

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tasmar 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg tolkapónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 7,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Bledá až svetložltá, hexagonálna, bikonvexná filmom obalená tableta. Na jednej strane sú vyryté nápisy „TASMAR“ a „100“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tasmar je indikovaný v kombinácii s levodopou/benserazidom alebo levodopou/karbidopou na použitie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou a motorickými fluktuáciami, ktorí reagujú na liečbu levodopy a ktorí nereagujú na iné inhibítory katechol-O-metyltransferázy (COMT) lebo ich netolerujú (pozri časť 5.1). V dôsledku rizika potenciálne fatálneho akútneho poškodenia funkcie pečene sa Tasmar nemá považovať za doplnkovú liečbu prvej línie k liečbe levodopa/benserazidom alebo levodopa/karbidopa (pozri časti 4.4 a 4.8).

Keďže Tasmar sa má používať len v kombinácii s levodopou/benserazidom a levodopou/karbidopou, informácie o predpisovaní liekov obsahujúcich levodopu sú aplikovateľné aj pri ich súbežnom používaní s Tasmarom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Tasmar sa neodporúča používať u detí do veku 18 rokov z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti alebo účinnosti. Nie je náležitá indikácia na použitie u detí a dospievajúcich.

Starší

U starších pacientov sa neodporúča upraviť dávkovanie Tasmaru.

Poškodenie pečene (pozri časť 4.3)

Tasmar je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene alebo so zvýšenými pečeňovými enzýmami.

Poškodenie obličiek (pozri časť 5.2)

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu je 30 ml/min alebo vyšší) sa neodporúča upraviť dávkovanie Tasmaru. Pacienti so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa majú liečiť s opatrnosťou. V týchto skupinách nie sú dostupné žiadne informácie o znášanlivosti tolkapónu (pozri časť 5.2)

Spôsob podávania

Podávanie Tasmaru môžu predpísať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pokročilej Parkinsonovej choroby a ktorí budú na liečbu dozerať.

Tasmar sa podáva perorálne trikrát denne.

Tasmar sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Tablety Tasmaru sú obalené filmom a majú sa prehĺtnúť celé, pretože tolkapón má horkú chuť.

Tasmar sa môže kombinovať so všetkými liekovými formami levodopa/benserazidu a levodopa/karbidopa (pozri tiež časť 4.5).

Prvá denná dávka Tasmaru sa musí užiť spolu s prvou dennou dávkou lieku obsahujúceho levodopu a ďalšie dávky musia byť podané približne o 6 a 12 hodín neskôr. Tasmar sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Tasmaru je 100 mg trikrát denne, vždy ako doplnok k liečbe levodopa/benserazidom alebo levodopa/karbidopa. Dávkovanie sa môže zvýšiť na 200 mg trikrát denne len za výnimočných okolností, keď očakávaný zvýšený klinický účinok preváži zvýšené riziko účinkov na pečeň (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa u pacienta pri dávke 200 mg neprejaví do 3 týždňov od začatia liečby (bez ohľadu na dávku) očakávaný zvýšený účinok, liečba Tasmarom sa má prerušiť. Keďže neexistuje dôkaz ďalšieho účinku pri vyšších dávkach, maximálna terapeutická dávka 200 mg trikrát denne sa nemá prekročiť.

Funkcia pečene sa musí skontrolovať pred začatím liečby Tasmarom a potom každé dva týždne počas prvého roka liečby, každé 4 týždne počas ďalších 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov. Ak sa dávka zvýši na 200 mg trikrát denne, hladina pečeňových enzýmov sa musí skontrolovať pred zvýšením dávky a potom podľa vyššie uvedenej frekvencie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Liečba Tasmarom sa musí ukončiť ak ALT (alanínaminotransferáza) a/alebo AST (aspartátaminotransferáza) prevýši hornú hranicu normálu alebo symptómy alebo znaky predpokladajú zlyhanie pečene (pozri časť 4.4).

Úprava dávkovania levodopy počas liečby Tasmarom

Na začiatku liečby Tasmarom sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky zapríčinené zvýšenými koncentráciami levodopy, pretože Tasmar redukuje rozpad levodopy v tele. Na základe klinických skúšok sa zistilo, že viac ako 70 % pacientov vyžadovalo zníženie dennej dávky levodopy, ak ich denná dávka levodopy bola >600 mg alebo ak pacienti mali pred začatím liečby dyskinézu strednej alebo závažnej intenzity.

Priemerné zníženie dennej dávky levodopy u pacientov vyžadujúcich zníženie dávky bolo asi 30 %. Pri začatí liečby Tasmarom, musia byť všetci pacienti informovaní o symptómoch vyskytujúcich sa pri veľmi vysokej dávke levodopy a o tom, čo treba v takom prípade robiť ak sa objavia.

Úprava dávkovania levodopy po prerušení liečby Tasmarom

Následovné návrhy sa zakladajú na farmakologických úvahách a neboli vyhodnotené v klinických štúdiách. Dávku levodopy netreba znižovať, keď sa liečba Tasmarom preruší z dôvodu vedľajších účinkov zapríčinených príliš veľkou dávkou levodopy. Ak však bola liečba Tasmarom prerušená z iných dôvodov ako je príliš veľká dávka levodopy, dávku levodopy bude možno potrebné zvýšiť na hladiny ekvivalentné alebo vyššie ako pred začiatkom liečby Tasmarom, najmä ak mal pacient veľmi zníženú dávku levodopy pri začiatku liečby Tasmarom. Pacienti musia byť v každom prípade sledovaní a poučení o symptómoch vyskytujúcich sa pri príliš malej dávke levodopy a o tom, čo treba v takom prípade robiť. Úprava dávkovania levodopy je s najväčšou pravdepodobnosťou požadovaná do 1-2 dní po ukončení liečby Tasmarom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na tolkapón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek uvedených v časti 6.1.
- Ochorenie pečene alebo zvýšená hladina pečeňových enzýmov.
- Ťažká dyskinéza.
- Predchádzajúca anamnéza symptomatického komplexu neuroleptického malígneho syndrómu (NMS) a/alebo netraumatická rabdomyolýza.
- Feochromocytóm.
- Liečba neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečbu Tasmarom majú začať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pokročilej Parkinsonovej choroby, aby bolo zabezpečené stanovenie rizika v porovnaní s úžitkom z liečby. Tasmar sa nemá predpísať, kým sa nezvážia riziká takejto liečby pre pacienta.

Ak sa do 3 týždňov od začiatku liečby neprejaví podstatný klinický úžitok, liečba Tasmarom sa má prerušiť.

Poškodenie pečene

Pre zriedkavé, ale potenciálne smrteľné akútne poškodenie pečene sa Tasmar indikuje len u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou odpovedajúcou na levodopu a u pacientov s motorickými fluktuáciami, ktorým chýba odpoveď alebo sú intolerantní na iné COMT inhibítory. Pravidelné sledovanie pečeňových enzýmov nemôže spoľahlivo predpovedať objavenie fulminantnej hepatitídy. Vo všeobecnosti sa však predpokladá, že skorá detekcia poškodenia pečene indukovaná liekmi popri okamžitom vysadení podozrivého lieku zvyšuje pravdepodobnosť zotavenia. Poškodenie pečene sa najčastejšie objavuje medzi 1 mesiacom a 6 mesiacmi po začatí liečby Tasmarom. Neskorší nástup hepatitídy, po liečbe dlhšej ako 18 mesiacov, bol hlásený len výnimočne.

Treba spomenúť, že pacientky môžu mať väčšie riziko poškodenia pečene (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby: Ak testy funkcie pečene nie sú normálne alebo ak sú náznaky poškodenia funkcie pečene, Tasmar sa nesmie predpísať. Ak sa Tasmar predpíše, musí sa pacient informovať o symptómoch, ktoré môžu naznačovať poškodenie funkcie pečene a kontaktovať okamžite lekára.

Počas liečby: Funkcia pečene sa má kontrolovať každé 2 týždne počas prvého roka liečby, každé 4 týždne počas ďalších 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov. Ak sa dávka zvýši na 200 mg trikrát denne, musí sa kontrolovať hladina pečeňových enzýmov pred zvýšením dávky a potom podľa vyššie uvedenej frekvencie. Ak hladina ALT prekročí 1 x ULN alebo ak sa rozvinú symptómy alebo príznaky naznačujúce zlyhanie pečene (pretrvávajúca nevoľnosť, únava, apatia, anorexia, žltacka, tmavý moč, svrbenie, citlivosť v pravom hornom kvadrante), liečba sa musí ihneď prerušiť.

P prerušenie liečby: U pacientov užívajúcich Tasmar, u ktorých sa prejavia známky akútneho poškodenia funkcie pečene a ktorí prestanú liek užívať, sa môže prejaviť zvýšené riziko poškodenia funkcie pečene, ak sa začne Tasmar užívať znova. Teda takíto pacienti nemajú prichádzať do úvahy pre opätovnú liečbu.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa NMS zvyčajne pozoruje po prerušení alebo ukončení dopaminergnej liečby. Preto ak sa vyskytnú symptómy po znížení alebo prerušení liečby Tasmarom, lekár má zvážiť zvýšenie dávky levodopy u pacienta (pozri časť 4.2).

Ojedinelé prípady NMS súviseli s liečbou Tasmarom. Symptómy vyskytujúce sa počas liečby alebo krátko po liečbe Tasmarom majú tendenciu vymiznúť. NMS je charakterizovaný motorickými symptómami (stuhnutosť, myoklónia a tras), zmenami mentálneho stavu (chvenie, zmätenosť, strnulosť a kóma), zvýšenou teplotou, autonómnou dysfunkciou (labilný krvný tlak, tachykardia) a zvýšenými sérovými hladinami kreatínfosfokinázy (CPK), čo môže byť následkom myolýzy. NMS sa má diagnostikovať, iba ak nie sú prítomné všetky vyššie spomenuté príznaky.

Pred začatím liečby: Na zníženie rizika NMS sa pacientom s ťažkou formou dyskínezy alebo predchádzajúcim NMS vrátane rabdomyolýzy a hypertermie Tasmar nemá predpisovať (pozri časť 4.3). U pacientov užívajúcich viaceré lieky s účinkom na rôzne dráhy centrálného nervového systému (CNS) (napríklad antidepresíva, neuroleptiká, anticholinérgné lieky) sa môže vyskytnúť vyššie riziko rozvoja NMS.

Poruchy kontroly impulzov

Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní z dôvodu vývoja porúch kontroly impulzov. Pacienti a opatrovatelia majú byť upovedomení, že u pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo inou dopamínovou liečbou, ako je Tasmar v spojení s levodopou sa môžu vyskytnúť behaviorálne symptómy porúch kontroly impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, chorobné mňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie a chorobné jedenie. Ak sa vyvinú takéto symptómy odporúča sa kontrola liečby.

Dyskíneza, nevoľnosť a ďalšie nežiaduce reakcie spojené s užívaním levodopy

U pacientov sa môže v súvislosti s užívaním levodopy prejavovať nárast nežiaducich reakcií. Zníženie dávky levodopy (pozri časť 4.2) môže často zmierniť tieto nežiaduce reakcie.

Hnačka

Na základe klinických skúšaní sa zistilo, že u 16% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 18% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne sa objavila hnačka v porovnaní s 8% pacientov, ktorí dostávali placebo. Hnačka spojená s užívaním Tasmaru sa zvyčajne začala 2 až 4 mesiace po začatí liečby. Hnačka viedla u 5% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 6% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne k zastaveniu liečby v porovnaní s 1% pacientov, ktorí dostávali placebo.

Interakcia s benserazidom

Následkom interakcie medzi vysokou dávkou benserazidu a tolkapónu (má za následok zvýšené hladiny benserazidu) si má lekár – kým sa nezíska viac skúseností, všimnúť nežiaduce reakcie v súvislosti s dávkou (pozri časť 4.5).

Inhibítory MAO-A

Tasmar sa nemá podávať spolu s neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (napr. fenelzín a tranlycypromín). Kombinácia s inhibítormi MAO-A a MAO-B je ekvivalentná s neselektívnym MAO inhibíciou, pretože sa nemusia byť obaja podávané spoločne s Tasmarom a liekmi s levodopou (pozri tiež časť 4.5). Použitie selektívnych MAO-B inhibítorov nemusí byť vyššie ako odporúčené dávky (napr. selegilín 10 mg/deň) keď sú spoločne podávané s Tasmarom.

Warfarín

Keďže klinické informácie týkajúce sa kombinácie warfarínu a tolkapónu sú obmedzené, majú sa sledovať parametre koagulácie, keď sa tieto lieky podávajú spoločne.

Špeciálne skupiny

Pacienti s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) musia byť liečení s opatrnosťou. V tejto populácii nie sú dostupné informácie o tolerancii tolkapónu (pozri časť 5.2).

Tasmar obsahuje laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tasmar, ako inhibítor COMT je známy tým, že zvyšuje biologickú dostupnosť spoločne s podávanou levodopou. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergným nežiaducim

reakciám, pozorovaných po liečbe s inhibítormi COMT. Najčastejšie sú zvýšená dyskinézia, nauzea, vracanie, bolesť brucha, synkopa, ortostatické ťažkosti, zápcha, poruchy spánku, ospalosť, halucinácie.

Levodopa sa spája s nespavosťou a epizódami náhleho nástupu spánku. Veľmi zriedkavo bol popísaný náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch uvedomenia si alebo bez známk upozornenia. Počas liečby levodopou sa pacienti musia o tomto informovať a poradiť im cvičenia počas vedenia vozidiel alebo pri obsluhovaní strojov. Pacienti, ktorí trpia ospalosťou a/alebo epizódami náhleho spánku sa musia vyhnúť vedenie vozidiel alebo obsluhovaniu strojov (pozri časť 4.7). Navyše sa má uvažovať o znížení dávky levodopy alebo o ukončení liečby.

Katecholamíny a ďalšie lieky metabolizované katechol-O-metyltransferázou (COMT)

Tolkapón môže mať vplyv na farmakokinetiku liekov metabolizovaných pomocou COMT. Na farmakokinetiku substrátu COMT karbidopa sa nepozorovali žiadne účinky. Pozorovala sa interakcia s benserazidom, ktorá môže viesť k zvýšeným hladinám benserazidu a jeho aktívneho metabolitu. Rozsah tohto účinku bol závislý od dávky benserazidu. Plazmatické koncentrácie benserazidu pozorované po podaní tolkapónu a benserazidu-25 mg/levodopy boli stále v rozsahu hodnôt pozorovaných pri podávaní samotnej levodopy/benserazidu. Na druhej strane po podaní tolkapónu a benserazidu-50 mg/levodopy plazmatické koncentrácie benserazidu by mohli byť vyššie ako hladiny, ktoré sa zvyčajne pozorujú pri podávaní samotného levodopa/benserazidu. Účinok tolkapónu na farmakokinetiku ďalších liekov metabolizovaných pomocou COMT, napríklad α -metyldopa, dobutamínu, apomorfínu, adrenalínu a izoprenalínu nebol vyhodnotený. Lekár, ktorý liek predpisuje, si má všimnúť nežiaduce reakcie spôsobené podľa očakávania zvýšenými plazmatickými hladinami týchto liekov, keď sa kombinujú s Tasmarom.

Účinok tolkapónu na metabolizmus iných liekov

Tolkapón vzhľadom na afinitu k cytochrómu CYP2C9 in vitro môže interferovať s liekmi, ktorých klírens je závislý od tejto metabolickej cesty, napríklad s tolbutamínom a warfarínom. V jednej štúdii o interakciách tolkapón nezmenil farmakokinetiku tolbutamínu. Preto sa klinicky významné interakcie zahŕňajúce cytochróm CYP2C9 zdajú nepravdepodobné.

Keďže klinické informácie týkajúce sa kombinácie warfarínu a tolkapónu sú obmedzené, majú sa sledovať parametre koagulácie, keď sa tieto lieky podávajú spoločne.

Lieky, ktoré zvyšujú hladinu katecholamínov

Keďže tolkapón interferuje s metabolizmom katecholamínov, interakcie s ďalšími liekmi, ktoré ovplyvňujú hladiny katecholamínov, sú teoreticky možné.

Keď sa Tasmar podával spolu s levodopa/karbidopa a desipramínom, v krvnom tlaku, v pulzovej frekvencii ani v plazmatických koncentráciách desipramidu nenastala významná zmena. Frekvencia nežiaducich reakcií sa celkovo slabo zvýšila. Tieto nežiaduce účinky boli predvídateľné na základe známych nežiaducich reakcií na každý z týchto troch liekov jednotlivo. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa silné inhibítory absorpcie noradrenalínu, napríklad desipramín, maprotilín alebo venlafaxín podávajú pacientom s Parkinsonovou chorobou, ktorí sú liečení Tasmarom a liekmi obsahujúcimi levodopu.

V klinických štúdiách pacienti užívajúcí Tasmar/levodopa pozorovali podobné nežiaduce reakcie, bez ohľadu na to, či súčasne dostávali alebo nedostávali selegilín (a MAO-B-inhibítor).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tolkapónu u gravidných žien. Tasmar sa má použiť počas gravidity len ak potenciálny prínos preváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie tolkapónu do materského mlieka.

Bezpečnosť tolkapónu u dojčiat nie je známa; preto ženy, ktoré sú liečené Tasmarom nemajú dojčiť.

Fertilita

Po podaní tolkapónu potkanom a králikom sa pozorovala embryofetálna toxicita (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Neexistuje žiaden dôkaz na základe klinických štúdií, že Tasmar má nežiaduci vplyv na pacientovu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacientov treba informovať, že ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť narušená symptómami Parkinsonovej choroby.

Tasmar, ako inhibítor COMT je známy tým, že zvyšuje biologickú dostupnosť spoločne s podávanou levodopou. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergným vedľajším účinkom, pozorovaných po liečbe s inhibítormi COMT. Pacienti liečení levodopou a s prítomnosťou ospalivosti a/alebo epizód náhleho spánku sa musia informovať aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo vykonávaniu aktivít, kde poškodenie bdlosti môže viesť k vážnemu poraneniu alebo smrti (napr. obsluha strojov) pokiaľ nie sú rekurentné epizódy a ospalosť odstránené (pozri tiež časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami spojenými s užívaním Tasmaru, ktoré boli frekventovanejšie ako v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo, sú uvedené v tabuľke nižšie. Tasmar ako COMT inhibítor je však známy, že zvyšuje biologickú dostupnosť spolupodávanej levodopy. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergickým vedľajším účinkom, ktoré boli pozorované po liečbe COMT inhibítormi. Najbežnejšie z nich sú dyskinéza, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, mdloby, ťažkosti s vylučovaním, poruchy spánku, ospalosť, halucinácie.

Jedinou nežiaducou reakciou v klinických štúdiách, ktorá viedla obvykle k prerušeniu liečby Tasmarom, bola hnačka (pozri časť 4.4).

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Skúsenosti s Tasmarom získané na základe paralelných randomizovaných štúdií s použitím placebo ako kontroly u pacientov s Parkinsonovou chorobou sú uvedené v nasledujúcej tabuľke, ktorá udáva nežiaduce účinky s potenciálnym vzťahom k užívaniu Tasmaru.

Súhrn možných nežiaducich reakcií spojených s Tasmarom, s približnou mierou incidencie v III. fáze placebo kontrolovaných štúdií:

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie horných dýchacích ciest
Psychické poruchy	Veľmi časté	Poruchy spánku
		Nadmerné snívanie
		Ospalosť

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie horných dýchacích ciest
		Zmätenosť
		Halucinácie
	Zriedkavé	Poruchy kontroly impulzov* (Zvýšené libido, hypersexualita, patologické hráčstvo, chorobné mňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie, chorobné prejedanie sa (pozri časť 4.4)).
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dyskinéza
		Dystónia
		Bolesti hlavy
		Závrat
		Somnolencia
		Ortostatické ťažkosti
	Veľmi zriedkavé	Symptómy komplexu neuroleptického malígneho syndrómu (pozri časť 4.4)
	Časté	Hypokinéza
		Synkopa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea
		Diarea
	Časté	Vracanie
		Zápcha
		Suchosť v ústach
		Brušné bolesti
		Poruchy trávenia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Anorexia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Zvýšené potenie
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Zafarbenie moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesti v hrudníku
		Ochorenie podobné chrípke
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Poškodenie pečene, v zriedkavých prípadoch so smrteľným následkom* (pozri časť 4.4)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT)

** Nežiaduce účinky, pre ktoré nemožno určiť frekvenciu z klinických štúdií (t.j. tam, kde sa špecifická nežiaduca reakcia nepozorovala v klinických štúdiách, no hlásila sa po uvedení lieku na trh) sú označené hviezdíčkou (*) a kategórie frekvencií sa vypočítali pomocou EU smerníc.*

Zvýšenie alanínaminotransferázy

U 1% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 3% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne sa pozorovalo viac ako trojnásobné zvýšenie hornej hranice normálu (ULN) alanínaminotransferázy (ALT). Toto zvýšenie bolo približne dvakrát pravdepodobnejšie u žien. Nárast sa zvyčajne objavil po 6 až 12 týždňoch od začiatku liečby a nebol spojený so žiadnymi klinickými príznakmi alebo symptómami. Asi v polovici prípadov sa hladiny transamináz spontánne vrátili

k východiskovým hodnotám, zatiaľ čo pacienti pokračovali v liečbe Tasmarom. U ostatných sa po prerušení liečby hladiny transamináz vrátili k hodnotám pred liečbou.

Poškodenie pečene

Počas užívania lieku sa vyskytli zriedkavé prípady ťažkého poškodenia buniek pečene s následkom smrti (pozri časť 4.4).

Symptómy komplexu neuroleptického malígneho syndrómu

Ojedinelé prípady pacientov so symptómami pripomínajúcimi symptomatický komplex neuroleptického malígneho syndrómu (pozri časť 4.4) sa pozorovali po znížení dávky Tasmaru alebo po prerušení liečby a po opätovnej liečbe Tasmarom, čo bolo sprevádzané významným znížením dávky ďalších súčasne podávaných dopaminergných liekov. Okrem sekundárnej NMS alebo ťažkej dyskinézy sa vyskytla rabdomyolýza.

Zmena farby moču

Tolkapón a jeho metabolity sú žlté a môžu spôsobiť neškodné zintenzívnenie farby pacientovho moču.

Poruchy kontroly impulzov

U pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo inou dopamínovou liečbou, ako je Tasmar v spojení s levodopou sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, chorobné mňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie a chorobné prejedanie sa (pozri časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Boli popísané prípady náhodného alebo zámerného predávkovania tabletami tolkapónu. Klinické okolnosti v týchto prípadoch však boli tak rozmanité, že sa nemôže urobiť celkový záver z týchto prípadov.

V týždňovej štúdii bola najvyššia dávka tolkapónu 800 mg trikrát denne podávaná zdravým starším dobrovoľníkom súčasne s levodopou alebo bez levodopy. Maximálne plazmatické koncentrácie tolkapónu pri tejto dávke boli priemerne 30 µg/ml (v porovnaní s 3 a 6 µg/ml pri dávke tolkapónu 100 mg trikrát denne a 200 mg trikrát denne). Pozorovala sa nevoľnosť, vracanie a závraty, najmä v kombinácii s levodopou.

Liečba predávkovania

Odporúča sa hospitalizácia. Je indikovaná všeobecná podporná liečba. Vzhľadom na fyzikálnochemické vlastnosti tejto zlúčeniny nie je hemodialýza pravdepodobne potrebná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, iné dopaminergické liečivá, ATC kód: N04BX01

Mechanizmus účinku

Tolkapón je perorálne aktívny, selektívny a reverzibilný inhibitor katechol-O-metyltransferázy (COMT). Súčasné podávanie s levodopou a inhibítorom dekarboxylázy aromatických aminokyselín (AADC-I) vedie k stabilnejším plazmatickým hladinám levodopy redukciou metabolizmu levodopy na 3-metoxi-4-hydroxy-L-fenylalanín (3-OMD).

U pacientov s Parkinsonovou chorobou sú vysoké hladiny plazmatického 3-OMD spojené so slabou odpoveďou na levodopu. Tolkapón značne znižuje tvorbu 3-OMD.

Farmakodynamické účinky

Štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov ukázali, že tolkapón po perorálnom podaní reverzibilne inhibuje aktivitu COMT v ľudských erytrocytoch. Táto inhibícia je úzko spätá s plazmatickou koncentráciou tolkapónu. Pri dávke 200 mg tolkapónu je maximálna inhibícia aktivity COMT v erytrocytoch priemerne vyššia ako 80 %. Pri dávke Tasmaru 200 mg trikrát denne je inhibícia COMT v erytrocytoch 30 až 45 %, bez rozvinutia tolerancie.

Prechodné zvýšenie nad hladiny aktivity COMT v erytrocytoch pred liečbou bolo pozorované po ukončení liečby tolkapónom. Štúdia vykonaná u pacientov s Parkinsonovou chorobou však potvrdila, že po prerušení liečby nenastala žiadna významná zmena vo farmakokinetike levodopy ani v odpovedi pacientov na levodopu v porovnaní s hladinami pred liečbou.

Keď sa Tasmar podáva spolu s levodopou, zvyšuje sa relatívna biologická dostupnosť (AUC) levodopy približne dvojnásobne. To je zapríčinené poklesom klírensu L-dopa, čo má za následok predĺženie polčasu terminálnej eliminácie ($t_{1/2}$) levodopy. To vo všeobecnosti nemalo vplyv na priemernú maximálnu plazmatickú koncentráciu levodopy (C_{max}) ani na čas výskytu (t_{max}). Začiatok tohto účinku sa pozoruje po prvom podaní lieku. Štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s Parkinsonovou chorobou potvrdili, že maximálny účinok sa pozoruje pri dávke 100 - 200 mg tolkapónu. Plazmatické hladiny 3-OMD značne klesali v závislosti od dávky tolkapónu, keď sa podával spolu s levodopou/AADC-1 (inhibitor dekarboxylázy aromatických aminokyselín) (benserazid alebo karbidopa).

Účinok tolkapónu na farmakokinetiku levodopy je podobný pri všetkých liekových formách levodopa/benserazid a levodopa/karbidopa. Je závislý od dávky levodopy, od pomeru levodopy/AADC-I (benserazid alebo karbidopa) a od použitia liekových foriem s nepretržitým uvoľňovaním.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dvojito zaslepené kontrolované štúdie s placebom ukázali významné zníženie času bez účinku približne o 20 - 30 % a podobný nárast času s účinkom, čo bolo sprevádzané redukciami závažnosti symptómov u fluktuujúcich pacientov užívajúcich Tasmar. Celkové vyhodnotenie účinnosti podľa skúšajúcich tiež dokázalo významné zlepšenie.

Dvojito zaslepená štúdia porovnávala Tasmar s entakaponom u pacientov s Parkinsonovou chorobou, u ktorých bol počas jedného dňa najmenej trojhodinový čas bez účinku, zatiaľ čo dostávali optimalizovanú liečbu levodopou. Primárnym výsledkom bol pomer pacientov s jedn hodinovým alebo viachodinovým časom účinku (pozri tabuľku 1).

Tab. 1: Primárny a sekundárny koncový ukazovateľ a následná analýza dvojito zaslepenej štúdie

	Entakapon N = 75	Tolkapón N = 75	p-hodnota	95 % IS
Primárny koncový ukazovateľ Počet (pomer) $\geq$ jedn hodinovou odpoveďou	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	-5,2; 26,6
Sekundárny koncový ukazovateľ Počet (pomer) so stredným alebo značným zlepšením	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Počet (pomer) u oboch zlepšení pri primárnom a sekundárnom koncovom ukazovateli	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tolkapónu je v terapeutickom rozsahu lineárna a nezávisí od súčasného podávania levodopy/AADC-1 (benserazid alebo karbidopa).

Absorpcia

Tolkapón sa rýchlo absorbuje, pričom t_{max} je približne 2 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť pri perorálnom podávaní je okolo 65 %. Tolkapón sa pri dávkovaní 100 mg trikrát denne alebo 200 mg trikrát denne neakumuluje. Pri takomto dávkovaní je C_{max} približne 3 a 6 µg/ml. Jedlo spomaľuje a znižuje absorpciu tolkapónu, avšak relatívna biologická dostupnosť dávky tolkapónu prijatého s jedlom je stále 80 až 90 %.

Distribúcia

Distribúčný objem (V_{ss}) tolkapónu je malý (9 l). Tolkapón sa nedistribuuje vo veľkom rozsahu do tkanív, pretože sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99,9 %). Pokusy *in vitro* dokázali, že tolkapón sa viaže zvlášť na sérový albumín.

Biotransformácia/Eliminácia

Tolkapón je takmer úplne metabolizovaný pred vylúčením. V moči sa zistilo nezmenené len veľmi malé množstvo (0,5% dávky). Hlavnou metabolickou dráhou tolkapónu je konjugácia s inaktívnym glukuronidom. Okrem toho táto zlúčenina je metylovaná pomocou COMT na 3-O-metyl-tolkapón a metabolizovaná pomocou cytochrómov P450 3A4 a P450 2A6 na primárny alkohol (hydroxylácia metylovej skupiny), ktorý je potom oxidovaný na kyselinu karboxylovú. Redukcia na predpokladaný amín ako aj následná N-acetylácia sa vyskytuje v malom rozsahu. Po perorálnom podaní sa 60 % látky spojenej s liekom vylúči močom a 40 % stolicou.

Tolkapón je liek s nízkym pomerom extrakcie (pomer extrakcie = 0,15), so stredným systémovým klírensom približne 7 l/h, $t_{1/2}$ tolkapónu je približne 2 hodiny.

Poškodenie pečene

Pre riziko poškodenia pečene, ktoré sa pozorovalo po uvedení lieku na trh, je Tasmar kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene alebo so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov. Jedna štúdia vykonaná u pacientov s poškodením pečene dokázala, že stredne závažné necirhotické ochorenie pečene nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tolkapónu. Avšak u pacientov so stredne závažným cirhotickým ochorením pečene bol klírens neviazaného tolkapónu znížený takmer o 50 %. Toto zníženie môže viesť k dvojnásobnému zvýšeniu priemernej koncentrácie neviazaného lieku.

Poškodenie obličiek

Farmakokinetika tolkapónu nebola skúmaná u pacientov s poškodením obličiek. Avšak bol skúmaný vzťah funkcie obličiek a farmakokinetiky tolkapónu s využitím farmakokinetiky populácií počas klinických štúdií. Údaje od viac ako 400 pacientov potvrdili, že nad širokým rozsahom hodnôt klírensu kreatinínu (30 – 130 ml/min) farmakokinetika tolkapónu nebola ovplyvnená funkciou obličiek. To sa dá vysvetliť skutočnosťou, že do moču sa vylúči len zanedbateľné množstvo nezmeneného tolkapónu a hlavný metabolit tolkapón-glukuronid sa vylúči do moču a žlče (stolica).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenéza, mutagenéza

Na základe 24-mesačnej štúdie karcinogenicity sa dokázalo, že u 3 % a 5 % potkanov rozdelených do skupín so strednou a vysokou dávkou sa vyskytli obličkové epiteliálne nádory (adenómy alebo karcinómy). V štúdii karcinogenicity sa nenašiel v skupine s nízkou dávkou žiadny náznak renálnej

toxicity. V štúdiu karcinogenicity sa zistil zvýšený výskyt uterinných adenokarcinómov v skupine potkanov s vysokou dávkou lieku. V štúdiu karcinogenicity na myšiach alebo psoch sa nezískali žiadne renálne nálezy.

Mutagenéza

Na základe úplnej série štúdií o mutagenicite sa dokázalo, že tolkapón nie je genotoxický.

Reprodukčná toxicita

Dokázalo sa, že keď sa tolkapón podáva samotný, nemá teratogénne účinky ani žiadne účinky na plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý)

Mikrokryštalická celulóza

Povidón K30

Sodná soľ karboxymetylškrobu

Monohydrát laktózy

Mastenec

Magnéziumstearát

Film tablety

Hydroxypropylmetylcelulóza

Mastenec

Žltý oxid železitý (E172)

Etylcelulóza

Oxid titaničitý (E171)

Triacetín

Nátriumlaurylsulfát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC blistre (balenie obsahuje 30 alebo 60 filmom obalených tabliet).

Sklenené fľaše jantárovej farby bez vysúšadla (balenie obsahuje 30, 60, 100 alebo 200 filmom obalených tabliet).

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. augusta 1997
Dátum predĺženia registrácie: 31. augusta 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Tasmar 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg tolkapónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oranžovo žltá až hnede žltá, hexagonálna, bikonvexná filmom obalená tableta. Na jednej strane sú vyryté nápisy „TASMAR“ a „200“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tasmar je indikovaný v kombinácii s levodopou/benserazidom alebo levodopou/karbidopa na použitie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou a motorickými fluktuáciami, ktorí reagujú na liečbu levodopy a ktorí nereagujú na iné inhibítory katechol-O-metyltransferázy (COMT) alebo ich netolerujú (pozri časť 5.1). V dôsledku rizika potenciálne fatálneho akútneho poškodenia funkcie pečene sa Tasmar nemá považovať za doplnkovú liečbu prvej línie k liečbe levodopa/benserazidom alebo levodopa/karbidopa (pozri časti 4.4 a 4.8).

Keďže Tasmar sa má používať len v kombinácii s levodopou/benserazidom a levodopou/karbidopou, informácie o predpisovaní liekov obsahujúcich levodopu sú aplikovateľné aj pri ich súbežnom používaní s Tasmarom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pediatrická populácia Tasmar sa neodporúča používať u detí do veku 18 rokov z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti alebo účinnosti. Nie je náležitá indikácia na použitie u detí a dospievajúcich.

Starší

U starších pacientov sa neodporúča upraviť dávkovanie Tasmaru.

Poškodenie pečene (pozri časť 4.3)

Tasmar je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene alebo so zvýšenými pečeňovými enzýmami.

Poškodenie obličiek (pozri časť 5.2)

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu je 30 ml/min alebo vyšší) sa neodporúča upraviť dávkovanie Tasmaru. Pacienti so závažným poškodením obličiek

(klírens kreatinínu <30 ml/min) sa majú liečiť s opatrnosťou. V týchto skupinách nie sú dostupné žiadne informácie o znášanlivosti tolkapónu (pozri časť 5.2)

Spôsob podávania

Podávanie Tasmaru môžu predpísať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pokročilej Parkinsonovej choroby a ktorí budú na liečbu dozerať.

Tasmar sa podáva perorálne trikrát denne.

Tasmar sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Tablety Tasmaru sú obalené filmom a majú sa prehltnúť celé, pretože tolkapón má horkú chuť.

Tasmar sa môže kombinovať so všetkými liekovými formami levodopa/benserazidu a levodopa/karbidopa (pozri tiež časť 4.5).

Prvá denná dávka Tasmaru sa musí užiť spolu s prvou dennou dávkou lieku obsahujúceho levodopu a ďalšie dávky musia byť podané približne o 6 a 12 hodín neskôr. Tasmar sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Odporučená dávka Tasmaru je 100 mg trikrát denne, vždy ako doplnok k liečbe levodopa/benserazidom alebo levodopa/karbidopa. Dávkovanie sa môže zvýšiť na 200 mg trikrát denne len za výnimočných okolností, keď očakávaný zvýšený klinický účinok preváži zvýšené riziko účinkov na pečeň (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa u pacienta pri dávke 200 mg neprejaví do 3 týždňov od začatia liečby (bez ohľadu na dávku) očakávaný zvýšený účinok, liečba Tasmarom sa má prerušiť. Keďže neexistuje dôkaz ďalšieho účinku pri vyšších dávkach, maximálna terapeutická dávka 200 mg trikrát denne sa nemá prekročiť.

Funkcia pečene sa musí skontrolovať pred začatím liečby Tasmarom a potom každé dva týždne počas prvého roka liečby, každé 4 týždne počas ďalších 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov. Ak sa dávka zvýši na 200 mg trikrát denne, hladina pečeňových enzýmov sa musí skontrolovať pred zvýšením dávky a potom podľa vyššie uvedenej frekvencie. (pozri časti 4.4 a 4.8).

Liečba Tasmarom sa musí ukončiť ak ALT (alanínaminotransferáza) a/alebo AST (aspartátaminotransferáza) prevýši hornú hranicu normálu alebo symptómy alebo znaky predpokladajú zlyhanie pečene (pozri časť 4.4).

Úprava dávkovania levodopy počas liečby Tasmarom

Na začiatku liečby Tasmarom sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky zapríčinené zvýšenými koncentraciami levodopy, pretože Tasmar redukuje rozpad levodopy v tele. Na základe klinických skúšok sa zistilo, že viac ako 70% pacientov si vyžadovalo zníženie dennej dávky levodopy, ak ich denná dávka levodopy bola >600 mg alebo ak pacienti mali pred začatím liečby dyskinézu strednej alebo závažnej intenzity.

Priemerné zníženie dennej dávky levodopy u pacientov vyžadujúcich si zníženie dávky bolo asi 30%. Pri začatí liečby Tasmarom, musia byť všetci pacienti informovaní o symptómoch vyskytujúcich sa pri veľmi vysokej dávke levodopy a o tom, čo treba v takom prípade robiť ak sa objavia.

Úprava dávkovania levodopy, keď sa preruší liečba Tasmarom

Nasledovné návrhy sa zakladajú na farmakologických úvahách a neboli vyhodnotené v klinických štúdiách. Dávku levodopy netreba znižovať, keď sa liečba Tasmarom preruší z dôvodu vedľajších účinkov zapríčinených príliš veľkou dávkou levodopy. Ak však bola liečba Tasmarom prerušená z iných dôvodov ako je príliš veľká dávka levodopy, dávku levodopy bude možno potrebné zvýšiť na hladiny ekvivalentné alebo vyššie ako pred začiatkom liečby Tasmarom, najmä ak mal pacient veľmi zníženú dávku levodopy pri začiatku liečby Tasmarom. Pacienti musia byť v každom prípade sledovaní a poučení o symptómoch vyskytujúcich sa pri príliš malej dávke levodopy a o tom, čo treba v takom prípade robiť. Úprava dávkovania levodopy je s najväčšou pravdepodobnosťou požadovaná do 1-2 dní po ukončení liečby Tasmarom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na tolkapón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek uvedených v časti 6.1.
- Ochorenie pečene alebo zvýšená hladina pečeňových enzýmov.
- Ťažká dyskinéza.
- Predchádzajúca anamnéza symptomatického komplexu neuroleptického malígneho syndrómu (NMS) a/alebo netraumatická rabdomyolýza.
- Feochromocytóm.
- Liečba neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečbu Tasmarom majú začať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pokročilej Parkinsonovej choroby, aby bolo zabezpečené stanovenie rizika v porovnaní s úžitkom z liečby. Tasmar sa nemá predpísať, kým sa nezhodujú riziká takejto liečby pre pacienta.

Ak sa do 3 týždňov od začiatku liečby neprejaví podstatný klinický úžitok, liečba Tasmarom sa má prerušiť.

Poškodenie pečene

Pre zriedkavé, ale potenciálne smrteľné akútne poškodenie pečene sa Tasmar indikuje len u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou odpovedajúcou na levodopu a u pacientov s motorickými fluktuáciami, ktorým chýba odpoveď alebo sú intolerantní na iné COMT inhibítory. Pravidelné sledovanie pečeňových enzýmov nemôže spoľahlivo predpovedať objavenie fulminantnej hepatitídy. Vo všeobecnosti sa však predpokladá, že skorá detekcia poškodenia pečene indukovaná liekmi popri okamžitom vysadení podozrivého lieku zvyšuje pravdepodobnosť zotavenia. Poškodenie pečene sa najčastejšie objavuje medzi 1 mesiacom a 6 mesiacmi po začatí liečby Tasmarom. Neskorší nástup hepatitídy, po liečbe dlhšej ako 18 mesiacov, bol hlásený len výnimočne.

Treba spomenúť, že pacientky môžu mať väčšie riziko poškodenia pečene (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby: Ak testy funkcie pečene nie sú normálne alebo ak sú náznaky poškodenia funkcie pečene, Tasmar sa nesmie predpísať. Ak sa Tasmar predpíše, musí sa pacient informovať o symptómoch, ktoré môžu naznačovať poškodenie funkcie pečene a kontaktovať okamžite lekára.

Počas liečby: Funkcia pečene sa má kontrolovať každé 2 týždne počas prvého roka liečby, každé 4 týždne počas ďalších 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov. Ak sa dávka zvýši na 200 mg trikrát denne, musí sa kontrolovať hladina pečeňových enzýmov pred zvýšením dávky a potom podľa vyššie uvedenej frekvencie. Ak hladina ALT prekročí 1 x ULN alebo ak sa rozvinú symptómy alebo príznaky naznačujúce zlyhanie pečene (pretrvávajúca nevoľnosť, únava, apatia, anorexia, žltacka, tmavý moč, svrbenie, citlivosť v pravom hornom kvadrante), liečba sa musí ihneď prerušiť.

P prerušenie liečby: U pacientov užívajúcich Tasmar, u ktorých sa prejavia známky akútneho poškodenia funkcie pečene a ktorí prestanú liek užívať, sa môže prejaviť zvýšené riziko poškodenia funkcie pečene, ak sa začne Tasmar užívať znova. Teda takíto pacienti nemajú prichádzať do úvahy pre opätovnú liečbu.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa NMS zvyčajne pozoruje po prerušení alebo ukončení dopaminergnej liečby. Preto ak sa vyskytnú symptómy po znížení alebo prerušení liečby Tasmarom, lekár má zvážiť zvýšenie dávky levodopy u pacienta (pozri časť 4.2).

Ojedinelé prípady NMS súviseli s liečbou Tasmarom. Symptómy vyskytujúce sa počas liečby alebo krátko po liečbe Tasmarom majú tendenciu vymiznúť. NMS je charakterizovaný motorickými symptómami (stuhnutosť, myoklónia a tras), zmenami mentálneho stavu (chvenie, zmätenosť, strnulosť a kóma), zvýšenou teplotou, autonómnou dysfunkciou (labilný krvný tlak, tachykardia) a zvýšenými sérovými hladinami kreatínfosfokinázy (CPK), čo môže byť následkom myolýzy. NMS sa má diagnostikovať, iba ak nie sú prítomné všetky vyššie spomenuté príznaky.

Pred začatím liečby: Na zníženie rizika NMS sa pacientom s ťažkou formou dyskinézy alebo predchádzajúcim NMS vrátane rabdomyolýzy a hypertermie Tasmar nemá predpisovať (pozri časť 4.3). U pacientov užívajúcich viaceré lieky s účinkom na rôzne dráhy centrálného nervového systému (CNS) (napríklad antidepresíva, neuroleptiká, anticholinérgné lieky) sa môže vyskytnúť vyššie riziko rozvoja NMS.

Poruchy kontroly impulzov

Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní z dôvodu vývoja porúch kontroly impulzov. Pacienti a opatrovatelia majú byť upovedomení, že u pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo inou dopamínovou liečbou, ako je Tasmar v spojení s levodopou sa môžu vyskytnúť behaviorálne symptómy porúch kontroly impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, chorobné mňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie a chorobné jedenie. Ak sa vyvinú takéto symptómy odporúča sa kontrola liečby.

Dyskinéza, nevoľnosť a ďalšie nežiaduce reakcie spojené s užívaním levodopy

U pacientov sa môže v súvislosti s užívaním levodopy prejavovať nárast nežiaducich reakcií. Zníženie dávky levodopy (pozri časť 4.2) môže často zmierniť tieto nežiaduce reakcie.

Hnačka

Na základe klinických skúšaní sa zistilo, že u 16% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 18% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne sa objavila hnačka v porovnaní s 8% pacientov, ktorí dostávali placebo. Hnačka spojená s užívaním Tasmaru sa zvyčajne začala 2 až 4 mesiace po začatí liečby. Hnačka viedla u 5% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 6% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne k zastaveniu liečby v porovnaní s 1% pacientov, ktorí dostávali placebo.

Interakcia s benserazidom

Následkom interakcie medzi vysokou dávkou benserazidu a tolkapónu (má za následok zvýšené hladiny benserazidu) si má lekár – kým sa nezíska viac skúseností, všimnúť nežiaduce účinky v súvislosti s dávkou (pozri časť 4.5).

Inhibítory MAO-A

Tasmar sa nemá podávať spolu s neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (napr. fenelzín a tranlycypromín). Kombinácia s inhibítormi MAO-A a MAO-B je ekvivalentná s nonselektívnym MAO inhibíciou, pretože sa nemusia byť obaja podávané spoločne s Tasmarom a liekmi s levodopou (pozri tiež časť 4.5). Použitie selektívnych MAO-B inhibítorov nemusí byť vyššie ako odporúčené dávky (napr. selegilín 10 mg/deň) keď sú spoločne podávané s Tasmarom.

Warfarín

Keďže klinické informácie týkajúce sa kombinácie warfarínu a tolkapónu sú obmedzené, majú sa sledovať parametre koagulácie, keď sa tieto lieky podávajú spoločne.

Špeciálne skupiny

Pacienti s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) musia byť liečení s opatrnosťou. V tejto populácii nie sú dostupné informácie o tolerancii tolkapónu (pozri časť 5.2).

Tasmar obsahuje laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tasmar, ako inhibítor COMT je známy tým, že zvyšuje biologickú dostupnosť spoločne s podávanou levodopou. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergným nežiaducim

reakciám, pozorovaných po liečbe s inhibítormi COMT. Najčastejšie sú zvýšená dyskinézia, nauzea, vracanie, bolesť brucha, synkopa, ortostatické ťažkosti, zápcha, poruchy spánku, ospalosť, halucinácie.

Levodopa sa spája s nespavosťou a epizódami náhleho nástupu spánku. Veľmi zriedkavo bol popísaný náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch uvedomenia si alebo bez známkov upozornenia. Počas liečby levodopou sa pacienti musia o tomto informovať a poradiť im cvičenia počas vedenia vozidiel alebo pri obluhovaní strojov. Pacienti, ktorí trpia ospalosťou a/alebo epizódami náhleho spánku sa musia vyhnúť vedenie vozidiel alebo obsluhovaniu strojov (pozri časť 4.7). Navyše sa má uvažovať o znížení dávky levodopy alebo o ukončení liečby.

Katecholamíny a ďalšie lieky metabolizované katechol-O-metyltransferázou (COMT)

Tolkapón môže mať vplyv na farmakokinetiku liekov metabolizovaných pomocou COMT. Na farmakokinetiku substrátu COMT karbidopa sa nepozorovali žiadne účinky. Pozorovala sa interakcia s benserazidom, ktorá môže viesť k zvýšeným hladinám benserazidu a jeho aktívneho metabolitu. Rozsah tohto účinku bol závislý od dávky benserazidu. Plazmatické koncentrácie benserazidu pozorované po podaní tolkapónu a benserazidu-25 mg/levodopy boli stále v rozsahu hodnôt pozorovaných pri podávaní samotnej levodopy/benserazidu. Na druhej strane po podaní tolkapónu a benserazidu-50 mg/levodopy plazmatické koncentrácie benserazidu by mohli byť vyššie ako hladiny, ktoré sa zvyčajne pozorujú pri podávaní samotného levodopa/benserazidu. Účinok tolkapónu na farmakokinetiku ďalších liekov metabolizovaných pomocou COMT, napríklad α -metyldopa, dobutamínu, apomorfínu, adrenalínu a izoprenalínu nebol vyhodnotený. Lekár, ktorý liek predpisuje, si má všimnúť nežiaduce účinky spôsobené podľa očakávania zvýšenými plazmatickými hladinami týchto liekov, keď sa kombinujú s Tasmarom.

Účinok tolkapónu na metabolizmus iných liekov

Tolkapón vzhľadom na afinitu k cytochrómu CYP2C9 in vitro môže interferovať s liekmi, ktorých klírens je závislý od tejto metabolickej cesty, napríklad s tolbutamínom a warfarínom. V jednej štúdií o interakciách tolkapón nezmenil farmakokinetiku tolbutamínu. Preto sa klinicky významné interakcie zahŕňajúce cytochróm CYP2C9 zdajú nepravdepodobné.

Keďže klinické informácie týkajúce sa kombinácie warfarínu a tolkapónu sú obmedzené, majú sa sledovať parametre koagulácie, keď sa tieto lieky podávajú spoločne.

Lieky, ktoré zvyšujú hladinu katecholamínov

Keďže tolkapón interferuje s metabolizmom katecholamínov, interakcie s ďalšími liekmi, ktoré ovplyvňujú hladiny katecholamínov, sú teoreticky možné.

Keď sa Tasmar podával spolu s levodopa/karbidopa a desipramínom, v krvnom tlaku, v pulzovej frekvencii ani v plazmatických koncentráciách desipramidu nenastala významná zmena. Frekvencia nežiaducich reakcií sa celkovo slabo zvýšila. Tieto nežiaduce účinky boli predvídateľné na základe známych nežiaducich reakcií na každý z týchto troch liekov jednotlivo. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa silné inhibítory absorpcie noradrenalínu, napríklad desipramín, maprotilín alebo venlafaxín podávajú pacientom s Parkinsonovou chorobou, ktorí sú liečení Tasmarom a liekmi obsahujúcimi levodopu.

V klinických štúdiách pacienti užívajúcí Tasmar/levodopa pozorovali podobné nežiaduce reakcie, bez ohľadu na to, či súčasne dostávali alebo nedostávali selegilín (a MAO-B-inhibítor).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tolkapónu u gravidných žien. Tasmar sa má použiť počas gravidity len ak potenciálny prínos preváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie tolkapónu do materského mlieka.

Bezpečnosť tolkapónu u dojčiat nie je známa; preto ženy, ktoré sú liečené Tasmarom nemajú dojčiť.

Fertilita

Po podaní tolkapónu potkanom a králikom sa pozorovala embryofetálna toxicita (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Neexistuje žiaden dôkaz na základe klinických štúdií, že Tasmar má nežiaduci vplyv na pacientovu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacientov treba informovať, že ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť narušená symptómami Parkinsonovej choroby.

Tasmar, ako inhibítor COMT je známy tým, že zvyšuje biologickú dostupnosť spoločne s podávanou levodopou. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergným vedľajším účinkom, pozorovaných po liečbe s inhibítormi COMT. Pacienti liečení levodopou a s prítomnosťou ospalivosti a/alebo epizód náhleho spánku sa musia informovať aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo vykonávaniu aktivít, kde poškodenie bdlosti môže viesť k vážnemu poraneniu alebo smrti (napr. obsluha strojov) pokiaľ nie sú rekurentné epizódy a ospalosť odstránené (pozri tiež časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami spojenými s užívaním Tasmaru, ktoré boli frekvencovanejšie ako v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo, sú uvedené v tabuľke nižšie. Tasmar ako COMT inhibítor je však známy, že zvyšuje biologickú dostupnosť spolupodávanej levodopy. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergickým vedľajším účinkom, ktoré boli pozorované po liečbe COMT inhibítormi. Najbežnejšie z nich sú dyskinéza, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, mdloby, ťažkosti s vylučovaním, poruchy spánku, ospalosť, halucinácie.

Jedinou nežiaducou reakciou v klinických štúdiách, ktorá viedla obvykle k prerušeniu liečby Tasmarom, bola hnačka (pozri časť 4.4).

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Skúsenosti s Tasmarom získané na základe paralelných randomizovaných štúdií s použitím placebo ako kontroly u pacientov s Parkinsonovou chorobou sú uvedené v nasledujúcej tabuľke, ktorá udáva nežiaduce účinky s potenciálnym vzťahom k užívaniu Tasmaru.

Súhrn možných nežiaducich reakcií spojených s Tasmarom, s približnou mierou incidencie v III. fáze placebo kontrolovaných štúdií:

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie horných dýchacích ciest
Psychické poruchy	Veľmi časté	Poruchy spánku
		Nadmerné snívanie
		Ospalosť

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie horných dýchacích ciest
		Zmätenosť
		Halucinácie
	Zriedkavé	Poruchy kontroly impulzov* (Zvýšené libido, hypersexualita, patologické hráčstvo, chorobné mňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie, chorobné prejedanie sa (pozri časť 4.4)).
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dyskinéza
		Dystónia
		Bolesti hlavy
		Závrat
		Somnolencia
		Ortostatické ťažkosti
	Zriedkavé	Symptómy komplexu neuroleptického malígneho syndrómu (pozri časť 4.4)
	Časté	Hypokinéza
		Synkopa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea
		Diarea
	Časté	Vracanie
		Zápcha
		Suchosť v ústach
		Brušné bolesti
		Poruchy trávenia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Anorexia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Zvýšené potenie
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Zafarbenie moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesti v hrudníku
		Ochorenie podobné chrípke
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Poškodenie pečene, v zriedkavých prípadoch so smrteľným následkom* (pozri časť 4.4)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT)

** Nežiaduce účinky, pre ktoré nemožno určiť frekvenciu z klinických štúdií (t.j. tam, kde sa špecifická nežiaduca reakcia nepozorovala v klinických štúdiách, no hlásila sa po uvedení lieku na trh) sú označené hviezdíčkou (*) a kategórie frekvencií sa vypočítali pomocou EU smerníc.*

Zvýšenie alanínaminotransferázy

U 1% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 3% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne sa pozorovalo viac ako trojnásobné zvýšenie hornej hranice normálu (ULN) alanínaminotransferázy (ALT). Toto zvýšenie bolo približne dvakrát pravdepodobnejšie u žien. Nárast sa zvyčajne objavil po 6 až 12 týždňoch od začiatku liečby a nebol spojený so žiadnymi klinickými príznakmi alebo symptómami. Asi v polovici prípadov sa hladiny transamináz spontánne vrátili

k východiskovým hodnotám, zatiaľ čo pacienti pokračovali v liečbe Tasmarom. U ostatných sa po prerušení liečby hladiny transamináz vrátili k hodnotám pred liečbou.

Poškodenie pečene

Počas užívania lieku sa vyskytli zriedkavé prípady ťažkého poškodenia buniek pečene s následkom smrti (pozri časť 4.4).

Symptómy komplexu neuroleptického malígneho syndrómu

Ojedinelé prípady pacientov so symptómami pripomínajúcimi symptomatický komplex neuroleptického malígneho syndrómu (pozri časť 4.4) sa pozorovali po znížení dávky Tasmaru alebo po prerušení liečby a po opätovnej liečbe Tasmarom, čo bolo sprevádzané významným znížením dávky ďalších súčasne podávaných dopaminergných liekov. Okrem sekundárnej NMS alebo ťažkej dyskinézy sa vyskytla rabdomyolýza.

Zmena farby moču

Tolkapón a jeho metabolity sú žlté a môžu spôsobiť neškodné zintenzívnenie farby pacientovho moču.

Poruchy kontroly impulzov

U pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo inou dopamínovou liečbou, ako je Tasmar v spojení s levodopou sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, chorobné mňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie a chorobné prejedanie sa (pozri časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Boli popísané prípady náhodného alebo zámerného predávkovania tabletami tolkapónu. Klinické okolnosti v týchto prípadoch však boli tak rozmanité, že sa nemôže urobiť celkový záver z týchto prípadov.

V týždňovej štúdii bola najvyššia dávka tolkapónu 800 mg trikrát denne podávaná zdravým starším dobrovoľníkom súčasne s levodopou alebo bez levodopy. Maximálne plazmatické koncentrácie tolkapónu pri tejto dávke boli priemerne 30 µg/ml (v porovnaní s 3 a 6 µg/ml pri dávke tolkapónu 100 mg trikrát denne a 200 mg trikrát denne). Pozorovala sa nevoľnosť, vracanie a závraty, najmä v kombinácii s levodopou.

Liečba predávkovania

Odporúča sa hospitalizácia. Je indikovaná všeobecná podporná liečba. Vzhľadom na fyzikálnochemické vlastnosti tejto zlúčeniny nie je hemodialýza pravdepodobne potrebná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, iné dopaminergické liečivá, ATC kód: N04BX01

Mechanizmus účinku

Tolkapón je perorálne aktívny, selektívny a reverzibilný inhibitor katechol-O-metyltransferázy (COMT). Súčasné podávanie s levodopou a inhibítorom dekarboxylázy aromatických aminokyselín (AADC-I) vedie k stabilnejším plazmatickým hladinám levodopy redukciou metabolizmu levodopy na 3-metoxi-4-hydroxy-L-fenylalanín (3-OMD).

U pacientov s Parkinsonovou chorobou sú vysoké hladiny plazmatického 3-OMD spojené so slabou odpoveďou na levodopu. Tolkapón značne znižuje tvorbu 3-OMD.

Farmakodynamické účinky

Štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov ukázali, že tolkapón po perorálnom podaní reverzibilne inhibuje aktivitu COMT v ľudských erytrocytoch. Táto inhibícia je úzko spätá s plazmatickou koncentráciou tolkapónu. Pri dávke 200 mg tolkapónu je maximálna inhibícia aktivity COMT v erytrocytoch priemerne vyššia ako 80%. Pri dávke Tasmaru 200 mg trikrát denne je inhibícia COMT v erytrocytoch 30 až 45%, bez rozvinutia tolerancie.

Prechodné zvýšenie nad hladiny aktivity COMT v erytrocytoch pred liečbou bolo pozorované po ukončení liečby tolkapónom. Štúdia vykonaná u pacientov s Parkinsonovou chorobou však potvrdila, že po prerušení liečby nenastala žiadna významná zmena vo farmakokinetike levodopy ani v odpovedi pacientov na levodopu v porovnaní s hladinami pred liečbou.

Keď sa Tasmar podáva spolu s levodopou, zvyšuje sa relatívna biologická dostupnosť (AUC) levodopy približne dvojnásobne. To je zapríčinené poklesom klírensu L-dopa, čo má za následok predĺženie polčasu terminálnej eliminácie ($t_{1/2}$) levodopy. To vo všeobecnosti nemalo vplyv na priemernú maximálnu plazmatickú koncentráciu levodopy (C_{max}) ani na čas výskytu (t_{max}). Začiatok tohto účinku sa pozoruje po prvom podaní lieku. Štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s Parkinsonovou chorobou potvrdili, že maximálny účinok sa pozoruje pri dávke 100 - 200 mg tolkapónu. Plazmatické hladiny 3-OMD značne klesali v závislosti od dávky tolkapónu, keď sa podával spolu s levodopou/AADC-1 (inhibitor dekarboxylázy aromatických aminokyselín) (benserazid alebo karbidopa).

Účinok tolkapónu na farmakokinetiku levodopy je podobný pri všetkých liekových formách levodopa/benserazid a levodopa/karbidopa. Je závislý od dávky levodopy, od pomeru levodopy/AADC-I (benserazid alebo karbidopa) a od použitia liekových foriem s nepretržitým uvoľňovaním.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dvojito zaslepené kontrolované štúdie s placebom ukázali významné zníženie času bez účinku približne o 20 - 30% a podobný nárast času s účinkom, čo bolo sprevádzané redukciami závažnosti symptómov u fluktuujúcich pacientov užívajúcich Tasmar. Celkové vyhodnotenie účinnosti podľa skúšajúcich tiež dokázalo významné zlepšenie.

Dvojito zaslepená štúdia porovnávala Tasmar s entakaponom u pacientov s Parkinsonovou chorobou, u ktorých bol počas jedného dňa najmenej trojhodinový čas bez účinku, zatiaľ čo dostávali optimalizovanú liečbu levodopou. Primárnym výsledkom bol pomer pacientov s jedn hodinovým alebo viachodinovým časom účinku (pozri tabuľku 1).

Tab. 1: Primárny a sekundárny koncový ukazovateľ a následná analýza dvojito zaslepenej štúdie

	Entakapon N = 75	Tolkapón N = 75	p-hodnota	95% IS
Primárny koncový ukazovateľ Počet (pomer) $\geq$ jednoodhodinovou odpoveďou	32 (43%)	40 (53%)	p = 0,191	-5,2; 26,6
Sekundárny koncový ukazovateľ Počet (pomer) so stredným alebo značným zlepšením	19 (25%)	29 (39%)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Počet (pomer) u oboch zlepšení pri primárnom a sekundárnom koncovom ukazovateľovi	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tolkapónu je v terapeutickom rozsahu lineárna a nezávisí od súčasného podávania levodopy/AADC-1 (benserazid alebo karbidopa).

Absorpcia

Tolkapón sa rýchlo absorbuje, pričom t_{max} je približne 2 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť pri perorálnom podávaní je okolo 65%. Tolkapón sa pri dávkovaní 100 mg trikrát denne alebo 200 mg trikrát denne neakumuluje. Pri takomto dávkovaní je C_{max} približne 3 a 6 $\mu\text{g/ml}$. Jedlo spomaľuje a znižuje absorpciu tolkapónu, avšak relatívna biologická dostupnosť dávky tolkapónu prijatého s jedlom je stále 80 až 90%.

Distribúcia

Distribučný objem (V_{ss}) tolkapónu je malý (9 l). Tolkapón sa nedistribuuje vo veľkom rozsahu do tkanív, pretože sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99,9%). Pokusy *in vitro* dokázali, že tolkapón sa viaže zvlášť na sérový albumín.

Biotransformácia/Eliminácia

Tolkapón je takmer úplne metabolizovaný pred vylúčením. V moči sa zistilo nezmenené len veľmi malé množstvo (0,5% dávky). Hlavnou metabolickou dráhou tolkapónu je konjugácia s inaktívnym glukuronidom. Okrem toho táto zlúčenina je metylovaná pomocou COMT na 3-O-metyl-tolkapón a metabolizovaná pomocou cytochrómov P450 3A4 a P450 2A6 na primárny alkohol (hydroxylácia metylovej skupiny), ktorý je potom oxidovaný na kyselinu karboxylovú. Redukcia na predpokladaný amín ako aj následná N-acetylácia sa vyskytuje v malom rozsahu. Po perorálnom podaní sa 60% látky spojenej s liekom vylúči močom a 40% stolicou.

Tolkapón je liek s nízkym pomerom extrakcie (pomer extrakcie = 0,15), so stredným systémovým klírensom približne 7 l/h, $t_{1/2}$ tolkapónu je približne 2 hodiny.

Poškodenie pečene

Pre riziko poškodenia pečene, ktoré sa pozorovalo po uvedení lieku na trh, je Tasmar kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene alebo so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov. Jedna štúdia vykonaná u pacientov s poškodením pečene dokázala, že stredne závažné necirhotické ochorenie pečene nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tolkapónu. Avšak u pacientov so stredne závažným cirhotickým ochorením pečene bol klírens neviazaného tolkapónu znížený takmer o 50 %. Toto zníženie môže viesť k dvojnásobnému zvýšeniu priemernej koncentrácie neviazaného lieku.

Poškodenie obličiek

Farmakokinetika tolkapónu nebola skúmaná u pacientov s poškodením obličiek. Avšak bol skúmaný vzťah funkcie obličiek a farmakokinetiky tolkapónu s využitím farmakokinetiky populácií počas

klinických štúdií. Údaje od viac ako 400 pacientov potvrdili, že nad širokým rozsahom hodnôt klírensu kreatinínu (30 – 130 ml/min) farmakokinetika tolkapónu nebola ovplyvnená funkciou obličiek. To sa dá vysvetliť skutočnosťou, že do moču sa vylúči len zanedbateľné množstvo nezmeneného tolkapónu a hlavný metabolit tolkapón-glukuronid sa vylúči do moču a žlče (stolica).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenéza, mutagenéza

Na základe 24. mesačnej štúdie karcinogenicity sa dokázalo, že u 3 % a 5 % potkanov rozdelených do skupín so strednou a vysokou dávkou sa vyskytli obličkové epiteliálne nádory (adenómy alebo karcinómy). V štúdií karcinogenicity sa nenašiel v skupine s nízkou dávkou žiadny náznak renálnej toxicity. V štúdií karcinogenicity sa zistil zvýšený výskyt uterinných adenokarcinómov v skupine potkanov s vysokou dávkou lieku. V štúdií karcinogenicity na myšiach alebo psoch sa nezískali žiadne renálne nálezy.

Mutagenéza

Na základe úplnej série štúdií o mutagenicite sa dokázalo, že tolkapón nie je genotoxický.

Reprodukčná toxicita

Dokázalo sa, že keď sa tolkapón podáva samotný, nemá teratogénne účinky ani žiadne účinky na plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý)
Mikrokryštalická celulóza
Povidón K30
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Monohydrát laktózy
Mastenec
Magnéziumstearát

Film tablety

Hydroxypropylmetylcelulóza
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)
Etylcelulóza
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín
Nátriumlaurylsulfát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC blistre (balenie obsahuje 30 alebo 60 filmom obalených tabliet).

Sklenené fľaše jantárovej farby bez vysúšadla (balenie obsahuje 100 filmom obalených tabliet).

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/97/044/004-6

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. augusta 1997

Dátum predĺženia registrácie: 31. augusta 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

S týmto liekom sa spájajú nastavbové opatrenia na minimalizáciu nasledovných rizík: závažné hepatálne udalosti a neuroleptický malígný syndróm (NMS).

Nastavbové opatrenia na minimalizáciu rizika zahŕňajú: denník pacienta na zaznamenávanie hodnôt a dátumov pečňových testov. Okrem toho poskytujú pacientom a opatrovateľom informácie o zdravotnom stave pri poškodení pečene, ako aj pri neuroleptickom malígnom syndróme.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľka pre fľaše a štítok****1. NÁZOV LIEKU**

Tasmar 100 mg filmom obalené tablety
tolkapón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg tolkapónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
200 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použite.
Tablety sa majú prehĺtať celé. Tablety nelámate a nedrvte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ DOHLADU MIMO A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tasmar 100 mg (vzťahuje sa len na vonkajší obal)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Škatuľka pre blister

1. NÁZOV LIEKU

Tasmar 100 mg filmom obalené tablety
tolkapón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg tolkapónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použite.
Tablety sa majú prehĺtať celé. Tablety nelámate a nedrvte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tasmar 100 mg (vzťahuje sa len na vonkajšiu škatuľku)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

BISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tasmar 100 mg filmom obalené tablety
tolkapón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Viatis Healthcare Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Škatuľka pre fľaše a štítok

1. NÁZOV LIEKU

Tasmar 200 mg filmom obalené tablety
tolkapón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg tolkapónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použite.
Tablety sa majú prehĺtať celé. Tablety nelámate a nedrvte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/044/006 - 100 tabliet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tasmar 200 mg (aplikovateľné iba pre vonkajší obal)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE

Škatuľka pre blister

1. NÁZOV LIEKU

Tasmar 200 mg filmom obalené tablety
tolkapón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg tolkapónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použite.
Tablety sa majú prehĺtať celé. Tablety nelámate a nedrvíte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tasmar 200 mg (aplikovateľné iba pre vonkajší obal)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tasmar 200 mg filmom obalené tablety
tolkapón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Viatis Healthcare Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tasmar 100 mg filmom obalené tablety
tolkapón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4..

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Tasmar a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tasmar
3. Ako užívať Tasmar
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tasmar
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tasmar a na čo sa používa

Na liečbu Parkinsonovej choroby. Tasmar sa používa spolu s liekom levodopa (vo forme levodopa/benserazid alebo levodopa/karbidopa).

Tasmar sa používa, ak všetky ostatné alternatívne lieky nemôžu stabilizovať Parkinsonovu chorobu.

Na liečbu Parkinsonovej choroby už užívate levodopu.

Levodopu rozkladá prirodzená bielkovina (enzým) vášho tela, (COMT) katechol-O-metyltransferáza. Tasmar blokuje tento enzým, a tým spomaľuje rozklad levodopy. To znamená, že keď sa užíva spolu s levodopou (vo forme levodopa/benserazid alebo levodopa/karbidopa), mali by sa zmierniť príznaky vašej Parkinsonovej choroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tasmar

Neužívajte Tasmar:

- ak máte ochorenie pečene alebo zvýšené pečeňové enzýmy
- ak máte ťažké mimovoľné pohyby (dyskinézu)
- ak ste v minulosti mali závažné príznaky stuhnutosti svalov, horúčku alebo duševnú zmätenosť (neuroleptický malígný syndróm (NMS)) a/alebo ak máte poškodené tkanivo kostrového svalstva (netraumatickú rabdomyolýzu) alebo horúčku (hypertermiu).
- ak ste precitlivený (alergický) na liečivo tolkapón alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek Tasmaru
- keď máte špeciálny typ nádoru nadobličky (feochromocytóm)
- ak užívate určité lieky na liečbu depresie a úzkosti, nazývané neselektívne inhibítory monoaminoxidázy (MAO)

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Tasmar, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tasmar nemáte začať užívať, kým vám lekár

- nepopíše riziká liečby Tasmarom,
- nevysvetlí opatrenia nevyhnutné na minimalizáciu týchto rizík,

- neodpovie na akékoľvek otázky, ktoré môžete mať.
- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Lekár s vami prediskutuje riziká a prínosy užívania Tasmaru počas tehotenstva. Účinky Tasmaru sa u dojčiat neskúmali. Počas liečby Tasmarom nesmiete dojčiť dieťa.

Ak vy alebo vaša rodina/opatrovateľ spozorujete vývoj nutkaní alebo túžieb v spôsobe správania, ktoré nie je pre vás bežné alebo nemôžete odolať nutkaniu, pudu alebo pokušeniu vykonať určité činnosti, ktoré môžu poškodiť vás alebo iných, povedzte to svojmu lekárovi. Takého správania sa nazývajú poruchy kontroly impulzov a môžu zahŕňať návykové patologické hráčstvo, nadmerné jedenie alebo mňanie, abnormálne vysokú sexuálnu túžbu alebo nezvyčajnú zaujatosť s nárastom sexuálnych myšlienok alebo pocitov. Môže byť potrebné, aby lekár kontroloval vašu liečbu.

Tasmar máte užívať len vtedy, ak Parkinsonova choroba nie je primerane kontrolovaná použitím inej liečby.

Okrem toho, lekár ukončí liečbu Tasmarom, ak sa po 3 týždňoch váš stav nezlepší natoľko, aby to vyvážilo riziká pokračovania liečby.

Poškodenie pečene

Tasmar môže spôsobiť zriedkavé, no potenciálne smrteľné poškodenie pečene. Poškodenie pečene sa najčastejšie vyskytlo po 1. mesiaci a pred 6. mesiacom. Je potrebné tiež zdôrazniť, že pacientky môžu mať vyššie riziko poškodenia pečene. Preto sa musia zvážiť nasledovné preventívne opatrenia.

Pred začatím liečby:

Na zníženie rizika poškodenia pečene nemáte Tasmar užívať ak

- máte ochorenie pečene
- v prípade zvýšených funkčných pečeňových testov pri krvných vyšetreniach vykonaných pred začiatkom liečby (testy alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)).

Počas užívania liečby:

Počas liečby sa budú vykonávať krvné vyšetrenia v nasledovných časových intervaloch:

- každé 2 týždne počas prvých 12 mesiacov liečby,
- každé 4 týždne počas ďalších 6 mesiacov liečby,
- každých 8 týždňov počas ďalšej liečby.

Ak tieto krvné vyšetrenia nebudú v norme, liečba sa ukončí.

Niekedy môže viesť liečba Tasmarom k poruchám v spôsobe činnosti pečene. Preto, ak sa u vás objavia také príznaky, ako je nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha (najmä nad pečeňou v pravej hornej časti), strata chuti do jedla, slabosť, horúčka, tmavý moč, žltacka (žltá pokožka alebo oči) alebo ak sa rýchlejšie unavíte, ihneď vyhľadajte svojho lekára. Keď ste sa už liečili Tasmarom a počas liečby sa u vás vyvinulo akútne poškodenie pečene, Tasmar nesmiete začať znova užívať.

NMS (neuroleptický malígny syndróm)

Počas liečby Tasmarom sa môžu vyskytnúť príznaky neuroleptického malígneho syndrómu (NMS).

NMS zahŕňa niektoré alebo všetky nasledovné príznaky:

- ťažkú svalovú stuhnutosť, záškľby svalov, rúk alebo nôh a bolestivosť svalov. Poškodenie svalov môže niekedy spôsobiť stmavnutie moču.
- ďalšími dôležitými príznakmi sú vysoká horúčka a duševná zmätenosť.

Zriedkavo po náhlom znížení dávky alebo po ukončení liečby Tasmarom alebo inými antiparkinsonikami sa u vás môžu objaviť závažné príznaky svalovej stuhnutosti, horúčka alebo duševná zmätenosť. Ak sa vám to prihodí, informujte o tom svojho lekára.

Musia sa uvážiť nasledovné preventívne opatrenia.

Pred začatím liečby:

Na zníženie rizika NMS nemáte užívať Tasmar ak vám lekár povie, že máte ťažké mimovoľné pohyby (dyskinézu) alebo ak ste mali ochorenie, ktoré mohlo byť NMS.

Svojho lekára informujte o všetkých liekoch, ktoré užívate, či na lekársky predpis alebo bez neho, pretože riziko NMS sa môže zvýšiť, ak užívate niektoré špeciálne lieky.

Počas liečby:

Ak sa u vás rozvinú akékoľvek príznaky popísané vyššie, o ktorých si myslíte, že môžu byť NMS, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Neprestaňte užívať Tasmar ani žiadne iné lieky na Parkinsonovu chorobu bez toho, aby ste o tom povedali svojmu lekárovi, pretože to môže zvýšiť riziko NMS.

Informujte svojho lekára aj:

- keď máte okrem Parkinsonovej choroby akékoľvek iné ochorenie,
- keď ste alergický na iné lieky, jedlá a farbivá,
- keď skoro po začatí liečby a počas liečby Tasmarom máte príznaky, ktoré môžu byť spôsobené levodopou, ako je mimovoľný pohyb (dyskinéza) a nevoľnosť.

Ak sa necítite dobre, vyhľadajte svojho lekára, pretože môže byť potrebné, aby ste užívali menej levodopy.

Deti a dospievajúci

Tasmar sa neodporúča používať u detí do veku 18 rokov z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti a účinnosti. Na použitie u detí a dospievajúcich nie je žiadna relevantná indikácia.

Iné lieky a Tasmar

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (lieky bez lekárskeho predpisu a fytofarmaká), oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte, prosím, svojho lekára o všetkých ďalších liekoch, ktoré užívate, najmä:

- antidepresíva,
- *alfa*-metyldopa (používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku),
- apomorfín (používa sa na Parkinsonovu chorobu),
- dobutamín (používa sa na chronické ochorenie srdca),
- adrenalín a izoprenalín (obidva sa používajú na srdcové záchvaty),
- antikoagulanciá warfarínového typu (ktoré zabráňujú zrážaniu krvi). V tomto prípade môže lekár robiť pravidelne krvné vyšetrenia na sledovanie ako ľahko sa vaša krv zráža.

Ak idete do nemocnice alebo ak vám chcú predpísať nový liek, lekárovi musíte povedať, že užívate Tasmar.

Tasmar s jedlom, nápojmi a alkoholom

Tasmar sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tasmar sa má zapíť 1 pohárom vody.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, musíte to povedať svojmu lekárovi. Lekár s vami prediskutuje riziká a prospech vyplývajúci z užívania Tasmaru počas tehotenstva.

Účinky Tasmaru sa u dojčiat neskúmali. Počas liečby Tasmarom nemáte svoje dieťa dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keďže vaša schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť ovplyvnená Parkinsonovou chorobou, prediskutujte to so svojím lekárom.

Tasmar ovplyvňuje príznaky Parkinsonovej choroby. Užívanie Tasmaru s vašimi ostatnými liekmi na Parkinsonovu chorobu môže spôsobiť nadmernú ospalosť (somnolenciu a epizódy náhleho nástupu spánku (môžete náhle zaspať). Preto sa musíte vyhybať vedeniu vozidla alebo obsluhu strojov pokiaľ sa tieto opakujúce sa epizódy a nadmerná ospalosť neodstránia.

Tasmar obsahuje laktózu a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pre užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete. t.j v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Tasmar

Vždy užívajte Tasmar presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka a frekvencia podávania

Váš lekár má vždy začať liečbu štandardnou dávkou 3-krát denne 1 tableta (100 mg (1 tableta)).

Ak sa neprejavia účinky liečby do 3 týždňov od začiatku liečby, Tasmar sa má vysadiť.

Na zlepšenie účinnosti má lekár zvýšiť dávku len na 3-krát denne 2 tablety (200 mg trikrát denne) ak zlepšenie príznakov Parkinsonovej choroby preváži očakávaný nárast vedľajších účinkov. Vedľajšie účinky pri vyššej dávke môžu byť často závažné a môžu mať vplyv na pečeň. Ak sa váš stav nezlepší pri vyššej dávke celkovo po 3 týždňoch, lekár má liečbu Tasmarom ukončiť.

Po začatí liečby Tasmarom a počas jej trvania môže byť potrebné zmeniť dávku levodopy. Lekár vám odporučí, čo trebarobiť.

Ako užívať liek:

Tasmar zapite 1 pohárom vody.

Tablety nelámte ani nedrvtte.

Prvá tableta Tasmaru sa má užiť ráno spolu s ďalším antiparkinsonikom „levodopou“.

Nasledujúce dávky Tasmaru sa majú užiť o 6 až 12 hodín neskôr.

Čas dňa	Dávka	Poznámka
Ráno	1 filmom obalená tableta Tasmaru	Spolu s prvou dennou dávkou „levodopy“.
Počas dňa	1 filmom obalená tableta Tasmaru	
Večer	1 filmom obalená tableta Tasmaru	

Ak užijete viac Tasmaru, ako máte

Ihneď vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo nemocnicu, pretože možno budete potrebovať rýchlu zdravotnícku pomoc. Ak niekto iný omylom užije váš liek, ihneď vyhľadajte lekára alebo nemocnicu, pretože dotýčný človek možno bude potrebovať rýchlu zdravotnícku pomoc.

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať nevoľnosť, vracanie, závrat a dýchacie ťažkosti.

Ak zabudnete užiť Tasmar

Užite ho ihneď ako si spomeniete, potom ho ďalej užívajte vo zvyčajnom čase. Ak však má byť užitie ďalšej dávky ihneď za tým, nenahrádzajte zabudnutú dávku.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak ste zabudli niekoľko dávok, informujte, prosím, svojho lekára a riaďte sa jeho pokynmi.

Ak prestanete užívať Tasmar

Neznižujte dávku ani liek neprestaňte užívať, kým vám to nepovie lekár. Vždy sa riaďte pokynmi svojho lekára, čo sa týka dĺžky liečby Tasmarom.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Frekvencia možných vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledovnej konvencie:

Veľmi časté:	môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
Časté:	môžu postihovať menej ako 1 z 10
Menej časté:	môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb
Zriedkavé:	môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb
Veľmi zriedkavé:	môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb
Neznáme:	častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ihneď ako je to možné:

- ak sa počas užívania Tasmaru **necítite dobre**,
- ak pociťujete príznaky, ako je **nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, strata chuti do jedla, slabosť, horúčka, stmavnutie moču alebo žltáčka**, pretože sa menej často pozorovali poruchy v spôsobe činnosti pečene a niekedy ťažký zápal pečene,
- ak spozorujete **stmavnutie moču**, pretože to môže byť znakom poškodenia svalov alebo pečene. Akékoľvek iné žlté sfarbenie moču je zvyčajne neškodné.
- ak sa u vás vyvinie **pretrvávajúca alebo ťažká hnačka**.

Čoskoro po začatí a počas liečby Tasmarom môžete mať príznaky spôsobené levodopou, ako je mimovoľný pohyb a nevoľnosť. Preto, ak sa cítite zle, kontaktujte svojho lekára, pretože môže byť potrebné zmeniť dávku levodopy.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté:

- mimovoľný pohyb (dyskinéza),
- nevoľnosť, znížená chuť do jedla, hnačka,
- bolesť hlavy, závrat
- problémy so spánkom, ospalosť,
- pocit ľahkého točenia hlavy, keď vstávate (ortostatické ťažkosti),
- duševná zmätenosť a halucinácie,
- porucha pohybu s mimovoľnými svalovými záškľbmi alebo neobvyklé polohovanie častí tela (dystónia)
- nadmerné snívanie.

Časté:

- bolesť hrudníka,
- zápcha, porucha trávenia, bolesť žalúdka, vracanie, sucho v ústach,
- mdloba,
- zvýšené potenie,
- príznaky podobné chrípke,
- nedostatok voľných a reflexných pohybov (hypokinéza),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- zvýšené špecifické pečenné enzýmy,
- zmena sfarbenia moču.

Menej časté:

- poškodenie pečene, v zriedkavých prípadoch so smrteľným následkom.

Zriedkavé:

- ťažké príznaky stuhnutia svalov, horúčka alebo duševná zmätenosť (neuroleptický malígny syndróm) ak sa antiparkinsonická liečba náhle zníži alebo preruší
- porucha kontroly impulzov (neschopnosť odolať nutkaniu vykonať činnosť, ktorá môže byť škodlivá).

Môže to zahŕňať:

- o silné nutkanie k nadmernému chorobnému hráčstvu napriek závažným osobným alebo rodinným následkom.
- o zmenený alebo zvýšený záujem o sex a sexuálne správanie významne sa dotýkajúce vás alebo iných, napríklad zvýšená sexuálna túžba.
- o nekontrolovateľné nadmerné nakupovanie alebo míňanie.
- o hltavé jedenie (jedenie veľkých množstiev jedla v krátkom čase) alebo chorobné prejedanie sa (jedenie väčšieho množstva jedla než normálne a viac, než je potrebné na utíšenie hladu).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto spôsobov správania, povedzte to lekárovi; prediskutujete spôsob zvládania alebo zmiernenia príznakov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tasmar

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte Tasmar, keď spozorujete, že tablety sú poškodené.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Tasmar obsahuje**

- Liečivo je tolkapón (100 mg v každej filmom obalenej tablete)
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: hydrogénfosforečnan vápenatý, mikrokryštalická celulóza, povidón K30, sodná soľ karboxymetylškrobu, monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Tasmar obsahuje laktózu“, mastenec, magnéziumstearát.
Filmový obal: hydroxypropylmetylcelulóza, mastenec, žltý oxid železitý, etylcelulóza, oxid titaničitý (E171), triacetín, natriumlaurylsulfát.

Ako vyzerá Tasmar a obsah balenia

Tasmar je bledá až svetložltá filmom obalená tableta oválneho tvaru. Na jednej strane sú vyryté „TASMAR“ a „100“. Tasmar sa dodáva ako filmom obalené tablety obsahujúce 100 mg tolkapónu. Je dostupný v blisterových baleniach po 30 alebo 60 tabliet a v sklenených fľaškách s veľkosťami balení po 30, 60 100 alebo 200 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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: +210 010 0002

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 67616137

Polska

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

Portugal

Viatriis 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa

Tasmar 200 mg filmom obalené tablety
tolkapón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4..

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Tasmar a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tasmar
3. Ako užívať Tasmar
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tasmar
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tasmar a na čo sa používa

Na liečbu Parkinsonovej choroby. Tasmar sa používa spolu s liekom levodopa (vo forme levodopa/benserazidu alebo levodopa/karbidopa).

Tasmar sa používa, ak všetky ostatné alternatívne lieky nemôžu stabilizovať Parkinsonovu chorobu.

Na liečbu Parkinsonovej choroby už užívate levodopu.

Levodopu rozkladá prirodzená bielkovina (enzým) vášho tela, (COMT) katechol-O-metyltransferáza. Tasmar blokuje tento enzým, a tým spomaľuje rozklad levodopy. To znamená, že keď sa užíva spolu s levodopou (vo forme levodopa/benserazidu alebo levodopa/karbidopa), mali by sa zmierniť príznaky vašej Parkinsonovej choroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tasmar

Neužívajte Tasmar:

- ak máte ochorenie pečene alebo zvýšené pečeňové enzýmy
- ak máte ťažké mimovoľné pohyby (dyskinézu)
- ak ste v minulosti mali závažné príznaky stuhnutosti svalov, horúčku alebo duševnú zmätenosť (neuroleptický malígny syndróm (NMS)) a/alebo ak máte poškodené tkanivo kostrového svalstva (netraumatickú rabdomyolýzu) alebo horúčku (hypertermiu).
- ak ste precitlivený (alergický) na liečivo tolkapón alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek Tasmaru
- ak máte špeciálny typ nádoru nadobličky (feochromocytóm)
- ak užívate určité lieky na liečbu depresie a úzkosti, nazývané neselektívne inhibítory monoaminoxidázy (MAO)

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Tasmar, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tasmar nemáte začať užívať, kým vám lekár

- nepopíše riziká liečby Tasmarom,
- nevysvetlí opatrenia nevyhnutné na minimalizáciu týchto rizík,

- neodpovie na akékoľvek otázky, ktoré môžete mať.
- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Lekár s vami prediskutuje riziká a prínosy užívania Tasmaru počas tehotenstva. Účinky Tasmaru sa u dojčiat neskúmali. Počas liečby Tasmarom nesmiete dojčiť dieťa.

Ak vy alebo vaša rodina/opatrovateľ spozorujete vývoj nutkaní alebo túžieb v spôsobe správania, ktoré nie je pre vás bežné alebo nemôžete odolať nutkaniu, pudu alebo pokušeniu vykonať určité činnosti, ktoré môžu poškodiť vás alebo iných, povedzte to svojmu lekárovi. Takého správania sa nazývajú poruchy kontroly impulzov a môžu zahŕňať návykové patologické hráčstvo, nadmerné jedenie alebo mňanie, abnormálne vysokú sexuálnu túžbu alebo nezvyčajnú zaujatosť s nárastom sexuálnych myšlienok alebo pocitov. Môže byť potrebné, aby lekár kontroloval vašu liečbu.

Tasmar máte užívať len vtedy, ak Parkinsonova choroba nie je primerane kontrolovaná použitím inej liečby.

Okrem toho, lekár ukončí liečbu Tasmarom, ak sa po 3 týždňoch váš stav nezlepší natoľko, aby to vyvážilo riziká pokračovania liečby.

Poškodenie pečene

Tasmar môže spôsobiť zriedkavé, no potenciálne smrteľné poškodenie pečene. Poškodenie pečene sa najčastejšie vyskytlo po 1. mesiaci a pred 6. mesiacom. Je potrebné tiež zdôrazniť, že pacientky môžu mať vyššie riziko poškodenia pečene. Preto sa musia zvážiť nasledovné preventívne opatrenia.

Pred začatím liečby:

Na zníženie rizika poškodenia pečene nemáte Tasmar užívať ak

- máte ochorenie pečene
- v prípade zvýšených funkčných pečeňových testov pri krvných vyšetreniach vykonaných pred začiatkom liečby (testy alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)).

Počas užívania liečby:

Počas liečby sa budú vykonávať krvné vyšetrenia v nasledovných časových intervaloch:

- každé 2 týždne počas prvých 12 mesiacov liečby,
- každé 4 týždne počas ďalších 6 mesiacov liečby,
- každých 8 týždňov počas ďalšej liečby.

Ak tieto krvné vyšetrenia nebudú v norme, liečba sa ukončí.

Niekedy môže viesť liečba Tasmarom k poruchám v spôsobe činnosti pečene. Preto, ak sa u vás objavia také príznaky, ako je nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha (najmä nad pečeňou v pravej hornej časti), strata chuti do jedla, slabosť, horúčka, tmavý moč, žltacka (žltá pokožka alebo oči) alebo ak sa rýchlejšie unavíte, ihneď vyhľadajte svojho lekára. Keď ste sa už liečili Tasmarom a počas liečby sa u vás vyvinulo akútne poškodenie pečene, Tasmar nesmiete začať znova užívať.

NMS (neuroleptický malígny syndróm)

Počas liečby Tasmarom sa môžu vyskytnúť príznaky neuroleptického malígneho syndrómu (NMS).

NMS zahŕňa niektoré alebo všetky nasledovné príznaky:

- ťažkú svalovú stuhnutosť, záškľby svalov, rúk alebo nôh a bolestivosť svalov. Poškodenie svalov môže niekedy spôsobiť stmavnutie moču.
- ďalšími dôležitými príznakmi sú vysoká horúčka a duševná zmätenosť.

Zriedkavo po náhlom znížení dávky alebo po ukončení liečby Tasmarom alebo inými antiparkinsonikami sa u vás môžu objaviť závažné príznaky svalovej stuhnutosti, horúčka alebo duševná zmätenosť. Ak sa vám to prihodí, informujte o tom svojho lekára.

Musia sa uvážiť nasledovné preventívne opatrenia.

Pred začatím liečby:

Na zníženie rizika NMS nemáte užívať Tasmar ak vám lekár povie, že máte ťažké mimovoľné pohyby (dyskinézu) alebo ak ste mali ochorenie, ktoré mohlo byť NMS.

Svojho lekára informujte o všetkých liekoch, ktoré užívate, či na lekársky predpis alebo bez neho, pretože riziko NMS sa môže zvýšiť, ak užívate niektoré špeciálne lieky.

Počas liečby:

Ak sa u vás rozvinú akékoľvek príznaky popísané vyššie, o ktorých si myslíte, že môžu byť NMS, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Neprestaňte užívať Tasmar ani žiadne iné lieky na Parkinsonovu chorobu bez toho, aby ste o tom povedali svojmu lekárovi, pretože to môže zvýšiť riziko NMS.

Informujte svojho lekára aj:

- keď máte okrem Parkinsonovej choroby akékoľvek iné ochorenie,
- keď ste alergický na iné lieky, jedlá a farbivá,
- keď skoro po začatí liečby a počas liečby Tasmarom máte príznaky, ktoré môžu byť spôsobené levodopou, ako je mimovoľný pohyb (dyskinéza) a nevoľnosť.

Ak sa necítite dobre, vyhľadajte svojho lekára, pretože môže byť potrebné, aby ste užívali menej levodopy.

Deti a dospievajúci

Tasmar sa neodporúča používať u detí do veku 18 rokov z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti a účinnosti. Na použitie u detí a dospievajúcich nie je žiadna relevantná indikácia.

Iné lieky a Tasmar

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (lieky bez lekárskeho predpisu a fytofarmaká), oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

Informujte, prosím, svojho lekára o všetkých ďalších liekoch, ktoré užívate, najmä:

- antidepresíva,
- *alfa*-metyldopa (používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku),
- apomorfín (používa sa na Parkinsonovu chorobu),
- dobutamín (používa sa na chronické ochorenie srdca),
- adrenalín a izoprenalín (obidva sa používajú na srdcové záchvaty),
- antikoagulanciá warfarínového typu (ktoré zabráňujú zrážaniu krvi). V tomto prípade môže lekár robiť pravidelne krvné vyšetrenia na sledovanie ako ľahko sa vaša krv zráža.

Ak idete do nemocnice alebo ak vám chcú predpísať nový liek, lekárovi musíte povedať, že užívate Tasmar.

Tasmar s jedlom, nápojmi a alkoholom

Tasmar sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tasmar sa má zapíť 1 pohárom vody.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, musíte to povedať svojmu lekárovi. Lekár s vami prediskutuje riziká a prospech vyplývajúci z užívania Tasmaru počas tehotenstva.

Účinky Tasmaru sa u dojčiat neskúmali. Počas liečby Tasmarom nemáte svoje dieťa dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keďže Vaša schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť ovplyvnená Parkinsonovou chorobou, prediskutujte to so svojím lekárom.

Tasmar ovplyvňuje príznaky Parkinsonovej choroby. Užívanie Tasmaru s Vašimi ostatnými liekmi na Parkinsonovu chorobu môže spôsobiť nadmernú ospalosť (somnolenciu a epizódy náhleho nástupu spánku (môžete náhle zaspať). Preto sa musíte vyhybať vedeniu vozidla alebo obsluhu strojov pokiaľ sa tieto opakujúce sa epizódy a nadmerná ospalosť neodstránia.

Tento liek obsahuje laktózu a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pre užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete. t.j v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Tasmar

Vždy užívajte Tasmar presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka a frekvencia podávania

Váš lekár má vždy začať liečbu štandardnou dávkou 3-krát denne 1 tableta (100 mg (1 tableta)).

Ak sa neprejavia účinky liečby do 3 týždňov od začiatku liečby, Tasmar sa má vysadiť.

Na zlepšenie účinnosti má lekár zvýšiť dávku len na 3-krát denne 2 tablety (200 mg trikrát denne) ak zlepšenie príznakov Parkinsonovej choroby preváži očakávaný nárast vedľajších účinkov. Vedľajšie účinky pri vyššej dávke môžu byť často závažné a môžu mať vplyv na pečeň. Ak sa váš stav nezlepší pri vyššej dávke celkovo po 3 týždňoch, lekár má liečbu Tasmarom ukončiť.

Po začatí liečby Tasmarom a počas jej trvania môže byť potrebné zmeniť dávku levodopy. Lekár vám odporučí, čo treba robiť.

Ako užívať liek:

Tasmar zapite 1 pohárom vody.

Tablety nelámate ani nedrvté.

Prvá tableta Tasmaru sa má užiť ráno spolu s ďalším antiparkinsonikom „levodopou“.

Nasledujúce dávky Tasmaru sa majú užiť o 6 až 12 hodín neskôr.

Čas dňa	Dávka	Poznámka
Ráno	1 filmom obalená tableta Tasmaru	Spolu s prvou dennou dávkou „levodopy“.
Počas dňa	1 filmom obalená tableta Tasmaru	
Večer	1 filmom obalená tableta Tasmaru	

Ak užijete viac Tasmaru, ako máte

Ihneď vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo nemocnicu, pretože možno budete potrebovať rýchlu zdravotnícku pomoc. Ak niekto iný omylom užije váš liek, ihneď vyhľadajte lekára alebo nemocnicu, pretože dotýčny človek možno bude potrebovať rýchlu zdravotnícku pomoc.

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať nevoľnosť, vracanie, závrat a dýchacie ťažkosti.

Ak zabudnete užiť Tasmar

Užite ho ihneď ako si spomeniete, potom ho ďalej užívajte vo zvyčajnom čase. Ak však má byť užitie ďalšej dávky ihneď za tým, nenahrádzajte zabudnutú dávku.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak ste zabudli niekoľko dávok, informujte, prosím, svojho lekára a riaďte sa jeho pokynmi.

Ak prestanete užívať Tasmar

Neznižujte dávku ani liek neprestaňte užívať, kým Vám to nepovie lekár. Vždy sa riaďte pokynmi svojho lekára, čo sa týka dĺžky liečby Tasmarom.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Frekvencia možných vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledovnej konvencie:

Veľmi časté:	môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb pacienta z 10
Časté:	môžu postihovať postihujú až menej ako 1 z 10 pacientov
Menej časté:	môžu postihovať postihujú až menej ako 1 zo 100 osôb pacientov
Zriedkavé:	môžu postihovať postihujú až menej ako 1 zo 1 000 osôb pacientov
Veľmi zriedkavé:	môžu postihovať postihujú až menej ako 1 z 10 000 osôb pacientov
Neznáme:	frekvenciu nemožno odhadnúť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ihneď ako je to možné

- ak sa počas užívania Tasmaru **necítite dobre**,
- ak pociťujete príznaky, ako je pretrvávajúca **nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, strata chuti do jedla, slabosť, horúčka, stmavnutie moču alebo žltáčka**, čo môže byť prejavom ťažkého zápalu pečene,
- ak spozorujete **stmavnutie moču**, pretože to môže byť znakom poškodenia svalov alebo pečene. Akékoľvek iné žlté sfarbenie moču je zvyčajne neškodné.
- ak sa u Vás vyvinie **pretrvávajúca alebo ťažká hnačka**.

Čoskoro po začatí a počas liečby Tasmarom môžete mať príznaky spôsobené levodopou, ako je mimovoľný pohyb a nevoľnosť. Preto, ak sa cítite zle, kontaktujte svojho lekára, pretože môže byť potrebné zmeniť dávku levodopy.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté:

- mimovoľný pohyb (dyskinéza),
- nevoľnosť, znížená chuť do jedla, hnačka,
- bolesť hlavy, závrat
- problémy so spánkom, ospalosť,
- pocit ľahkého točenia hlavy, keď vstávate, (ortostatické ťažkosti),
- duševná zmätenosť a halucinácie.
- porucha pohybu s mimovoľnými svalovými záškľbmi alebo neobvyklé polohovanie častí tela (dystónia),
- nadmerné snívanie.

Časté:

- bolesť hrudníka,
- zápcha, porucha trávenia, bolesť žalúdka, vracanie, sucho v ústach,
- mdloba,
- zvýšené potenie,
- príznaky podobné chrípke,
- nedostatok voľných a reflexných pohybov (hypokinéza),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- zvýšené špecifické pečenné enzýmy,
- zmena sfarbenia moču.

Menej časté:

- poškodenie pečene, v zriedkavých prípadoch so smrteľným následkom.

Zriedkavé:

- ťažké príznaky stuhnutia svalov, horúčka alebo duševná zmätenosť (neuroleptický malígny syndróm) ak sa antiparkinsonická liečba náhle zníži alebo preruší
- porucha kontroly impulzov (neschopnosť odolať nutkaniu vykonať činnosť, ktorá môže byť škodlivá).

Môže to zahŕňať:

- o silné nutkanie k nadmernému chorobnému hráčstvu napriek závažným osobným alebo rodinným následkom.
- o zmenený alebo zvýšený záujem o sex a sexuálne správanie významne sa dotýkajúce vás alebo iných, napríklad zvýšená sexuálna túžba.
- o nekontrolovateľné nadmerné nakupovanie alebo míňanie.
- o hltavé jedenie (jedenie veľkých množstiev jedla v krátkom čase) alebo chorobné prejedanie sa (jedenie väčšieho množstva jedla než normálne a viac, než je potrebné na utíšenie hladu).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto spôsobov správania, povedzte to lekárovi; prediskutujete spôsob zvládania alebo zmiernenia príznakov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tasmar

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na obale.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte Tasmar, keď spozorujete, že tablety sú poškodené.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Tasmar obsahuje**

- Liečivo je tolkapón (200 mg v každej filmom obalenej tablete)
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: hydrogénfosforečnan vápenatý, mikrokryštalická celulóza, povidón K30, sodná soľ karboxymetylškrobu, monohydrát laktózy (pozri časť 2 “Tasmar obsahuje laktózu“, mastenec, magnéziumstearát.
Filmový obal: hydroxypropylmetylcelulóza, mastenec, žltý oxid železitý, etylcelulóza, oxid titaničitý (E171), triacetín, natriumlaurylsulfát.)

Ako vyzerá Tasmar a obsah balenia

Tasmar je oranžovo žltá až hnedo žltá filmom obalená tableta oválneho tvaru. Na jednej strane sú vyryté „TASMAR“ a „200“. Tasmar sa dodáva ako filmom obalené tablety obsahujúce 200 mg tolkapónu. Je dostupný v blistrových baleniach po 30 alebo 60 tabliet a v sklenených fľaškách v balení po 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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 HealthcareKft.
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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 67616137

Polska

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

Portugal

Viatriis 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.