īsā laika periodā) vai kompulsīva ēšana (ēst vairāk ēdiena nekā normāli un vairāk nekā nepieciešams izsalkuma apmierināšanai).

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kādi no uzvedības traucējumiem, ārsts izlems, kā kontrolēt un mazināt simptomus.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tasmar

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Tasmar pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot Tasmar, ja ievērojat, ka tabletes ir bojātas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija**Ko Tasmar satur**

- Aktīvā viela ir tolkapons (katra apvalkotā tablete satur 200 mg tolkapona).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: kalcija hidroģēnfosfāts, mikrokristāliskā celuloze, povidons K30, nātrija cietes glikolāts, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “Tasmar satur laktozi un nātriju”), talks, magnija stearāts.
Apvalks: hidroksipropilmetilceluloze, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), etilceluloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, nātrija laurilsulfāts.

Tasmar ārējais izskats un iepakojums

Tasmar ir apelsīnu dzeltena līdz dzeltenī brūna, ovāla apvalkota tablete. Vienā pusē ir iespiesti uzraksti “TASMAR” un “200”. Tasmar tiek piegādāts kā apvalkotās tabletes, kas satur 200 mg tolkapona. Tās ir pieejamas blisteros pa 30 vai 60 tabletēm un stikla pudelītēs pa 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viartis UAB
Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100
Belgique/Belgien

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 010 0002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
1 bis place de la Défense
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatis Italia
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 67616137

Portugal

Viatis Healthcare, 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.