

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tasmar 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg tolkapona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blijeda do svijetložuta, šesterokutna, bikonveksna, filmom obložena tableta. "TASMAR" i "100" utisnuti su na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tasmar je indiciran u kombinaciji s levodopom/benzerazidom ili levodopom/karbidopom za primjenu u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću koja odgovara na levodopu i motoričkim fluktuacijama, a koji nisu odgovarali ili su intolerantni na druge inhibitore katehol-O-metiltransferaze (COMT, engl. *catechol-O-methyltransferase*) (vidjeti dio 5.1). Zbog rizika od potencijalno smrtonosnog, akutnog oštećenja jetre, Tasmar se ne smije razmatrati kao prva linija adjuvantne terapije levodopi/benzerazidu ili levodopi/karbidopi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Budući da se Tasmar smije primjenjivati samo u kombinaciji s levodopom/benzerazidom i levodopom/karbidopom, informacije o propisivanju ovih pripravaka levodope su također primjenjive na njihovu istodobnu primjenu s Tasmalom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Tasmara u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Nema relevantne indikacije za primjenu u djece i adolescenata.

Starije osobe

Nije preporučena prilagodba doze Tasmara za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.3)

Tasmar je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre ili povišenim jetrenim enzimima.

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2)

Nije preporučena prilagodba doze Tasmara za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 ml/min ili veći). Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) treba liječiti s oprezom. Nisu dostupni podaci o podnošljivosti tolkapona u ovim populacijama (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Primjena Tasmara ograničena je na propisivanje i nadzor liječnika iskusnih u zbrinjavanju uznapredovale Parkinsonove bolesti.

Tasmar se primjenjuje peroralno tri puta dnevno.

Tasmar se može uzeti sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Tasmar tablete su obložene filmom i moraju se progutati cijele jer tolkapon ima gorak okus.

Tasmar se može kombinirati sa svim farmaceutskim oblicima levodope/benzerazida i levodope/karbidope (vidjeti također dio 4.5).

Prva dnevna doza Tasmara treba se uzeti zajedno s prvom dnevnom dozom pripravka levodope, a sljedeće doze treba dati približno 6 i 12 sati kasnije. Tasmar se može uzeti sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza Tasmara je 100 mg tri puta dnevno, uvijek kao adjuvantna terapija levodopi/benzerazidu ili levodopi/karbidopi. Samo u iznimnim okolnostima, kada očekivana inkrementalna klinička korist opravdava povećani rizik od jetrenih reakcija, doza smije biti povećana na 200 mg tri puta dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se značajna klinička korist ne opazi unutar 3 tjedna od početka liječenja (bez obzira na dozu), Tasmar treba ukinuti.

Maksimalna terapijska doza od 200 mg tri puta dnevno se ne smije prekoračiti jer ne postoje dokazi o dodatnoj djelotvornosti pri većim dozama.

Prije liječenja Tasmalom treba provjeriti jetrenu funkciju, a zatim je nadzirati svaka 2 tjedna tijekom prve godine terapije, svaka 4 tjedna tijekom sljedećih 6 mjeseci i svakih 8 tjedana nakon toga. Ako se doza poveća na 200 mg tri puta dnevno, prije povećanja doze treba nadzirati jetrene enzime, a zatim ponovno nadzirati prema jednakom slijedu učestalosti koji je naveden gore (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Liječenje Tasmalom treba prekinuti i ako ALT (alanin aminotransferaza) i/ili AST (aspartat aminotransferaza) premašuju gornju granicu normale ili ako simptomi ili znakovi upućuju na nastup zatajenja jetre (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe levodope tijekom liječenja Tasmalom

Budući da Tasmar smanjuje razgradnju levodope u tijelu, pri početku liječenja Tasmalom mogu se javiti nuspojave zbog povišenih koncentracija levodope. U kliničkim ispitivanjima je kod više od 70 % bolesnika bilo potrebno smanjiti njihovu dnevnu dozu levodope, ako im je dnevna doza levodope bila >600 mg ili ako su bolesnici imali umjerene do teške diskinezije prije početka liječenja.

Prosječno smanjenje dnevne doze levodope bilo je oko 30 % u onih bolesnika kojima je bilo potrebno smanjiti dozu levodope. Kad počinju liječenje Tasmalom svi bolesnici moraju biti informirani o simptomima prevelike doze levodope te što činiti ako do toga dođe.

Prilagodbe levodope pri ukidanju Tasmara

Sljedeće sugestije temelje se na farmakološkim razmatranjima te nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima. Dozu levodope ne smije se smanjiti pri prekidu terapije Tasmalom zbog nuspojave povezanih s previše levodope. Međutim, kada se prekida terapija Tasmalom zbog drugih razloga osim previše levodope, doza levodope će se možda morati povećati do razina jednakih ili većih od onih prije početka terapije Tasmalom, osobito ako je bolesnik imao velika smanjenja doze levodope pri početku liječenja Tasmalom. U svakom slučaju, bolesnici trebaju biti educirani o simptomima premale doze levodope i što činiti ako do toga dođe. Prilagodbe levodope će najvjerojatnije biti potrebne unutar 1-2 dana nakon prekida liječenja Tasmalom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na tolkapon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dokazi o bolesti jetre ili povišeni jetreni enzimi
- Teška diskinezija

- Anamneza grupe simptoma neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) i/ili netraumatske rabdomiolize ili hipertermije.
- Feokromocitom.
- Liječenje neselektivnim inhibitorima monoaminoksidaze (MAO)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Terapiju Tasmarom trebaju započeti jedino liječnici iskusnici u zbrinjavanju uznapredovale Parkinsonove bolesti, kako bi osigurali odgovarajuću procjenu rizika i koristi. Tasmar se ne smije propisati prije cjelovitog informativnog razgovora s bolesnikom o rizicima.

Liječenje Tasmarom treba prekinuti ako se značajne kliničke koristi ne opaze unutar 3 tjedna od početka liječenja, neovisno o dozi.

Oštećenje jetre

Zbog rizika od rijetkog, ali potencijalno smrtonosnog, akutnog oštećenja jetre, Tasmar je indiciran samo za primjenu u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću koja odgovara na levodopu i motoričkim fluktuacijama, a koji nisu odgovarali ili su intolerantni na druge COMT inhibitore. Periodičko nadziranje jetrenih enzima ne može pouzdano predvidjeti pojavu fulminantnog hepatitisa. Međutim, općenito se smatra da rano otkrivanje lijekovima izazvanog oštećenja jetre, zajedno s trenutnim ukidanjem suspektnog lijeka, povećava vjerojatnost oporavka. Oštećenje jetre se najčešće javljalo između 1 mjeseca i 6 mjeseci nakon početka liječenja Tasmarom. Pored toga, kasni nastup hepatitisa nakon približno 18 mjeseci liječenja je rijetko zabilježen. Treba također napomenuti da ženski bolesnici možda imaju veći rizik od oštećenja jetre (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja: ako su testovi jetrene funkcije abnormalni ili postoje znakovi oštećene funkcije jetre, Tasmar se ne smije propisivati. Ako će se Tasmar propisati, bolesnik treba biti informiran o znakovima i simptomima koji mogu upućivati na oštećenje jetre i da se odmah obrati liječniku.

Tijekom liječenja: funkciju jetre treba nadzirati svaka 2 tjedna tijekom prve godine terapije, svaka 4 tjedna tijekom sljedećih 6 mjeseci te svakih 8 tjedana nakon toga. Ako se doza poveća na 200 mg tri puta dnevno, prije povećanja doze treba nadzirati jetrene enzime, a zatim ponovno nadzirati prema jednakom slijedu učestalosti koji je naveden gore. Liječenje treba odmah prekinuti ako ALT i/ili AST premaše gornju granicu normale ili se razviju simptomi ili znakovi koji upućuju na nastup zatajenja jetre (dugotrajna mučnina, umor, letargija, anoreksija, žutica, tamni urin, pruritus, osjetljivost gornjeg desnog kvadranta).

Ako se prekida liječenje: bolesnici koji pokazuju znakove akutnog oštećenja jetre dok su na Tasmaru i koji prestanu uzimati taj lijek mogu imati povećani rizik od oštećenja jetre kod ponovnog uvođenja Tasmara. Prema tome, takvi bolesnici se ne bi trebali uzeti u obzir za ponovno liječenje.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

U bolesnika s Parkinsonovom bolešću, NMS se obično javlja pri prekidu ili prestanku uzimanja lijekova koji povećavaju dopaminergičku aktivnost. Stoga, ako se simptomi jave nakon prestanka uzimanja Tasmara, liječnici bi trebali razmotriti povećanje bolesnikove doze levodope (vidjeti dio 4.2).

Izolirani slučajevi konzistentni s NMS-om povezivani su s liječenjem Tasmarom. Simptomi obično počnu tijekom liječenja Tasmarom ili kratko nakon ukidanja Tasmara. NMS je karakteriziran motoričkim simptomima (rigidnost, mioklonus i tremor), promjenama mentalnog statusa (agitacija, konfuzija, stupor i koma), povišenom temperaturom, autonomnom disfunkcijom (labilni krvni tlak, tahikardija) i povišenom serumskom kreatin fosfokinazom (engl. *creatine phosphokinase*, CPK), koja može biti posljedica miolize. Treba razmotriti dijagnozu NMS-a čak i ako nisu prisutni svi gore navedeni nalazi. U slučaju takve dijagnoze, Tasmar treba trenutno ukinuti i bolesnika treba pomno nadzirati.

Prije početka liječenja: radi smanjenja rizika od NMS-a, Tasmar ne treba propisivati bolesnicima s teškom diskinezijom ili s prethodnom anamnezom NMS-a, uključujući rabdomiolizu ili hipertermiju (vidjeti dio 4.3). Bolesnici koji primaju više lijekova s učincima na različite puteve središnjeg živčanog sustava (SZS) (npr. antidepresivi, neuroleptici, antikolinergici) mogu imati veći rizik od razvoja NMS-a.

Poremećaji kontrole impulsa

Bolesnike treba redovito nadzirati zbog mogućeg razvoja poremećaja kontrole impulsa. Bolesnici i njegovatelji trebaju biti svjesni da bihevioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa uključujući patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim liječenjima kao što je Tasmar u kombinaciji s levodopom. Ako se razviju takvi simptomi, preporučuje se ponovno razmatranje liječenja.

Diskinezija, mučnina i druge nuspojave povezane s levodopom

Bolesnici mogu iskusiti povećanje nuspojava povezanih s levodopom. Smanjenje doze levodope (vidjeti dio 4.2) često može ublažiti te nuspojave.

Proljev

U kliničkim ispitivanjima, proljev je razvilo 16 % i 18 % bolesnika koji su uzimali Tasmar 100 mg tri puta dnevno, odnosno 200 mg tri puta dnevno, u usporedbi s 8 % bolesnika koji su primali placebo. Proljev povezan s Tasmalom je obično počinjao 2 do 4 mjeseca nakon početka terapije. Proljev je doveo do odustajanja kod 5 % i 6 % bolesnika koji su primali Tasmar 100 mg tri puta dnevno, odnosno 200 mg tri puta dnevno, u usporedbi s 1 % bolesnika koji su primali placebo.

Interakcija s benzerazidom

Zbog interakcije između visokih doza benzerazida i tolkapona (što rezultira povišenim razinama benzerazida), liječnik koji propisuje lijek treba paziti na nuspojave ovisne o dozi dok se ne stekne više iskustva (vidjeti dio 4.5).

MAO inhibitori

Tasmar se ne smije davati zajedno s neselektivnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO) (npr. fenelzin i tranilcipromin). Kombinacija MAO-A i MAO-B inhibitora istovjetna je neselektivnoj MAO-inhibiciji, stoga se ne smiju oba davati istodobno s Tasmalom i pripravcima levodope (vidjeti također dio 4.5). Selektivni MAO-B inhibitori ne smiju se uzimati u dozama većim od preporučenih (npr. selegilin 10 mg/dan) kada se primjenjuju istodobno s Tasmalom.

Varfarin

Budući da je kliničko iskustvo s kombinacijom varfarina i tolkapona ograničeno, treba nadzirati parametre koagulacije kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno.

Posebne populacije

Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) treba liječiti s oprezom. Nisu dostupni podaci o podnošljivosti tolkapona u ovim populacijama (vidjeti dio 5.2).

Tasmar sadrži laktozu i natrij

Bolesnici s rijetkim, nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Poznato je da Tasmar, kao COMT inhibitor, povećava bioraspoloživost istodobno primjenjivane levodope. Posljedično povećanje dopaminergičke stimulacije može voditi do dopaminergičkih nuspojava opaženih nakon liječenja COMT inhibitorima. Najčešće od njih su pojačana diskinezija,

mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, sinkopa, ortostatske smetnje, konstipacija, poremećaji spavanja, somnolencija, halucinacije.

Levodopa je povezivana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna. Iznenadni nastup sna tijekom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez svjesnosti ili znakova upozorenja, prijavljen je vrlo rijetko. Bolesnici moraju biti informirani o tome te im se mora savjetovati da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima tijekom liječenja levodopom. Bolesnici koji su iskusili somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog nastupa sna moraju se suzdržati od upravljanja vozilima ili rada na strojevima (vidjeti dio 4.7). Nadalje se može razmotriti smanjenje doze levodope ili prestanak terapije.

Kateholi i drugi lijekovi metabolizirani katehol-O-metiltransferazom (COMT)

Tolkapon može utjecati na farmakokinetiku lijekova metaboliziranih COMT-om. Nisu opaženi učinci na farmakokinetiku COMT-ovog supstrata karbidope. Opažena je interakcija s benzerazidom, koja može voditi do povišenih razina benzerazida i njegovog aktivnog metabolita. Veličina učinka bila je ovisna o dozi benzerazida. Koncentracije benzerazida u plazmi opažene nakon istodobne primjene tolkapona i benzerazida-25 mg/levodope bile su još uvijek unutar raspona vrijednosti opaženih samo s levodopom/benzerazidom. S druge strane, nakon istodobne primjene tolkapona i benzerazida-50 mg/levodope, koncentracije benzerazida u plazmi mogu se povećati iznad razina uobičajeno opaženih samo s levodopom/benzerazidom. Učinak tolkapona na farmakokinetiku drugih lijekova metaboliziranih COMT-om, kao što su α -metildopa, dobutamin, apomorfín, adrenalin i izoprenalin još nije procijenjen. Liječnik koji propisuje lijek treba pažljivo pratiti moguće nuspojave prouzročenih pretpostavljenim povećanjem plazmatskih razina ovih lijekova kada se uzimaju istodobno s Tasmarom.

Učinak tolkapona na metabolizam drugih lijekova

Zbog njegova afiniteta za citokrom CYP2C9 *in vitro*, tolkapon može međudjelovati s lijekovima čiji je klirens ovisan o tom metaboličkom putu, kao što su tolbutamid i varfarin. U ispitivanju interakcija tolkapon nije promijenio farmakokinetiku tolbutamida. Stoga se klinički značajne interakcije koje uključuju citokrom CYP2C9 ne čine vjerojatnima.

Budući da su klinički podaci koji se odnose na kombinaciju varfarina i tolkapona ograničeni, parametri koagulacije se moraju nadzirati kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno.

Lijekovi koji povišuju kateholamine

Budući da tolkapon međudjeluje s metabolizmom kateholamina, teoretski su moguće interakcije s drugim lijekovima koji utječu na razine kateholamina.

Kada se Tasmar davao zajedno s levodopom/karbidopom i desipraminom, nije bilo značajne promjene u krvnom tlaku, brzini pulsa i plazmatskim koncentracijama desipramina. U cjelini, učestalost nuspojava povećala se neznatno. Te su nuspojave bile predvidljive na temelju poznatih nuspojava svakog od tri lijeka pojedinačno. Stoga treba biti oprezan kada se snažni inhibitori pohrane noradrenalina kao što su desipramin, maprotilin ili venlafaksin daju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću koji se liječe Tasmarom i pripravcima levodope.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su primali Tasmar/pripravke levodope prijavili su nuspojave sličnog profila neovisno o tome jesu li ili nisu istodobno uzimali selegilin (MAO-B inhibitor).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni tolkapona u trudnica. Stoga, Tasmar treba primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

U ispitivanjima na životinjama tolkapon se izlučivao u majčino mlijeko.

Sigurnost tolkapona za dojenčad je nepoznata; stoga, žene ne bi smjele dojiti tijekom liječenja Tasmalom.

Plodnost

U štakora i kunića opažena je embriofetalna toksičnost nakon primjene tolkapona (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka Tasmara na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja da Tasmar štetno utječe na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti da njihova sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti ugrožena zbog simptoma Parkinsonove bolesti.

Poznato je da Tasmar, kao COMT inhibitor, povećava bioraspoloživost istodobno primijenjene levodope. Posljedično povećanje dopaminergičke stimulacije može voditi do dopaminergičkih nuspojava opaženih nakon liječenja COMT inhibitorima. Bolesnici koji se liječe levodopom i razviju somnolenciju i/ili epizode iznenadnog sna moraju biti informirani da se suzdržavaju od upravljanja vozilima ili upuštanja u aktivnosti u kojima bi oštećena pozornost mogla predstavljati rizik od ozbiljne ozljede ili smrti za njih ili za druge osobe (npr. rad na strojevima) sve dok takve ponavljajuće epizode i somnolencija ne prestanu (vidjeti također dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Najčešće opažene nuspojave povezane s primjenom Tasmara koje su se javljale češće nego u bolesnika koji su primali placebo navedene su u tablici ispod. Međutim, poznato je da Tasmar, kao COMT inhibitor, povećava bioraspoloživost istodobno primijenjene levodope. Posljedično povećanje dopaminergičke stimulacije može dovesti do dopaminergičkih nuspojava opaženih nakon liječenja COMT inhibitorima. Najčešće od njih su pojačana diskinezija, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, sinkopa, ortostatske smetnje, konstipacija, poremećaji spavanja, somnolencija, halucinacije.

Jedina nuspojava koja je obično vodila do prekida liječenja Tasmalom u kliničkim ispitivanjima bio je proljev (vidjeti dio 4.4).

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Iskustvo s Tasmalom dobiveno u paralelnim randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću prikazano je u sljedećoj tablici koja navodi nuspojave potencijalno povezane s Tasmalom.

Sažetak nuspojava potencijalno povezanih s Tasmalom s grubim stopama učestalosti iz placebo kontroliranih ispitivanja faze 3:

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Štetni događaji
Infekcije i infestacije	često	infekcija gornjeg respiratornog trakta
Psijijatrijski poremećaji	vrlo često	poremećaj spavanja
		prekomjerno sanjanje
		somnolencija
		konfuzija
		halucinacije

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Štetni događaji
	rijetko	poremećaj kontrole impulsa* (povećanje libida, hiperseksualnost, patološko kockanje, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje, kompulzivno jedenje (vidjeti dio 4.4))
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	diskinezija
		distonija
		glavobolja
		omaglica
		somnolencija
		ortostatske smetnje
	rijetko	grupa simptoma neuroleptičkog malignog sindroma (vidjeti dio 4.4)
	često	hipokinezija
		sinkopa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina
		proljevi
	često	povraćanje
		konstipacija
		kserostomija
		bol u abdomenu
		dispepsija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	anoreksija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	pojačano znojenje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	diskoloracija urina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	bol u prsnom košu
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatocelularno oštećenje, u rijetkim slučajevima s fatalnim ishodom* (vidjeti dio 4.4)
Pretrage	često	povećanje alanin aminotransferaze (ALT)

**: Nuspojave čija se učestalost nije mogla odrediti u kliničkim ispitivanjima (tj. kada specifične nuspojave nisu primijećene tijekom kliničkih ispitivanja već je izvješteno o njima samo nakon stavljanja lijeka u promet) označene su zvjezdicom (*), a kategorija učestalosti izračunana je prema EU smjernicama.*

Povećanje alanin aminotransferaze

Povećanja na više od tri puta od gornje granice normale (GGN) u alanin aminotransferazi (ALT) javila su se u 1 % bolesnika koji su primali Tasmar 100 mg tri puta dnevno i 3 % bolesnika koji su primali 200 mg tri puta dnevno. Povećanja su bila približno dva puta vjerojatnija u žena. Povećanja su se obično javila unutar 6 do 12 tjedana nakon početka liječenja te nisu bila povezana s nikakvim kliničkim znakovima i simptomima. U otprilike polovini slučajeva razine transaminaza su se spontano vratile na početne vrijednosti tijekom nastavka bolesnikova liječenja Tasmarom. Za preostale, kad je liječenje prekinuto, razine transaminaza vratile su se na vrijednosti prije početka liječenja.

Hepatocelularno oštećenje

Tijekom tržišne primjene prijavljeni su rijetki slučajevi hepatocelularnog oštećenja sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Grupa simptoma neuroleptičkog malignog sindroma

Nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja Tasmalom, ili nakon početka liječenja Tasmalom kada je to bilo praćeno značajnim smanjenjem drugih istodobno primjenjivanih dopaminergičkih lijekova, prijavljeni su izolirani slučajevi bolesnika sa simptomima koji upućuju na grupu simptoma neuroleptičkog malignog sindroma (vidjeti dio 4.4). Uz to, opažene su rabdomioliza sekundarna NMS-u ili teška diskinezija.

Diskoloracija urina

Tolkapon i njegovi metaboliti su žuti i mogu prouzročiti neškodljivu intenzivniju boju urina kod bolesnika.

Poremećaji kontrole impulsa

U bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim liječenjima kao što je Tasmal u kombinaciji s levodopom može se javiti patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje (vidjeti dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi slučajnog ili namjernog predoziranja tabletama tolkapona. Međutim, kliničke posljedice tih slučajeva bile su toliko različite da se ne mogu izvesti opći zaključci iz slučajeva.

Najviša doza tolkapona primijenjena u ljudi bila je 800 mg tri puta dnevno sa ili bez istodobno primijenjene levodope u jednodnevnom ispitivanju na zdravim, starijim dobrovoljcima. Vršne koncentracije tolkapona u plazmi pri ovoj dozi bile su prosječno 30 µg/ml (u usporedbi s 3 i 6 µg/ml sa 100 mg tolkapona tri puta dnevno, odnosno 200 mg tolkapona tri puta dnevno). Opažene su mučnina, povraćanje i omaglica, osobito u kombinaciji s levodopom.

Zbrinjavanje predoziranja

Savjetuje se hospitalizacija. Indicirana je opća suportivna njega. Na temelju fizikalno-kemijskih svojstava spoja, nije vjerojatno da će hemodijaliza biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, ostali dopaminergici, ATK oznaka: NO4BX01

Mehanizam djelovanja

Tolkapon je oralno aktivni, selektivni i reverzibilni inhibitor katehol-*O*-metiltransferaze (COMT). Primijenjen istodobno s levodopom i inhibitorom dekarboksilaze aromatske aminokiseline (AADC-I), dovodi do stabilnijih razina levodope u plazmi reducirajući metabolizam levodope na 3-metoksi-4-hidroksi-L-fenilalanin (3-OMD).

Visoke razine 3-OMD-a u plazmi povezivane su sa slabim odgovorom na levodopu u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Tolkapon značajno smanjuje stvaranje 3-OMD-a.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima pokazala su da tolkapon reverzibilno inhibira aktivnost COMT-a ljudskih eritrocita nakon peroralne primjene. Inhibicija je blisko povezana s koncentracijama tolkaponu u plazmi. S 200 mg tolkaponu maksimalna inhibicija aktivnosti eritrocitnog COMT-a je prosječno bila veća od 80 %. Tijekom doziranja Tasmara od 200 mg tri puta dnevno, inhibicija eritrocitnog COMT-a bila je 30 % do 45 %, bez razvoja tolerancije.

Nakon prekida liječenja tolkaponom opažena su prolazna povišenja aktivnosti eritrocitnog COMT-a viša od razina prije liječenja. Međutim, ispitivanje bolesnika s Parkinsonovom bolešću potvrdilo je da nakon prestanka liječenja nije bilo značajne promjene u farmakokinetici levodope ili u bolesnikovu odgovoru na levodopu, u odnosu na razine prije liječenja.

Kada se Tasmar primjenjuje zajedno s levodopom, relativna bioraspoloživost (AUC) levodope povećava se približno dva puta. To je zbog smanjenja klirensa L-dope što rezultira produljenjem terminalnog poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) levodope. Općenito, prosječne vršne koncentracije levodope u plazmi (C_{max}) i vrijeme njihove pojave (t_{max}) bili su nepromijenjeni. Nastup učinaka javlja se nakon prve primjene. Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima s Parkinsonovom bolešću potvrdila su da se maksimalni učinak javlja sa 100-200 mg tolkaponu. Tolkapon je značajno i ovisno o dozi smanjio plazmatske razine 3-OMD-a kada se davao s levodopom/AADC-I (inhibitor dekarboksilaze aromatske aminokiseline) (benzerazid ili karbidopa).

Učinak tolkaponu na farmakokinetiku levodope sličan je kod svih farmaceutskih oblika levodope/benzerazida i levodope/karbidope; neovisan je o dozi levodope, omjeru levodope/AADC-I (benzerazid ili karbidopa) te primjeni oblika s produljenim oslobađanjem.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dvostruko slijepa placebo kontrolirana klinička ispitivanja pokazala su značajno smanjenje od otprilike 20 % do 30 % u *OFF* vremenu te slično povećanje u *ON* vremenu, popraćeno sa smanjenom težinom simptoma u fluktuirajućim bolesnicima koji su primali Tasmar. Ispitivačeva opća procjena učinkovitosti je također pokazala značajno poboljšanje.

Dvostruko slijepo ispitivanje usporedilo je Tasmar s entakaponom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji su imali najmanje tri sata dnevno u *OFF* vremenu dok su primali optimiziranu terapiju levodopom. Primarni ishod bio je razmjera bolesnika s 1 ili više sati povećanja u *ON* vremenu (vidjeti tablicu 1).

Tab. 1 Primarni i sekundarni ishodi dvostruko slijepog ispitivanja

	Entakapon N=75	Tolkapon N=75	p vrijednost	95 % CI
Primarni ishod				
Broj (udio) s odgovorom od ≥ 1 sat u <i>ON</i> vremenu	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2; 26,6
Sekundarni ishod				
Broj (udio) s umjerenim ili značajnim poboljšanjem	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4; 28,1
Broj (udio) poboljšanja u oba primarna i sekundarna ishoda	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

5.2 Farmakokinetička svojstva

U terapijskom rasponu, farmakokinetika tolkaponu je linearna i neovisna o istodobnoj primjeni levodope/AADC-I (benzerazid ili karbidopa).

Apsorpcija

Tolkapon se brzo apsorbira sa t_{max} od približno 2 sata. Apsolutna bioraspoloživost oralne primjene je otprilike 65 %. Tolkapon se ne akumulira s dozama od 100 do 200 mg tri puta dnevno. Pri ovim

dozama C_{max} je približno 3, odnosno 6 $\mu\text{g/ml}$. Hrana odgađa i smanjuje apsorpciju tolkapona, ali je relativna bioraspoloživost doze tolkapona uzete s obrokom još uvijek 80 % do 90 %.

Distribucija

Volumen distribucije (V_{ss}) tolkapona je mali (9 l). Tolkapon se ne distribuira u tkiva zbog njegova visoka vezivanja na proteine plazme (>99,9 %). *In vitro* pokusi pokazali su da se tolkapon vezuje uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija/Eliminacija

Tolkapon se gotovo potpuno metabolizira prije izlučivanja, a tek se mala količina (0,5 % doze) nađe nepromijenjena u urinu. Glavni metabolički put tolkapona je konjugacija u njegov inaktivni glukuronid. Nadalje, spoj se metilira COMT-om u 3-O-metil-tolkapon i metabolizira se citokromima P450 3A4 i P450 2A6 u primarni alkohol (hidroksilacija metilne skupine), koji posljedično oksidira u karboksilnu kiselinu. Redukcija u pretpostavljeni amin, kao i posljedična N-acetilacija, javlja se u manjem opsegu. Nakon peroralne primjene, 60 % tvari povezane s lijekom izlučuje se u urin, a 40 % u feces.

Tolkapon je lijek s niskim omjerom ekstrakcije (omjer ekstrakcije = 0,15), s umjerenim sistemskim klirensom od otprilike 7 l/h. Tolkapon ima $t_{1/2}$ od približno 2 sata.

Oštećenje funkcije jetre

Tasmar je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre ili povišenim jetrenim enzimima zbog rizika od oštećenja jetre opaženog tijekom postmarketinške primjene. Ispitivanje bolesnika s oštećenjem funkcije jetre pokazalo je da umjerena necirotična bolest jetre nema utjecaja na farmakokinetiku tolkapona. Međutim, u bolesnika s umjerenom cirotičnom bolešću jetre, klirens nevezanog tolkapona bio je smanjen za gotovo 50 %. Ovo smanjenje može dvostruko povećati prosječnu koncentraciju nevezanog lijeka.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika tolkapona nije istražena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, povezanost između funkcije bubrega i farmakokinetike tolkapona bila je istražena pomoću populacijske farmakokinetike tijekom kliničkih ispitivanja. Podaci o više od 400 bolesnika potvrdili su da bubrežna funkcija ne utječe na farmakokinetiku tolkapona kroz široki raspon vrijednosti klirensa kreatinina (30-130 ml/min). To se može objasniti činjenicom da se samo zanemariva količina nepromijenjenog tolkapona izlučuje u urin, te da se glavni metabolit, tolkapon-glukuronid, izlučuje i putem urina i žuči (feces).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne toksičnosti.

Karcinogeneza, mutageneza

U ispitivanju kancerogenosti od 24 mjeseca pokazalo se da 3 % i 5 % štakora u skupinama srednjih, odnosno, visokih doza ima bubrežne epitelijalne tumore (adenome ili karcinome). Međutim, nisu opaženi dokazi za renalnu toksičnost u skupini koja je primala nisku dozu. Opažena je povećana učestalost adenokarcinoma maternice u skupini štakora koja je primala visoke doze u ispitivanju kancerogenosti. Nije bilo sličnih bubrežnih otkrića u ispitivanjima kancerogenosti na miševima ili psima.

Mutageneza

Nije se pokazalo da je tolkapon genotoksičan u potpunoj seriji ispitivanja mutagenosti.

Reproduktivna toksičnost

Pokazalo se da tolkapon, kada se primjenjuje sam, nije teratogen niti ima bilo kakve značajne učinke na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kalcijev hidrogenfosfat
celuloza, mikrokristalična
povidon K30
natrijev škroboglikolat
laktoza hidrat
talk
magnezijev stearat.

Film ovojnica:

hidroksipropilmetilceluloza
talk
željezov oksid, žuti
etilceluloza
titanijev dioksid (E171)
triacetin
natrijev laurilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC blisteri (veličine pakiranja od 30 ili 60 filmom obloženih tableta).
Staklene bočice boje jantara bez sredstva za sušenje (veličine pakiranja od 30, 60, 100 ili 200 filmom obloženih tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum obnove: 31. kolovoza 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. srpnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Tasmar 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg tolkapona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Narančasto žuta do smeđe žuta, šesterokutna, bikonveksna, filmom obložena tableta. "TASMAR" i "200" utisnuti su na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tasmar je indiciran u kombinaciji s levodopom/benzerazidom ili levodopom/karbidopom za primjenu u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću koja odgovara na levodopu i motoričkim fluktuacijama, a koji nisu odgovarali ili su intolerantni na druge inhibitore katehol-O-metiltransferaze (COMT, engl. *catechol-o-methyltransferase*) (vidjeti dio 5.1). Zbog rizika od potencijalno smrtonosnog, akutnog oštećenja jetre, Tasmar se ne smije razmatrati kao prva linija adjuvantne terapije levodopi/benzerazidu ili levodopi/karbidopi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Budući da se Tasmar smije primjenjivati samo u kombinaciji s levodopom/benzerazidom i levodopom/karbidopom, informacije o propisivanju ovih pripravaka levodope su također primjenjive na njihovu istodobnu primjenu s Tasmalom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Tasmara u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Nema relevantne indikacije za primjenu u djece i adolescenata.

Starije osobe

Nije preporučena prilagodba doze Tasmara za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.3)

Tasmar je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre ili povišenim jetrenim enzimima.

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2)

Nije preporučena prilagodba doze Tasmara za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 ml/min ili veći). Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) treba liječiti s oprezom. Nisu dostupni podaci o podnošljivosti tolkapona u ovim populacijama (vidjeti dio 5.2)

Način primjene

Primjena Tasmara ograničena je na propisivanje i nadzor liječnika iskusnih u zbrinjavanju uznapredovale Parkinsonove bolesti.

Tasmar se primjenjuje peroralno tri puta dnevno.
Tasmar se može uzeti sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Tasmar tablete su obložene filmom i moraju se progutati cijele jer tolkapon ima gorak okus.

Tasmar se može kombinirati sa svim farmaceutskim oblicima levodope/benzerazida i levodope/karbidope (vidjeti također dio 4.5).

Prva dnevna doza Tasmara treba se uzeti zajedno s prvom dnevnom dozom pripravka levodope, a sljedeće doze treba dati približno 6 i 12 sati kasnije. Tasmar se može uzeti sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza Tasmara je 100 mg tri puta dnevno, uvijek kao adjuvantna terapija levodopi/benzerazidu ili levodopi/karbidopi. Samo u iznimnim okolnostima, kada očekivana inkrementalna klinička korist opravdava povećani rizik od jetrenih reakcija, doza smije biti povećana na 200 mg tri puta dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se značajna klinička korist ne opazi unutar 3 tjedna od početka liječenja (bez obzira na dozu), Tasmar treba ukinuti.

Maksimalna terapijska doza od 200 mg tri puta dnevno se ne smije prekoračiti jer ne postoje dokazi o dodatnoj djelotvornosti pri većim dozama.

Prije liječenja Tasmalom treba provjeriti jetrenu funkciju, a zatim je nadzirati svaka 2 tjedna tijekom prve godine terapije, svaka 4 tjedna tijekom sljedećih 6 mjeseci i svakih 8 tjedana nakon toga. Ako se doza poveća na 200 mg tri puta dnevno, prije povećanja doze treba nadzirati jetrene enzime, a zatim ponovno nadzirati prema jednakom slijedu učestalosti koji je naveden gore (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Liječenje Tasmalom treba prekinuti i ako ALT (alanin aminotransferaza) i/ili AST (aspartat aminotransferaza) premašuju gornju granicu normale ili ako simptomi ili znakovi upućuju na nastup zatajenja jetre (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe levodope tijekom liječenja Tasmalom

Budući da Tasmar smanjuje razgradnju levodope u tijelu, pri početku liječenja Tasmalom mogu se javiti nuspojave zbog povišenih koncentracija levodope. U kliničkim ispitivanjima je kod više od 70 % bolesnika bilo potrebno smanjiti njihovu dnevnu dozu levodope, ako im je dnevna doza levodope bila >600 mg ili ako su bolesnici imali umjerene do teške diskinezije prije početka liječenja.

Prosječno smanjenje dnevne doze levodope bilo je oko 30 % u onih bolesnika kojima je bilo potrebno smanjiti dozu levodope. Kad počinju liječenje Tasmalom svi bolesnici moraju biti informirani o simptomima prevelike doze levodope te što činiti ako do toga dođe.

Prilagodbe levodope pri ukidanju Tasmara

Sljedeće sugestije temelje se na farmakološkim razmatranjima te nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima. Dozu levodope ne smije se smanjiti pri prekidu terapije Tasmalom zbog nuspojave povezanih s previše levodope. Međutim, kada se prekida terapija Tasmalom zbog drugih razloga osim previše levodope, doza levodope će se možda morati povećati do razina jednakih ili većih od onih prije početka terapije Tasmalom, osobito ako je bolesnik imao velika smanjenja doze levodope pri početku liječenja Tasmalom. U svakom slučaju, bolesnici trebaju biti educirani o simptomima premale doze levodope i što činiti ako do toga dođe. Prilagodbe levodope će najvjerojatnije biti potrebne unutar 1-2 dana nakon prekida liječenja Tasmalom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na tolkapon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dokazi o bolesti jetre ili povišeni jetreni enzimi

- Teška diskinezija
- Anamneza grupe simptoma neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) i/ili netraumatske rabdomiolize ili hipertermije.
- Feokromocitom.
- Liječenje neselektivnim inhibitorima monoaminoksidaze (MAO)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Terapiju Tasmarom trebaju započeti jedino liječnici iskusnici u zbrinjavanju uznapredovale Parkinsonove bolesti, kako bi osigurali odgovarajuću procjenu rizika i koristi. Tasmar se ne smije propisati prije cjelovitog informativnog razgovora s bolesnikom o rizicima.

Liječenje Tasmarom treba prekinuti ako se značajne kliničke koristi ne opaze unutar 3 tjedna od početka liječenja, neovisno o dozi.

Oštećenje jetre

Zbog rizika od rijetkog, ali potencijalno smrtonosnog, akutnog oštećenja jetre, Tasmar je indiciran samo za primjenu u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću koja odgovara na levodopu i motoričkim fluktuacijama, a koji nisu odgovarali ili su intolerantni na druge COMT inhibitore. Periodičko nadziranje jetrenih enzima ne može pouzdano predvidjeti pojavu fulminantnog hepatitisa. Međutim, općenito se smatra da rano otkrivanje lijekovima izazvanog oštećenja jetre, zajedno s trenutnim ukidanjem suspektnog lijeka, povećava vjerojatnost oporavka. Oštećenje jetre se najčešće javljalo između 1 mjeseca i 6 mjeseci nakon početka liječenja Tasmarom. Pored toga, kasni nastup hepatitisa nakon približno 18 mjeseci liječenja je rijetko zabilježen.

Treba također napomenuti da ženski bolesnici možda imaju veći rizik od oštećenja jetre (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja: ako su testovi jetrene funkcije abnormalni ili postoje znakovi oštećene funkcije jetre, Tasmar se ne smije propisati. Ako će se Tasmar propisati, bolesnik treba biti informiran o znakovima i simptomima koji mogu upućivati na oštećenje jetre i da se odmah obrati liječniku.

Tijekom liječenja: funkciju jetre treba nadzirati svaka 2 tjedna tijekom prve godine terapije, svaka 4 tjedna tijekom sljedećih 6 mjeseci te svakih 8 tjedana nakon toga. Ako se doza poveća na 200 mg tri puta dnevno, prije povećanja doze treba nadzirati jetrene enzime, a zatim ponovno nadzirati prema jednakom slijedu učestalosti koji je naveden gore. Liječenje treba odmah prekinuti ako ALT i/ili AST premaše gornju granicu normale ili se razviju simptomi ili znakovi koji upućuju na nastup zatajenja jetre (dugotrajna mučnina, umor, letargija, anoreksija, žutica, tamni urin, pruritus, osjetljivost gornjeg desnog kvadranta).

Ako se prekida liječenje: bolesnici koji pokazuju znakove akutnog oštećenja jetre dok su na Tasmaru i koji prestanu uzimati taj lijek mogu imati povećani rizik od oštećenja jetre kod ponovnog uvođenja Tasmara. Prema tome, takvi bolesnici se ne bi trebali uzeti u obzir za ponovno liječenje.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

U bolesnika s Parkinsonovom bolešću, NMS se obično javlja pri prekidu ili prestanku uzimanja lijekova koji povećavaju dopaminergičku aktivnost. Stoga, ako se simptomi jave nakon prestanka uzimanja Tasmara, liječnici bi trebali razmotriti povećanje bolesnikove doze levodope (vidjeti dio 4.2).

Izolirani slučajevi konzistentni s NMS-om povezivani su s liječenjem Tasmarom. Simptomi obično počnu tijekom liječenja Tasmarom ili kratko nakon ukidanja Tasmara. NMS je karakteriziran motoričkim simptomima (rigidnost, mioklonus i tremor), promjenama mentalnog statusa (agitacija, konfuzija, stupor i koma), povišenom temperaturom, autonomnom disfunkcijom (labilni krvni tlak, tahikardija) i povišenom serumskom kreatin fosfokinazom (engl. *creatine phosphokinase*, CPK), koja može biti posljedica miolize. Treba razmotriti dijagnozu NMS-a čak i ako nisu prisutni svi gore navedeni nalazi. U slučaju takve dijagnoze, Tasmar treba trenutno ukinuti i bolesnika treba pomno nadzirati.

Prije početka liječenja: radi smanjenja rizika od NMS-a, Tasmar ne treba propisivati bolesnicima s teškom diskinezijom ili s prethodnom anamnezom NMS-a, uključujući rabdomiolizu ili hipertermiju (vidjeti dio 4.3). Bolesnici koji primaju više lijekova s učincima na različite puteve središnjeg živčanog sustava (SZS) (npr. antidepresivi, neuroleptici, antikolinergici) mogu imati veći rizik od razvoja NMS-a.

Poremećaji kontrole impulsa

Bolesnike treba redovito nadzirati zbog mogućeg razvoja poremećaja kontrole impulsa. Bolesnici i njegovatelji trebaju biti svjesni da bihevioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa uključujući patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim liječenjima kao što je Tasmar u kombinaciji s levodopom. Ako se razviju takvi simptomi, preporučuje se ponovno razmatranje liječenja.

Diskinezija, mučnina i druge nuspojave povezane s levodopom

Bolesnici mogu iskusiti povećanje nuspojava povezanih s levodopom. Smanjenje doze levodope (vidjeti dio 4.2) često može ublažiti te nuspojave.

Proljev

U kliničkim ispitivanjima, proljev je razvilo 16 % i 18 % bolesnika koji su uzimali Tasmar 100 mg tri puta dnevno, odnosno 200 mg tri puta dnevno, u usporedbi s 8 % bolesnika koji su primali placebo. Proljev povezan s Tasmarom je obično počinjao 2 do 4 mjeseca nakon početka terapije. Proljev je doveo do odustajanja kod 5 % i 6 % bolesnika koji su primali Tasmar 100 mg tri puta dnevno, odnosno 200 mg tri puta dnevno, u usporedbi s 1 % bolesnika koji su primali placebo.

Interakcija s benzerazidom

Zbog interakcije između visokih doza benzerazida i tolkapona (što rezultira povišenim razinama benzerazida), liječnik koji propisuje lijek treba paziti na nuspojave ovisne o dozi dok se ne stekne više iskustva (vidjeti dio 4.5).

MAO inhibitori

Tasmar se ne smije davati zajedno s neselektivnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO) (npr. fenelzin i tranilcipromin). Kombinacija MAO-A i MAO-B inhibitora istovjetna je neselektivnoj MAO-inhibiciji, stoga se ne smiju oba davati istodobno s Tasmarom i pripravcima levodope (vidjeti također dio 4.5). Selektivni MAO-B inhibitori ne smiju se uzimati u dozama većim od preporučenih (npr. selegilin 10 mg/dan) kada se primjenjuju istodobno s Tasmarom.

Varfarin

Budući da je kliničko iskustvo s kombinacijom varfarina i tolkapona ograničeno, treba nadzirati parametre koagulacije kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno.

Posebne populacije

Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) treba liječiti s oprezom. Nisu dostupni podaci o podnošljivosti tolkapona u ovim populacijama (vidjeti dio 5.2).

Tasmar sadrži laktozu i natrij

Bolesnici s rijetkim, nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Poznato je da Tasmar, kao COMT inhibitor, povećava bioraspoloživost istodobno primjenjivane levodope. Posljedično povećanje dopaminergičke stimulacije može voditi do dopaminergičkih nuspojava opaženih nakon liječenja COMT inhibitorima. Najčešće od njih su pojačana diskinezija,

mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, sinkopa, ortostatske smetnje, konstipacija, poremećaji spavanja, somnolencija, halucinacije.

Levodopa je povezivana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna. Iznenadni nastup sna tijekom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez svjesnosti ili znakova upozorenja, prijavljen je vrlo rijetko. Bolesnici moraju biti informirani o tome te im se mora savjetovati da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima tijekom liječenja levodopom. Bolesnici koji su iskusili somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog nastupa sna moraju se suzdržati od upravljanja vozilima ili rada na strojevima (vidjeti dio 4.7). Nadalje se može razmotriti smanjenje doze levodope ili prestanak terapije (vidjeti dio 4.7).

Kateholi i drugi lijekovi metabolizirani katehol-O-metiltransferazom (COMT)

Tolkapon može utjecati na farmakokinetiku lijekova metaboliziranih COMT-om. Nisu opaženi učinci na farmakokinetiku COMT-ovog supstrata karbidope. Opažena je interakcija s benzerazidom, koja može voditi do povišenih razina benzerazida i njegovog aktivnog metabolita. Veličina učinka bila je ovisna o dozi benzerazida. Koncentracije benzerazida u plazmi opažene nakon istodobne primjene tolkapona i benzerazida-25 mg/levodope bile su još uvijek unutar raspona vrijednosti opaženih samo s levodopom/benzerazidom. S druge strane, nakon istodobne primjene tolkapona i benzerazida-50 mg/levodope, koncentracije benzerazida u plazmi mogu se povećati iznad razina uobičajeno opaženih samo s levodopom/benzerazidom. Učinak tolkapona na farmakokinetiku drugih lijekova metaboliziranih COMT-om, kao što su α -metildopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin i izoprenalin još nije procijenjen. Liječnik koji propisuje lijek treba pažljivo pratiti moguće nuspojave prouzročenih pretpostavljenim povećanjem plazmatskih razina ovih lijekova kada se uzimaju istodobno s Tasmarom.

Učinak tolkapona na metabolizam drugih lijekova

Zbog njegova afiniteta za citokrom CYP2C9 *in vitro*, tolkapon može međudjelovati s lijekovima čiji je klirens ovisan o tom metaboličkom putu, kao što su tolbutamid i varfarin. U ispitivanju interakcija tolkapon nije promijenio farmakokinetiku tolbutamida. Stoga se klinički značajne interakcije koje uključuju citokrom CYP2C9 ne čine vjerojatnima.

Budući da su klinički podaci koji se odnose na kombinaciju varfarina i tolkapona ograničeni, parametri koagulacije se moraju nadzirati kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno.

Lijekovi koji povisuju kateholamine

Budući da tolkapon međudjeluje s metabolizmom kateholamina, teoretski su moguće interakcije s drugim lijekovima koji utječu na razine kateholamina.

Kada se Tasmar davao zajedno s levodopom/karbidopom i desipraminom, nije bilo značajne promjene u krvnom tlaku, brzini pulsa i plazmatskim koncentracijama desipramina. U cjelini, učestalost nuspojava povećala se neznatno. Te su nuspojave bile predvidljive na temelju poznatih nuspojava svakog od tri lijeka pojedinačno. Stoga treba biti oprezan kada se snažni inhibitori pohrane noradrenalina kao što su desipramin, maprotilin ili venlafaksin daju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću koji se liječe Tasmarom i pripravcima levodope.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su primali Tasmar/pripravke levodope prijavili su nuspojave sličnog profila neovisno o tome jesu li ili nisu istodobno uzimali selegilin (MAO-B inhibitor).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni tolkapona u trudnica. Stoga, Tasmar treba primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalne rizike za fetus.

Dojenje

U ispitivanjima na životinjama tolkapon se izlučivao u majčino mlijeko.

Sigurnost tolkapona za dojenčad je nepoznata; stoga, žene ne bi smjele dojiti tijekom liječenja Tasmalom.

Plodnost

U štakora i kunića opažena je embriofetalna toksičnost nakon primjene tolkapona (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka Tasmara na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja da Tasmar štetno utječe na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti da njihova sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti ugrožena zbog simptoma Parkinsonove bolesti.

Poznato je da Tasmar, kao COMT inhibitor, povećava bioraspoloživost istodobno primijenjene levodope. Posljedično povećanje dopaminergičke stimulacije može voditi do dopaminergičkih nuspojava opaženih nakon liječenja COMT inhibitorima. Bolesnici koji se liječe levodopom i razviju somnolenciju i/ili epizode iznenadnog sna moraju biti informirani da se suzdržavaju od upravljanja vozilima ili upuštanja u aktivnosti u kojima bi oštećena pozornost mogla predstavljati rizik od ozbiljne ozljede ili smrti za njih ili za druge osobe (npr. rad na strojevima) sve dok takve ponavljajuće epizode i somnolencija ne prestanu (vidjeti također dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Najčešće opažene nuspojave povezane s primjenom Tasmara koje su se javljale češće nego u bolesnika koji su primali placebo navedene su u tablici ispod. Međutim, poznato je da Tasmar, kao COMT inhibitor, povećava bioraspoloživost istodobno primijenjene levodope. Posljedično povećanje dopaminergičke stimulacije može dovesti do dopaminergičkih nuspojava opaženih nakon liječenja COMT inhibitorima. Najčešće od njih su pojačana diskinezija, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, sinkopa, ortostatske smetnje, konstipacija, poremećaji spavanja, somnolencija, halucinacije.

Jedina nuspojava koja je obično vodila do prekida liječenja Tasmalom u kliničkim ispitivanjima bio je proljev (vidjeti dio 4.4).

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Iskustvo s Tasmalom dobiveno u paralelnim randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću prikazano je u sljedećoj tablici koja navodi nuspojave potencijalno povezane s Tasmalom.

Sažetak nuspojava potencijalno povezanih s Tasmalom s grubim stopama učestalosti iz placebo kontroliranih ispitivanja faze 3:

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Štetni događaji
Infekcije i infestacije	često	infekcija gornjeg respiratornog trakta
Psijijatrijski poremećaji	vrlo često	poremećaj spavanja
		prekomjerno sanjanje
		somnolencija
		konfuzija
		halucinacije

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Štetni događaji
	rijetko	poremećaj kontrole impulsa* (povećanje libida, hiperseksualnost, patološko kockanje, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje kompulzivno jedenje (vidjeti dio 4.4))
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	diskinezija
		distonija
		glavobolja
		omaglica
		somnolencija
		ortostatske smetnje
	rijetko	grupa simptoma neuroleptičkog malignog sindroma (vidjeti dio 4.4)
	često	hipokinezija sinkopa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina
		proljevi
	često	povraćanje
		konstipacija
		kserostomija
		bol u abdomenu
		dispepsija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	anoreksija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	pojačano znojenje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	diskoloracija urina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	bol u prsnom košu
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatocelularno oštećenje, u rijetkim slučajevima s fatalnim ishodom* (vidjeti dio 4.4)
Pretrage	često	povećanje alanin aminotransferaze (ALT)

: Nuspojave čija se učestalost nije mogla odrediti u kliničkim ispitivanjima (tj. kada specifične nuspojave nisu primijećene tijekom kliničkih ispitivanja već je izvješteno o njima samo nakon stavljanja lijeka u promet) označene su zvjezdicom (), a kategorija učestalosti izračunana je prema EU smjernicama.

Povećanje alanin aminotransferaze

Povećanja na više od tri puta od gornje granice normale (GGN) u alanin aminotransferazi (ALT) javila su se u 1 % bolesnika koji su primali Tasmar 100 mg tri puta dnevno i 3 % bolesnika koji su primali 200 mg tri puta dnevno. Povećanja su bila približno dva puta vjerojatnija u žena. Povećanja su se obično javila unutar 6 do 12 tjedana nakon početka liječenja te nisu bila povezana s nikakvim kliničkim znakovima i simptomima. U otprilike polovini slučajeva razine transaminaza su se spontano vratile na početne vrijednosti tijekom nastavka bolesnikova liječenja Tasmarom. Za preostale, kad je liječenje prekinuto, razine transaminaza vratile su se na vrijednosti prije početka liječenja.

Hepatocelularno oštećenje

Tijekom tržišne primjene prijavljeni su rijetki slučajevi hepatocelularnog oštećenja sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Grupa simptoma neuroleptičkog malignog sindroma

Nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja Tasmalom, ili nakon početka liječenja Tasmalom kada je to bilo praćeno značajnim smanjenjem drugih istodobno primjenjivanih dopaminergičkih lijekova, prijavljeni su izolirani slučajevi bolesnika sa simptomima koji upućuju na grupu simptoma neuroleptičkog malignog sindroma (vidjeti dio 4.4). Uz to, opažene su rabdomioliza sekundarna NMS-u ili teška diskinezija.

Diskoloracija urina

Tolkapon i njegovi metaboliti su žuti i mogu prouzročiti neškodljivu intenzivniju boju urina kod bolesnika.

Poremećaji kontrole impulse

U bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim liječenjima kao što je Tasmal u kombinaciji s levodopom može se javiti patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje (vidjeti dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi slučajnog ili namjernog predoziranja tabletama tolkapona. Međutim, kliničke posljedice tih slučajeva bile su toliko različite da se ne mogu izvesti opći zaključci iz slučajeva.

Najviša doza tolkapona primijenjena u ljudi bila je 800 mg tri puta dnevno sa ili bez istodobno primijenjene levodope u jednodnevnom ispitivanju na zdravim, starijim dobrovoljcima. Vršne koncentracije tolkapona u plazmi pri ovoj dozi bile su prosječno 30 µg/ml (u usporedbi s 3 i 6 µg/ml sa 100 mg tolkapona tri puta dnevno, odnosno 200 mg tolkapona tri puta dnevno). Opažene su mučnina, povraćanje i omaglica, osobito u kombinaciji s levodopom.

Zbrinjavanje predoziranja

Savjetuje se hospitalizacija. Indicirana je opća suportivna njega. Na temelju fizikalno-kemijskih svojstava spoja, nije vjerojatno da će hemodijaliza biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, ostali dopaminergici, ATK oznaka: NO4BX01

Mehanizam djelovanja

Tolkapon je oralni aktivni, selektivni i reverzibilni inhibitor katehol-*O*-metiltransferaze (COMT). Primijenjen istodobno s levodopom i inhibitorom dekarboksilaze aromatske aminokiseline (AADC-I), dovodi do stabilnijih razina levodope u plazmi reducirajući metabolizam levodope na 3-metoksi-4-hidroksi-L-fenilalanin (3-OMD).

Visoke razine 3-OMD-a u plazmi povezivane su sa slabim odgovorom na levodopu u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Tolkapon značajno smanjuje stvaranje 3-OMD-a.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima pokazala su da tolkapon reverzibilno inhibira aktivnost COMT-a ljudskih eritrocita nakon peroralne primjene. Inhibicija je blisko povezana s koncentracijama tolkaponu u plazmi. S 200 mg tolkaponu maksimalna inhibicija aktivnosti eritrocitnog COMT-a je prosječno bila veća od 80 %. Tijekom doziranja Tasmara od 200 mg tri puta dnevno, inhibicija eritrocitnog COMT-a bila je 30 % do 45 %, bez razvoja tolerancije.

Nakon prekida liječenja tolkaponom opažena su prolazna povišenja aktivnosti eritrocitnog COMT-a viša od razina prije liječenja. Međutim, ispitivanje bolesnika s Parkinsonovom bolešću potvrdilo je da nakon prestanka liječenja nije bilo značajne promjene u farmakokinetici levodope ili u bolesnikovu odgovoru na levodopu, u odnosu na razine prije liječenja.

Kada se Tasmar primjenjuje zajedno s levodopom, relativna bioraspoloživost (AUC) levodope povećava se približno dva puta. To je zbog smanjenja klirensa L-dope što rezultira produljenjem terminalnog poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) levodope. Općenito, prosječne vršne koncentracije levodope u plazmi (C_{max}) i vrijeme njihove pojave (t_{max}) bili su nepromijenjeni. Nastup učinaka javlja se nakon prve primjene. Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima s Parkinsonovom bolešću potvrdila su da se maksimalni učinak javlja sa 100-200 mg tolkaponu. Tolkapon je značajno i ovisno o dozi smanjio plazmatske razine 3-OMD-a kada se davao s levodopom/AADC-I (inhibitor dekarboksilaze aromatske aminokiseline) (benzerazid ili karbidopa).

Učinak tolkaponu na farmakokinetiku levodope sličan je kod svih farmaceutskih oblika levodope/benzerazida i levodope/karbidope; neovisan je o dozi levodope, omjeru levodope/AADC-I (benzerazid ili karbidopa) te primjeni oblika s produljenim oslobađanjem.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dvostruko slijepa placebo kontrolirana klinička ispitivanja pokazala su značajno smanjenje od otprilike 20 % do 30 % u *OFF* vremenu te slično povećanje u *ON* vremenu, popraćeno sa smanjenom težinom simptoma u fluktuirajućim bolesnicima koji su primali Tasmar. Ispitivačeva opća procjena učinkovitosti je također pokazala značajno poboljšanje.

Dvostruko slijepo ispitivanje usporedilo je Tasmar s entakaponom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji su imali najmanje tri sata dnevno u *OFF* vremenu dok su primali optimiziranu terapiju levodopom. Primarni ishod bio je razmjer bolesnika s 1 ili više sati povećanja u *ON* vremenu (vidjeti tablicu 1).

Tab. 1 Primarni i sekundarni ishodi dvostruko slijepog ispitivanja

	Entakapon N=75	Tolkapon N=75	p vrijednost	95 % CI
Primarni ishod				
Broj (udio) s odgovorom od ≥ 1 sat u <i>ON</i> vremenu	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2; 26,6
Sekundarni ishod				
Broj (udio) s umjerenim ili značajnim poboljšanjem	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4; 28,1
Broj (udio) poboljšanja u oba primarna i sekundarna ishoda	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

5.2 Farmakokinetička svojstva

U terapijskom rasponu, farmakokinetika tolkaponu je linearna i neovisna o istodobnoj primjeni levodope/AADC-I (benzerazid ili karbidopa).

Apsorpcija

Tolkapon se brzo apsorbira sa t_{max} od približno 2 sata. Apsolutna bioraspoloživost oralne primjene je otprilike 65 %. Tolkapon se ne akumulira s dozama od 100 do 200 mg tri puta dnevno. Pri ovim dozama C_{max} je približno 3, odnosno 6 $\mu\text{g/ml}$. Hrana odgađa i smanjuje apsorpciju tolkaponu, ali je relativna bioraspoloživost doze tolkaponu uzete s obrokom još uvijek 80 % do 90 %.

Distribucija

Volumen distribucije (V_{ss}) tolkapona je mali (9 l). Tolkapon se ne distribuira u tkiva zbog njegova visoka vezivanja na proteine plazme (>99,9 %). *In vitro* pokusi pokazali su da se tolkapon vezuje uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija/Eliminacija

Tolkapon se gotovo potpuno metabolizira prije izlučivanja, a tek se mala količina (0,5 % doze) nađe nepromijenjena u urinu. Glavni metabolički put tolkapona je konjugacija u njegov inaktivni glukuronid. Nadalje, spoj se metilira COMT-om u 3-O-metil-tolkapon i metabolizira se citokromima P450 3A4 i P450 2A6 u primarni alkohol (hidroksilacija metilne skupine), koji posljedično oksidira u karboksilnu kiselinu. Redukcija u pretpostavljeni amin, kao i posljedična N-acetilacija, javlja se u manjem opsegu. Nakon peroralne primjene, 60 % tvari povezane s lijekom izlučuje se u urin, a 40 % u feces.

Tolkapon je lijek s niskim omjerom ekstrakcije (omjer ekstrakcije = 0,15), s umjerenim sistemskim klirensom od otprilike 7 l/h. Tolkapon ima $t_{1/2}$ od približno 2 sata.

Oštećenje funkcije jetre

Tasmar je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre ili povišenim jetrenim enzimima zbog rizika od oštećenja jetre opaženog tijekom postmarketinške primjene. Ispitivanje bolesnika s oštećenjem funkcije jetre pokazalo je da umjerena necirotična bolest jetre nema utjecaja na farmakokinetiku tolkapona. Međutim, u bolesnika s umjerenom cirotičnom bolešću jetre, klirens nevezanog tolkapona bio je smanjen za gotovo 50 %. Ovo smanjenje može dvostruko povećati prosječnu koncentraciju nevezanog lijeka.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika tolkapona nije istražena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, povezanost između funkcije bubrega i farmakokinetike tolkapona bila je istražena pomoću populacijske farmakokinetike tijekom kliničkih ispitivanja. Podaci o više od 400 bolesnika potvrdili su da bubrežna funkcija ne utječe na farmakokinetiku tolkapona kroz široki raspon vrijednosti klirensa kreatinina (30-130 ml/min). To se može objasniti činjenicom da se samo zanemariva količina nepromijenjenog tolkapona izlučuje u urin, te da se glavni metabolit, tolkapon-glukuronid, izlučuje i putem urina i žuči (feces).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne toksičnosti.

Karcinogeneza, mutageneza

U ispitivanju kancerogenosti od 24 mjeseca pokazalo se da 3 % i 5 % štakora u skupinama srednjih, odnosno, visokih doza ima bubrežne epitelijalne tumore (adenome ili karcinome). Međutim, nisu opaženi dokazi za renalnu toksičnost u skupini koja je primala nisku dozu. Opažena je povećana učestalost adenokarcinoma maternice u skupini štakora koja je primala visoke doze u ispitivanju kancerogenosti. Nije bilo sličnih bubrežnih otkrića u ispitivanjima kancerogenosti na miševima ili psima.

Mutageneza

Nije se pokazalo da je tolkapon genotoksičan u potpunoj seriji ispitivanja mutagenosti.

Reproduktivna toksičnost

Pokazalo se da tolkapon, kada se primjenjuje sam, nije teratogen niti ima bilo kakve značajne učinke na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kalcijev hidrogenfosfat
celuloza, mikrokristalična
povidon K30
natrijev škroboglikolat
laktoza hidrat
talk
magnezijev stearat.

Film ovojnica:

hidroksipropilmetilceluloza
talk
željezov oksid, žuti
etilceluloza
titanijev dioksid (E171)
triacetin
natrijev laurilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC blisteri (veličine pakiranja od 30 ili 60 filmom obloženih tableta).
Staklene bočice boje jantara bez sredstva za sušenje (veličine pakiranja od 100 filmom obloženih tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/97/044/004-6

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum obnove: 31. kolovoza 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. srpnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja će PSUR-eve za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), oba dokumenta mogu biti podnesena istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Ovaj lijek ima dodatne mjere minimizacije rizika za sljedeće rizike: ozbiljni događaji vezani uz jetru i neuroleptički maligni sindrom (NMS).

Dodatne mjere minimizacije rizika sastoje se od dnevnika za bolesnika u koji se bilježe vrijednosti i datumi pretraga jetre. Uz to, bolesnicima i njegovateljima pružaju se informacije o zdravstvenim stanjima povezanim s oštećenjem jetre, kao i neuroleptičkim malignim sindromom.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija bočice i naljepnica

1. NAZIV LIJEKA

Tasmar 100 mg filmom obložene tablete
tolkapon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg tolkapona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.
Tablete treba progutati cijele. Nemojte lomiti ili drobiti tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/044/007 30 tableta
EU/1/97/044/008 60 tableta
EU/1/97/044/003 100 tableta
EU/1/97/044/010 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tasmar 100 mg (primjenjivo samo na vanjsko pakiranje)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Tasmar 100 mg filmom obložene tablete
tolkapon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg tolkapona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.
Tablete treba progutati cijele. Nemojte lomiti ili drobiti tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tasmar 100 mg (primjenjivo samo na vanjsko pakiranje)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE NAJMANJE MORA SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Tasmar 100 mg filmom obložene tablete
tolkapon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija i naljepnica bočice

1. NAZIV LIJEKA

Tasmar 200 mg filmom obložene tablete
tolkapon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg tolkapon

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

100 filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.
Tablete treba progutati cijele. Nemojte lomiti ili drobiti tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/044/006 100 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tasmar 200 mg (primjenjivo samo na vanjsko pakiranje)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Tasmar 200 mg filmom obložene tablete
tolkapon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg tolkapona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.
Tablete treba progutati cijele. Nemojte lomiti ili drobiti tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tasmar 200 mg (primjenjivo samo na vanjsko pakiranje)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE NAJMANJE MORA SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Tasmar 200 mg filmom obložene tablete
tolkapon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tasmar 100 mg filmom obložene tablete
tolkapon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tasmar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tasmar
3. Kako uzimati Tasmar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tasmar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tasmar i za što se koristi

Tasmar se koristi zajedno s levodopom (kao levodopa/benzerazid ili levodopa/karbidopa) za liječenje Parkinsonove bolesti.

Tasmar se primjenjuje kada svi drugi lijekovi ne mogu stabilizirati Parkinsonovu bolest.

Za liječenje Vaše Parkinsonove bolesti već uzimate levodopu.

Prirodni protein (enzim) u Vašem tijelu, katehol-O-metiltransferaza (engl. *catechol-O-methyltransferase*, COMT) razgrađuje levodopu. Tasmar blokira taj enzim te time usporava razgrađivanje levodope. To znači da biste tijekom uzimanja ovog lijeka zajedno s levodopom (kao levodopa/benzerazid ili levodopa/karbidopa) trebali iskusiti poboljšanje simptoma Parkinsonove bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tasmar

Nemojte uzimati Tasmar:

- ako imate bolest jetre ili povišene jetrene enzime
- ako imate teške nevoljne pokrete (diskineziju)
- ako u povijesti bolesti imate teške simptome kočenja mišića, vrućice ili mentalne smetenosti (kompleks simptoma neuroleptičkog malignog sindroma (NMS)) i/ili imate oštećenje skeletnog mišićnog tkiva (netraumatsku rabdomiolizu) ili vrućicu (hipertermiju)
- ako ste preosjetljivi (alergični) na djelatnu tvar tolkapon ili na bilo koji drugi sastojak Tasmara.
- ako imate posebnu vrstu tumora u srži nadbubrežne žlijezde (feokromocitom)
- ako uzimate određene lijekove za liječenje depresije i tjeskobe, koji se zovu neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze (MAO)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Tasmar.

Ne smijete početi uzimati Tasmar ako Vaš liječnik nije

- opisao rizike liječenja Tasmalom
- objasnio mjere koje su potrebne da se ti rizici smanje
- odgovorio na sva pitanja koja ste imali

- ako ste trudni ili namjeravate zatrudnjeti. Vaš će liječnik razmotriti rizike i dobiti uzimanja Tasmara tijekom trudnoće. Učinci Tasmara nisu ispitivani u dojenčadi. Ne smijete dojiti dijete tijekom liječenja Tasmalom.

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaša obitelj / njegovatelj primijeti da razvijate nagone ili želje da se ponašate na način koji nije uobičajen za Vas ili ne možete odoljeti impulsima, nagonima ili iskušenjima da izvodite određene aktivnosti koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. Takva ponašanja se nazivaju poremećaji kontrole impulsa te mogu uključivati ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, nenormalno jak seksualni nagon ili preokupaciju s povećanjem seksualnih misli ili osjećaja. Vaš liječnik će možda morati razmotriti Vaša liječenja.

Smijete primati Tasmal samo ako Vaša Parkinsonova bolest nije odgovarajuće kontrolirana primjenom drugih terapija.

Nadalje, Vaš će liječnik prekinuti liječenje Tasmalom ako se Vaše stanje nakon 3 tjedna ne poboljša dovoljno značajno da opravda rizike od nastavka liječenja.

Oštećenje jetre:

Tasmal može prouzročiti rijetko, ali potencijalno smrtonosno oštećenje jetre. Oštećenje jetre najčešće se javljalo nakon 1 mjeseca i prije 6 mjeseci. Treba također napomenuti da ženski bolesnici imaju veći rizik od oštećenja jetre. Stoga se moraju razmotriti sljedeće preventivne mjere.

Prije početka liječenja:

Kako bi se smanjio rizik od oštećenja jetre, ne biste smjeli uzimati Tasmal

- ako imate bolest jetre
- u slučaju povišenih jetrenih funkcija u krvnom nalazu učinjenom prije početka liječenja (testovi alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST)).

Dok traje liječenje:

Tijekom liječenja će krvni testovi biti učinjeni u sljedećim vremenskim razmacima:

- svaka 2 tjedna tijekom prvih 12 mjeseci terapije,
- svaka 4 tjedna tijekom sljedećih 6 mjeseci terapije,
- svakih 8 tjedana tijekom daljnjeg liječenja.

Ako ovi krvni nalazi budu abnormalni, liječenje će biti prekinuto.

Liječenje Tasmalom ponekad može dovesti do poremećaja u načinu rada jetre. Stoga se trebate odmah obratiti liječniku ako iskusite simptome kao što su mučnina, povraćanje, bol u želucu (osobito kod jetre u gornjem desnom području), gubitak apetita, slabost, vrućica, tamnija mokraća, žutica (žuta koža ili oči) ili ako se lakše umorite.

Ako ste se već liječili Tasmalom i razvili akutno oštećenje jetre tijekom liječenja, ne biste se smjeli ponovno liječiti Tasmalom.

NMS (neuroleptički maligni sindrom):

Tijekom liječenja Tasmalom mogu se javiti simptomi neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).

NMS se sastoji od nekih ili svih od sljedećih simptoma:

- jaka mišićna ukočenost, trzajni pokreti mišića, ruku ili nogu i bol mišića.

Oštećenje mišića može ponekad prouzročiti tamnu mokraću.

- drugi važni simptomi su visoka vrućica i mentalna smetenost.

Rijetko, nakon naglog smanjenja ili prestanka liječenja Tasmalom ili drugim antiparkinsonicima, možete iskusiti teške simptome mišićne ukočenosti, vrućicu ili mentalnu smetenost. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika.

Moraju se razmotriti sljedeće preventivne mjere.

Prije početka liječenja:

Radi smanjenja rizika od NMS-a, ne biste smjeli primjenjivati Tasmal ako Vaš liječnik kaže da imate teške nevoljne pokrete (diskineziju) ili prethodnu bolest koja je možda bila NMS.

Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate, koje ste dobili na recept ili bez recepta, jer se rizik od NMS-a može povećati ako uzimate neke specifične lijekove.

Tijekom liječenja:

Ako razvijete bilo koje simptome opisane iznad za koje mislite da bi mogli biti NMS, trebate ih odmah prijaviti svom liječniku.

Nemojte prekidati liječenje Tasmalom ili bilo kojim drugim lijekom za Parkinsonovu bolest, a da to ne kažete svom liječniku, jer to može povećati rizik od NMS-a.

Također obavijestite svog liječnika:

- ako imate bilo koju drugu bolest pored Parkinsonove bolesti
- ako ste alergični na druge lijekove, hranu i boje
- ako ubrzo nakon početka te tijekom liječenja Tasmalom imate simptome koje je mogla prouzročiti levodopa, kao što su nevoljni pokreti (diskinezija) i mučnina.

Ako se osjećate loše, obratite se svom liječniku jer možda trebate uzimati manje levodope.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Tasmala u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Ne postoji značajna indikacija za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Tasmal

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji nisu propisani (bezreceptne i biljne lijekove).

Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate, osobito ako su to:

- antidepresivi
- *alfa*-metildopa (koristi se za liječenje povišenog krvnog tlaka)
- apomorfina (koristi se za Parkinsonovu bolest)
- dobutamin (koristi se za kroničnu bolest srca)
- adrenalin i izoprenalin (oboje se koriste za srčane udare)
- antikoagulansi varfarinskog tipa (koji sprječavaju zgrušavanje krvi). U tom će slučaju Vaš liječnik redovito provoditi krvne testove kako bi nadzirao koliko se lako zgrušava Vaša krv.

Ako odlazite u bolnicu ili Vam je propisan novi lijek, morate reći Vašem liječniku da uzimate Tasmal.

Tasmal s hranom, pićem i alkoholom

Tasmal se može uzeti sa ili bez hrane.

Tasmal se treba uzeti s 1 čašom vode.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Morate reći svom liječniku ako ste trudni ili namjeravate zatrudnjeti. Vaš liječnik će razmotriti rizike i dobiti uzimanja Tasmala tijekom trudnoće.

Učinci Tasmala nisu ispitivani u dojenčadi. Ne smijete dojiti dijete tijekom liječenja Tasmalom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budući da Vaša sposobnost vožnje automobila ili rada sa strojevima može biti pogođena Parkinsonovom bolešću, trebate o tome razgovarati sa svojim liječnikom.

Tasmal ima učinke na simptome Parkinsonove bolesti.

Tasmal primijenjen s drugim lijekovima za Parkinsonovu bolest može prouzročiti prekomjernu omamljenost (somniaenciju) i epizode iznenadnog nastupa sna (možete iznenada zaspati). Stoga se morate suzdržati od vožnje i rada na strojevima dok takve ponavljajuće epizode i prekomjerna omamljenost ne prestanu.

Tasmar sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tasmar

Uvijek uzmite Tasmar točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza i učestalost primjene

Vaš liječnik će uvijek početi liječenje standardnom dozom od 1 tablete (100 mg (1 tableta)) 3 puta dnevno.

Ako se unutar 3 tjedna od početka liječenja ne vide koristi, liječenje Tasmalom treba prekinuti.

Kako bi poboljšao učinkovitost Vaš liječnik smije dozu povećati samo na 3 puta dnevno po 2 tablete (200 mg tri puta dnevno), ako poboljšanje u kontroliranju simptoma Parkinsonove bolesti nadjačava očekivano pojačanje nuspojava. Nuspojave pri većoj dozi mogu često biti teške i mogu zahvatiti Vašu jetru. Ako Vam ne bude bolje nakon ukupno 3 tjedna pri većoj dozi, Vaš liječnik bi trebao prekinuti liječenje Tasmalom.

Vaša doza levodope će se možda morati promijeniti pri početku i tijekom liječenja Tasmalom. Vaš liječnik će Vam savjetovati što učiniti.

Kako uzimati lijek:

Progutajte Tasmar s 1 čašom vode.

Nemojte lomiti ili mrviti tablete.

Prvu tabletu Tasmara trebate uzeti ujutro zajedno s Vašim drugim lijekom za Parkinsonovu bolest 'levodopom'.

Sljedeće doze Tasmara trebali biste uzeti 6 i 12 sati kasnije.

Vrijeme dana	Doza	Napomena
Jutro	1 filmom obložena tableta Tasmar	Zajedno s prvom dnevnom dozom 'levodope'
Tijekom dana	1 filmom obložena tableta Tasmar	
Večer	1 filmom obložena tableta Tasmar	

Ako uzmete više Tasmara nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili bolnici jer Vam je možda potrebna hitna medicinska pomoć.

Ako druga osoba slučajno uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku ili bolnici jer će njoj ili njemu možda biti potrebna hitna medicinska pomoć.

Simptomi predoziranja mogu uključivati mučninu, povraćanje, omaglicu i otežano disanje.

Ako ste zaboravili uzeti Tasmar

Uzmite lijek čim se sjetite, a zatim nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme. Međutim, ako bi uzimanje sljedeće doze trebalo slijediti odmah nakon toga, nemojte nadoknađivati propuštenu dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu pojedinačnu dozu. Ako ste zaboravili nekoliko doza, obavijestite svog liječnika te primijenite savjet koji ste dobili.

Ako prestanete uzimati Tasmar

Nemojte smanjivati dozu niti prekidati primjenu lijeka, osim ako Vam to kaže liječnik. Uvijek pratite upute svog liječnika o trajanju liječenja Tasmalom.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih ispod definirana je koristeći se sljedećom konvencijom:

Vrlo često:	mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
Često:	mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
Manje često:	mogu se javiti u do 1 na 100 osoba
Rijetko:	mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba
Vrlo rijetko:	mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba
Nepoznato:	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika što je prije moguće:

- ako se **ne osjećate dobro** dok uzimate Tasmar
- ako imate simptome kao što su **mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, gubitak apetita, slabost, vrućica, tamnija mokraća ili žutica** jer su manje često opaženi poremećaji u načinu rada jetre, a ponekad i teški hepatitis,
- ako primijetite **da Vam je mokraća tamnija** jer to može biti znak mišićnog ili jetrenog oštećenja.
Bilo koja druga žuta promjena boje mokraće je obično bezopasna.
- ako razvijete **dugotrajni ili teški proljev**.

Ubrzo nakon početka te tijekom liječenja Tasmarom možda ćete imati simptome prouzročene levodopom kao što su nevoljni pokreti i mučnina. Stoga, ako se osjećate loše, trebate se obratiti svom liječniku jer će možda biti potrebno promijeniti Vašu dozu levodope.

Druge moguće nuspojave:

Vrlo često:

- nevoljni pokreti (diskinezija)
- mučnina, gubitak apetita, proljev
- glavobolja, omaglica
- poremećaji spavanja, izrazita pospanost
- osjećaj ošamućenosti dok stojite (ortostatske smetnje),
- mentalna smetenost i halucinacije
- poremećaj pokreta s nevoljnim mišićnim grčevima ili iskrivljenim položajima (distonija)
- prekomjerno sanjanje

Često:

- bol u prsnom košu
- zatvor, probavne tegobe, želučana bol, povraćanje, suha usta
- nesvjestica
- pojačano znojenje,
- simptomi nalik gripi
- smanjenje voljnih i nevoljnih pokreta (hipokinezija)
- infekcija gornjih dišnih puteva
- povećanje specifičnih enzima jetre
- promjena boje urina

Manje često:

- oštećenje jetre, u rijetkim slučajevima sa smrtnim ishodom

Rijetko:

- teški simptomi ukočenosti mišića, vrućica ili mentalna smetenost (neuroleptički maligni sindrom) kada se liječenje lijekovima za Parkinsonovu bolest naglo smanji ili ukine

- poremećaj kontrole impulsa (nemogućnost odupiranja impulsu za neki postupak koji može biti štetan)
To može uključivati:
 - o snažan impuls za prekomjernim kockanjem unatoč ozbiljnim osobnim ili obiteljskim posljedicama
 - o promijenjen ili povećan spolni interes i ponašanje koje značajno zabrinjava Vas ili druge, na primjer, pojačani spolni nagon
 - o nekontrolirano prekomjerno kupovanje ili trošenje
 - o prejedanje (jedenje velikih količina hrane u kratkom vremenskom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje više hrane nego što je normalno i više nego što je potrebno za zadovoljenje gladi).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koje od ovih ponašanja; oni će razmotriti načine zbrinjavanja ili smanjenja simptoma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tasmar

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Tasmar se ne smije primijeniti ako primijetite da su tablete oštećene.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tasmar sadrži

- Djelatna tvar je tolkapon (100 mg u svakoj filmom obloženoj tableti)
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: kalcijev hidrogenfosfat, mikrokristalična celuloza, povidon K30, natrijev škroboglikolat, laktoza hidrat (pogledajte dio 2. "Tasmar sadrži laktozu"), talk, magnezijev stearat.
Film ovojnica: hidroksipropilmetilceluloza, talk, žuti željezov oksid, etilceluloza, titanijev dioksid (E171), triacetin, natrijev laurilsulfat.

Kako Tasmar izgleda i sadržaj pakiranja

Tasmar je blijeda do svijetložuta, ovalna filmom obložena tableta. "TASMAR" i "100" su ugravirani na jednoj strani. Tasmar se isporučuje kao filmom obložene tablete koje sadrže 100 mg tolkapon. Dostupne su u blisterima u veličinama pakiranja od 30 ili 60 tableta te u staklenim bočicama u veličinama pakiranja od 30, 60, 100 ili 200 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15

DUBLIN

Irska

Proizvođač

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów

Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Belgique/Belgien

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare

H-1138 Budapest,

Váci út 150.

Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: + 49 8000700800

Nederland

Mylan Healthcare B.V

Krijgsman 20

NL-1186 DM Amstelveen

Tel: +31 20 426 33 00

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +210 010 0002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Guglgasse 15

A-1110 Wien

Tel: + 43 1 86 390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp.z.o.o.

ul. Postepu 21 B

02-676 Warszawa

Tel: +48 22 5466400

France

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

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

Hrvatska

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 18711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 67616137

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tasmar 200 mg filmom obložene tablete
tolkapon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tasmar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tasmar
3. Kako uzimati Tasmar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tasmar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tasmar i za što se koristi

Tasmar se koristi zajedno s levodopom (kao levodopa/benzerazid ili levodopa/karbidopa) za liječenje Parkinsonove bolesti.

Tasmar se primjenjuje kada svi drugi lijekovi ne mogu stabilizirati Parkinsonovu bolest.

Za liječenje Vaše Parkinsonove bolesti već uzimate levodopu.

Prirodni protein (enzim) u Vašem tijelu, katehol-O-metiltransferaza (engl. *catechol-O-methyltransferase*, COMT) razgrađuje levodopu. Tasmar blokira taj enzim te time usporava razgrađivanje levodope. To znači da biste tijekom uzimanja ovog lijeka zajedno s levodopom (kao levodopa/benzerazid ili levodopa/karbidopa) trebali iskusiti poboljšanje simptoma Parkinsonove bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tasmar

Nemojte uzimati Tasmar:

- ako imate bolest jetre ili povišene jetrene enzime
- ako imate teške nevoljne pokrete (diskineziju)
- ako u povijesti bolesti imate teške simptome kočenja mišića, vrućice ili mentalne smetenosti (kompleks simptoma neuroleptičkog malignog sindroma (NMS)) i/ili imate oštećenje skeletnog mišićnog tkiva (netraumatsku rabdomiolizu) ili vrućicu (hipertermiju)
- ako ste preosjetljivi (alergični) na djelatnu tvar tolkapon ili na bilo koji drugi sastojak Tasmara.
- ako imate posebnu vrstu tumora u srži nadbubrežne žlijezde (feokromocitom)
- ako uzimate određene lijekove za liječenje depresije i tjeskobe, koji se zovu neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze (MAO)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Tasmar.

Ne smijete početi uzimati Tasmar ako Vaš liječnik nije

- opisao rizike liječenja Tasmalom
- objasnio mjere koje su potrebne da se ti rizici smanje
- odgovorio na sva pitanja koja ste imali

- ako ste trudni ili namjeravate zatrudnjeti. Vaš će liječnik razmotriti rizike i dobiti uzimanja Tasmara tijekom trudnoće. Učinci Tasmara nisu ispitivani u dojenčadi. Ne smijete dojiti dijete tijekom liječenja Tasmarom.

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaša obitelj / njegovatelj primijeti da razvijate nagone ili želje da se ponašate na način koji nije uobičajen za Vas ili ne možete odoljeti impulsima, nagonima ili iskušenjima da izvodite određene aktivnosti koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. Takva ponašanja se nazivaju poremećaji kontrole impulsa te mogu uključivati ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, nenormalno jak seksualni nagon ili preokupaciju s povećanjem seksualnih misli ili osjećaja. Vaš liječnik će možda morati razmotriti Vaša liječenja.

Smijete primati Tasmara samo ako Vaša Parkinsonova bolest nije odgovarajuće kontrolirana primjenom drugih terapija.

Nadalje, Vaš će liječnik prekinuti liječenje Tasmarom ako se Vaše stanje nakon 3 tjedna ne poboljša dovoljno značajno da opravda rizike od nastavka liječenja.

Oštećenje jetre:

Tasmara može prouzročiti rijetko, ali potencijalno smrtonosno oštećenje jetre. Oštećenje jetre najčešće se javlja nakon 1 mjeseca i prije 6 mjeseci. Treba također napomenuti da ženski bolesnici imaju veći rizik od oštećenja jetre. Stoga se moraju razmotriti sljedeće preventivne mjere.

Prije početka liječenja:

Kako bi se smanjio rizik od oštećenja jetre, ne biste smjeli uzimati Tasmara

- ako imate bolest jetre
- u slučaju povišenih jetrenih funkcija u krvnom nalazu učinjenom prije početka liječenja (testovi alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST)).

Dok traje liječenje:

Tijekom liječenja će krvni testovi biti učinjeni u sljedećim vremenskim razmacima:

- svaka 2 tjedna tijekom prvih 12 mjeseci terapije,
- svaka 4 tjedna tijekom sljedećih 6 mjeseci terapije,
- svakih 8 tjedana tijekom daljnjeg liječenja.

Ako ovi krvni nalazi budu abnormalni, liječenje će biti prekinuto.

Liječenje Tasmarom ponekad može dovesti do poremećaja u načinu rada jetre. Stoga se trebete odmah obratiti liječniku ako iskusite simptome kao što su mučnina, povraćanje, bol u želucu (osobito kod jetre u gornjem desnom području), gubitak apetita, slabost, vrućica, tamnija mokraća, žutica (žuta koža ili oči) ili ako se lakše umorite.

Ako ste se već liječili Tasmarom i razvili akutno oštećenje jetre tijekom liječenja, ne biste se smjeli ponovno liječiti Tasmarom.

NMS (neuroleptički maligni sindrom):

Tijekom liječenja Tasmarom mogu se javiti simptomi neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).

NMS se sastoji od nekih ili svih od sljedećih simptoma:

- jaka mišićna ukočenost, trzajni pokreti mišića, ruku ili nogu i bol mišića. Oštećenje mišića može ponekad prouzročiti tamnu mokraću.
- drugi važni simptomi su visoka vrućica i mentalna smetenost.

Rijetko, nakon naglog smanjenja ili prestanka liječenja Tasmarom ili drugim antiparkinsonicima, možete iskusiti teške simptome mišićne ukočenosti, vrućicu ili mentalnu smetenost. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika.

Moraju se razmotriti sljedeće preventivne mjere.

Prije početka liječenja:

Radi smanjenja rizika od NMS-a, ne biste smjeli primjenjivati Tasmara ako Vaš liječnik kaže da imate teške nevoljne pokrete (diskineziju) ili prethodnu bolest koja je možda bila NMS.

Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate, koje ste dobili na recept ili bez recepta, jer se rizik od NMS-a može povećati ako uzimate neke specifične lijekove.

Tijekom liječenja:

Ako razvijete bilo koje simptome opisane iznad za koje mislite da bi mogli biti NMS, trebate ih odmah prijaviti svom liječniku.

Nemojte prekidati liječenje Tasmalom ili bilo kojim drugim lijekom za Parkinsonovu bolest, a da to ne kažete svom liječniku, jer to može povećati rizik od NMS-a.

Također obavijestite svog liječnika:

- ako imate bilo koju drugu bolest pored Parkinsonove bolesti
- ako ste alergični na druge lijekove, hranu i boje
- ako ubrzo nakon početka te tijekom liječenja Tasmalom imate simptome koje je mogla prouzročiti levodopa, kao što su nevoljni pokreti (diskinezija) i mučnina.

Ako se osjećate loše, obratite se svom liječniku jer možda trebate uzimati manje levodope.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Tasmala u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Ne postoji značajna indikacija za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Tasmal

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji nisu propisani (bezreceptne i biljne lijekove).

Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate, osobito ako su to:

- antidepresivi
- *alfa*-metildopa (koristi se za liječenje povišenog krvnog tlaka)
- apomorfina (koristi se za Parkinsonovu bolest)
- dobutamin (koristi se za kroničnu bolest srca)
- adrenalin i izoprenalin (oboje se koriste za srčane udare)
- antikoagulansi varfarinskog tipa (koji sprječavaju zgrušavanje krvi). U tom će slučaju Vaš liječnik redovito provoditi krvne testove kako bi nadzirao koliko se lako zgrušava Vaša krv.

Ako odlazite u bolnicu ili Vam je propisan novi lijek, morate reći Vašem liječniku da uzimate Tasmal.

Tasmal s hranom, pićem i alkoholom

Tasmal se može uzeti sa ili bez hrane.

Tasmal se treba uzeti s 1 čašom vode.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Morate reći svom liječniku ako ste trudni ili namjeravate zatrudnjeti. Vaš liječnik će razmotriti rizike i dobrobiti uzimanja Tasmala tijekom trudnoće.

Učinci Tasmala nisu ispitivani u dojenčadi. Ne smijete dojiti dijete tijekom liječenja Tasmalom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budući da Vaša sposobnost vožnje automobila ili rada sa strojevima može biti pogođena Parkinsonovom bolešću, trebate o tome razgovarati sa svojim liječnikom.

Tasmal ima učinke na simptome Parkinsonove bolesti.

Tasmal primijenjen s drugim lijekovima za Parkinsonovu bolest može prouzročiti prekomjernu omamljenost (somniaenciju) i epizode iznenadnog nastupa sna (možete iznenada zaspati). Stoga se morate suzdržati od vožnje i rada na strojevima dok takve ponavljajuće epizode i prekomjerna omamljenost ne prestanu.

Tasmar sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tasmar

Uvijek uzmite Tasmar točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza i učestalost primjene

Vaš liječnik će uvijek početi liječenje standardnom dozom od 1 tablete (100 mg (1 tableta)) 3 puta dnevno.

Ako se unutar 3 tjedna od početka liječenja ne vide koristi, liječenje Tasmalom treba prekinuti. Kako bi poboljšao učinkovitost Vaš liječnik smije dozu povećati na veću dozu (200 mg tri puta dnevno), samo ako poboljšanje u kontroliranju simptoma Parkinsonove bolesti nadjačava očekivano pojačanje nuspojava. Nuspojave pri većoj dozi mogu često biti teške i mogu zahvatiti Vašu jetru. Ako Vam ne bude bolje nakon ukupno 3 tjedna pri većoj dozi, Vaš liječnik bi trebao prekinuti liječenje Tasmalom.

Vaša doza levodope će se možda morati promijeniti pri početku i tijekom liječenja Tasmalom. Vaš liječnik će Vam savjetovati što učiniti.

Kako uzimati lijek:

Progutajte Tasmar s 1 čašom vode.

Nemojte lomiti ili mrviti tablete.

Prvu tabletu Tasmara trebate uzeti ujutro zajedno s Vašim drugim lijekom za Parkinsonovu bolest 'levodopom'.

Sljedeće doze Tasmara trebali biste uzeti 6 i 12 sati kasnije.

Vrijeme dana	Doza	Napomena
Jutro	1 filmom obložena tableta Tasmar	Zajedno s prvom dnevnom dozom 'levodope'
Tijekom dana	1 filmom obložena tableta Tasmar	
Večer	1 filmom obložena tableta Tasmar	

Ako uzmete više Tasmara nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili bolnici jer Vam je možda potrebna hitna medicinska pomoć.

Ako druga osoba slučajno uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku ili bolnici jer će njoj ili njemu možda biti potrebna hitna medicinska pomoć.

Simptomi predoziranja mogu uključivati mučninu, povraćanje, omaglicu i otežano disanje.

Ako ste zaboravili uzeti Tasmar

Uzmite lijek čim se sjetite, a zatim nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme. Međutim, ako bi uzimanje sljedeće doze trebalo slijediti odmah nakon toga, nemojte nadoknađivati propuštenu dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu pojedinačnu dozu. Ako ste zaboravili nekoliko doza, obavijestite svog liječnika te primijenite savjet koji ste dobili.

Ako prestanete uzimati Tasmar

Nemojte smanjivati dozu niti prekidati primjenu lijeka, osim ako Vam to kaže liječnik. Uvijek pratite upute svog liječnika o trajanju liječenja Tasmalom.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih ispod definirana je koristeći se sljedećom konvencijom:

Vrlo često:	mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
Često:	mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
Manje često:	mogu se javiti u do 1 na 100 osoba
Rijetko:	mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba
Vrlo rijetko:	mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba
Nepoznato:	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika što je prije moguće:

- ako se **ne osjećate dobro** dok uzimate Tasmar
- ako imate simptome kao što su dugotrajna **mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, gubitak apetita, slabost, vrućica, tamnija mokraća ili žutica** koja može biti znak teškog hepatitisa (upala jetre)
- ako primijetite **da Vam je mokraća tamnija** jer to može biti znak mišićnog ili jetrenog oštećenja.
Bilo koja druga žuta promjena boje mokraće je obično bezopasna.
- ako razvijete **dugotrajni ili teški proljev**.

Ubrzo nakon početka te tijekom liječenja Tasmarom možda ćete imati simptome prouzročene levodopom kao što su nevoljni pokreti i mučnina. Stoga, ako se osjećate loše, trebate se obratiti svom liječniku jer će možda biti potrebno promijeniti Vašu dozu levodope.

Druge moguće nuspojave:

Vrlo često:

- nevoljni pokreti (diskinezija),
- mučnina, gubitak apetita, proljev,
- glavobolja, omaglica
- poremećaji spavanja, izrazita pospanost,
- osjećaj ošamućenosti dok stojite (ortostatske smetnje),
- mentalna smetenost i halucinacije
- poremećaj pokreta s nevoljnim mišićnim grčevima ili iskrivljenim položajima (distonija)
- prekomjerno sanjanje

Često:

- bol u prsnom košu,
- zatvor, probavne tegobe, želučana bol, povraćanje, suha usta
- nesvjestica
- pojačano znojenje,
- simptomi nalik gripu
- smanjenje voljnih i nevoljnih pokreta (hipokinezija)
- infekcija gornjih dišnih puteva
- povećanje specifičnih enzima jetre
- promjena boje urina

Manje često:

- oštećenje jetre, u rijetkim slučajevima sa smrtnim ishodom

Rijetko:

- teški simptomi ukočenosti mišića, vrućica ili mentalna smetenost (neuroleptički maligni sindrom) kada se liječenje lijekovima za Parkinsonovu bolest naglo smanji ili ukine
- poremećaj kontrole impulsa (nemogućnost odupiranja impulsu za neki postupak koji može biti štetan)

To može uključivati:

- o snažan impuls za prekomjernim kockanjem unatoč ozbiljnim osobnim ili obiteljskim posljedicama
- o promijenjen ili povećan spolni interes i ponašanje koje značajno zabrinjava Vas ili druge, na primjer, pojačani spolni nagon
- o nekontrolirano prekomjerno kupovanje ili trošenje
- o prejedanje (jedenje velikih količina hrane u kratkom vremenskom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje više hrane nego što je normalno i više nego što je potrebno za zadovoljenje gladi).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koje od ovih ponašanja; oni će razmotriti načine zbrinjavanja ili smanjenja simptoma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tasmar

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP".

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Tasmar se ne smije primijeniti ako primijetite da su tablete oštećene.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**Što Tasmar sadrži**

- Djelatna tvar je tolkapon (200 mg u svakoj filmom obloženoj tableti)
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: kalcijev hidrogenfosfat, mikrokristalična celuloza, povidon K30, natrijev škroboglikolat, laktoza hidrat (pogledajte dio 2. "Tasmar sadrži laktozu"), talk, magnezijev stearat.
Film ovojnica: hidroksipropilmetilceluloza, talk, žuti željezov oksid, etilceluloza, titanijev dioksid (E171), triacetin, natrijev laurilsulfat.

Kako Tasmar izgleda i sadržaj pakiranja

Tasmar je narančasto žuta do smeđe žuta, ovalna filmom obložena tableta. "TASMAR" i "200" su ugravirani na jednoj strani. Tasmar se isporučuje kao filmom obložene tablete koje sadrži 200 mg tolkapona. Dostupne su u blisterima u veličinama pakiranja od 30 ili 60 tableta te u staklenim bočicama u veličinama pakiranja od 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovoga lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

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

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +210 010 0002

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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

Hrvatska

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 18711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 67616137

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>