

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 100 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg tolcapon.

Hjælpestoffer med kendt virkning: Hver tablet indeholder 7,5 mg lactose

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Bleggul til let gul, hexagonal, bikonveks, filmovertrukken tablet. "TASMAR" og "100" er præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

I kombination med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa er Tasmar indiceret til anvendelse til patienter med idiopatisk levodoparesponderende Parkinsons sygdom og med motoriske fluktuationer, som ikke responderer eller som ikke tolererer andre catechol-O-methyltransferase COMT-hæmmere (se afsnit 5.1). På grund af risikoen for potentiel akut, fatal leverskade, må Tasmar ikke anvendes som førstevalgs-adjuvans til behandling med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa (se afsnit 4.4 og 4.8).

Eftersom Tasmar skal anvendes udelukkende i kombination med levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa er produktinformationerne for disse levodopapræparater også gældende for deres samtidige anvendelse med Tasmar.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Pædiatrisk population

Tasmar bør ikke anvendes til børn under 18 år, da der ikke er tilstrækkelig data om sikkerhed og virkning. Der er ingen relevante indikationer for brug til børn og unge.

Ældre patienter

Det anbefales ikke at justere Tasmar dosis hos ældre patienter.

Patienter med nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3)

Tasmar er kontraindiceret til patienter med leversygdom eller forhøjede leverenzymen.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 5.2)

Det anbefales ikke at justere dosis hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens (creatininclearance på 30 ml/min eller højere). Patienter med svær nyreinsufficiens (creatininclearance < 30 ml/min) skal behandles med forsigtighed. Der findes ingen tilgængelig information om tolerabiliteten af tolcapon hos disse patienter (se afsnit 5.2).

Administration

Tasmar må kun ordineres og patienterne kontrolleres af læger med erfaring i behandlingen af fremskreden Parkinsons sygdom.

Tasmar administreres oralt tre gange dagligt.

Tasmar kan indtages sammen med eller uden mad (se afsnit 5.2).

Tasmar tabletter er fillovertrukne og skal sluges hele, idet tolcapon har en bitter smag.

Tasmar kan kombineres med alle lægemiddelformer af levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa (se også afsnit 4.5)

Den første dagsdosis af Tasmar bør indtages sammen med den første dagsdosis af et levodopapræparat, og efterfølgende doser bør indtages ca. 6 og 12 timer senere. Tasmar kan indtages sammen med eller uden mad (se afsnit 5.2).

Den anbefalede Tasmar-dosis er 100 mg tre gange daglig og kun som adjuvans til behandling med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa. Kun i særlige tilfælde når den forventede øgede kliniske bedring retfærdiggør den øgede risiko for hepatiske reaktioner, kan dosis øges til 200 mg tre gange daglig (Se afsnit 4.4 og 4.8). Hvis betydelig klinisk bedring ikke er set 3 uger efter behandlingens påbegyndelse (uanset dosis), skal Tasmar seponeres. Den maksimale terapeutiske dosis på 200 mg tre gange daglig bør ikke overskrides, da der ikke er evidens for yderligere effekt af højere doser.

Leverfunktionen skal kontrolleres før behandlingen med Tasmar påbegyndes og derefter hver 2. uge i det første behandlingsår, hver 4. uge i de næste 6 måneder og derefter hver 8. uge. Hvis dosis øges til 200 mg tre gange daglig, skal leverenzymene kontrolleres før dosisøgningen og derefter igen med det samme mønster af hyppigheder, som nævnt ovenfor (Se afsnit 4.4 og 4.8).

Tasmar behandlingen bør seponeres, hvis ALAT (alaninaminotransferase) og/eller ASAT (aspartataminotransferase) overskrider den øvre referencegrænse, eller hvis der kommer symptomer eller tegn på start af leversvigt (Se afsnit 4.4).

Justering af levodopa under Tasmar-behandlingen:

Da Tasmar nedsætter nedbrydningen af levodopa i kroppen, kan der komme bivirkninger på grund af øgede levodopakcentrationer, når behandlingen med Tasmar påbegyndes. I de kliniske studier behøvede over 70 % af patienterne en reduktion af deres daglige levodopadosis, hvis den daglige levodopadosis var > 600 mg, eller hvis patienterne havde moderate eller svære dyskinesier før behandlingen blev påbegyndt.

Den gennemsnitlige reduktion af den daglige levodopadosis var ca. 30 % hos de patienter, som krævede reduktion af levodopadosis. Når behandlingen med Tasmar påbegyndes, skal alle patienter informeres om symptomerne på for høj levodopadosis og om, hvad de i så fald skal gøre.

Justering af levodopa efter seponering af Tasmar

De følgende forslag er baseret på farmakologiske overvejelser, og de er ikke undersøgt i kliniske studier. Levodopadosis skal ikke nedsættes, hvis behandlingen med Tasmar seponeres på grund af bivirkninger, som skyldes for meget levodopa. Hvis behandlingen med Tasmar imidlertid seponeres af andre årsager end for meget levodopa, skal levodopadosis måske øges til samme niveau, som før behandlingen med Tasmar påbegyndtes eller højere, specielt hos patienter med store levodopareduktioner ved påbegyndelsen af behandlingen med Tasmar. I alle tilfælde skal patienterne kontrolleres og oplyses om symptomerne på for lidt levodopa og om, hvad de i så fald skal gøre. Justering af levodopa er for det meste nødvendigt 1-2 dage efter seponering af Tasmar.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed overfor tolcapon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tegn på leversygdom eller forhøjede leverenzzymer
- svære dyskinesier
- tidligere malignt neuroleptikasyndrom (MNS) og/eller non-traumatisk rhabdomyolose eller hypertermi
- fæokromocytom
- behandling med non-selektive monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at sikre en korrekt vurdering af fordele og ulemper må behandling med Tasmar kun påbegyndes af læger med erfaring i behandlingen af fremskreden Parkinsons sygdom. Tasmar må ikke ordineres, før en fyldestgørende information af alle risici er blevet diskuteret med patienten.

Tasmar skal seponeres, hvis der ikke ses væsentlig klinisk bedring senest 3 uger efter behandlingens påbegyndelse uanset dosis.

Leverskade:

På grund af risikoen for sjælden men potentiel akut, fatal leverskade, er Tasmar kun indiceret til patienter med idiopatisk levodoparesponderende Parkinsons sygdom og motoriske fluktuationer, som ikke responderer eller som ikke tolererer andre COMT-hæmmere. Periodisk kontrol af leverenzzymer kan ikke pålideligt forudsige fulminant hepatitis. Det er dog den generelle opfattelse, at tidlig opdagelse af lægemiddelinducerede leverskader sammen med øjeblikkelig seponering af den pågældende medicinske behandling øger muligheden for helbredelse. Leverskader er for det meste indtruffet fra 1 til 6 måneder efter, at behandlingen med Tasmar er påbegyndt. Endvidere er der i sjældne tilfælde rapporteret sent forekommende hepatitis efter ca. 18 måneders behandling. Det skal også bemærkes, at kvindelige patienter kan have større risiko for leverskader (se afsnit 4.8).

Før behandlingen påbegyndes: Hvis leverfunktionstestene er abnorme, eller hvis der er tegn på nedsat leverfunktion, må der ikke ordineres Tasmar. Hvis der ordineres Tasmar, skal patienten informeres om tegn og symptomerne på leverskade, og om at kontakte lægen øjeblikkelig.

Under behandlingen: Leverfunktionen skal kontrolleres hver 2. uge i det første behandlingsår, hver 4. uge i de næste 6 måneder og derefter hver 8. uge. Hvis dosis skal øges til 200 mg tre gange daglig, skal leverenzzymerne kontrolleres før dosis øges og derefter kontrolleres igen efter samme mønster af hyppigheder, som beskrevet ovenfor. Behandlingen skal omgående stoppes, hvis ALAT og/eller ASAT overskrider den øvre referencegrænse, eller hvis der kommer symptomer eller tegn på start af leversvigt (persisterende kvalme, træthed, apati, anoreksi, gulsot, mørk urin, kløe og ømhed i øvre højre kvadrant).

Hvis behandlingen seponeres: Patienter, som viser tegn på akut leverskade, mens de får Tasmar, og som stopper med Tasmarbehandling, kan være udsat for øget risiko for leverskade, hvis behandlingen med Tasmar genoptages. Derfor bør disse patienter ikke genoptage behandlingen med Tasmar.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS):

Hos parkinsonpatienter har malignt neuroleptikasyndrom tendens til at indtræffe, når behandling med dopaminerg-forstærkende medicin afbrydes eller stoppes. Hvis der kommer symptomer ved reduktion af dosis eller ved seponering af Tasmar, skal lægen derfor overveje at øge patienternes levodopadosis (se afsnit 4.2).

Enkeltstående tilfælde, som er konsistente med malignt neuroleptikasyndrom, er sat i forbindelse med behandling med Tasmar. Symptomerne er normalt startet under behandlingen med Tasmar eller kort efter, at behandlingen er seponeret. Malignt neuroleptikasyndrom er karakteriseret ved motoriske symptomer (rigiditet, myoclonus og tremor), mentale ændringer (uro, konfusion, stupor

og koma), temperaturstigning, autonom dysfunktion (ustabilt blodtryk, takykardi) og forhøjet serumkreatinphosphokinase (CPK), som kan skyldes myolyse. Diagnosen malignt neuroleptikasyndrom bør overvejes selvom ikke alle ovennævnte symptomer er til stede. Ved sådan en diagnose skal Tasmar øjeblikkelig seponeres, og patienten skal følges nøje. Før behandlingen påbegyndes: For at nedsætte risikoen for malignt neuroleptikasyndrom bør Tasmar ikke ordineres til patienter med svære dyskinesier eller tidligere malignt neuroleptikasyndrom, inklusive rhabdomyolyse og hypertermi (se afsnit 4.3). Patienter som får flere lægemidler med virkninger på forskellige funktioner i centralnervesystemet (CNS) (f.eks. antidepressiva, neuroleptika og antikolinergika) kan have større risiko for at få malignt neuroleptikasyndrom.

Manglende impuls kontrol: Patienter bør kontrolleres regelmæssigt for udvikling af manglende impuls kontrol. Patienter og plejepersonale skal gøres opmærksomme på, at adfærdsmæssige symptomer på manglende impuls kontrol, herunder ludomani, øget libido, hyperseksualitet, overdrevent forbrug eller overdrevne indkøb samt overspisning eller tvangs-spisning kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler som Tasmar i kombination med levodopa. Revurdering af patientens behandling anbefales, hvis patienten udvikler sådanne symptomer.

Dyskinesier, kvalme og andre levodopa-relaterede bivirkninger: Patienter kan komme ud for en øgning af levodopa-relaterede bivirkninger. Disse bivirkninger kan ofte dæmpes ved at reducere dosis af levodopa (se afsnit 4.2).

Diarré: I kliniske undersøgelser observeredes diarré hos hhv. 16 % og 18 % hos patienter, der indtog 100 mg og 200 mg Tasmar tre gange daglig, sammenlignet med 8 % af patienterne på placebo. Diarré, som var relateret til Tasmar, forekom almindeligvis 2 til 4 måneder efter påbegyndelse af behandlingen. Diarré medførte seponering hos hhv. 5 % og 6 % af patienterne, der fik 100 mg og 200 mg Tasmar, sammenlignet med 1 % af patienterne på placebo.

Interaktion med benserazid: På grund af interaktionen mellem en høj benseraziddosis og tolcapondosis (som medfører øgede koncentrationer af benserazid), bør lægen, indtil der er opnået flere erfaringer, være opmærksom på dosis-relaterede bivirkninger (se afsnit 4.5).

MAO-hæmmere: Tasmar bør ikke gives samtidig med non-selektive monoaminoxidase (MAO) hæmmere (f.eks. phenelzin og tranylcypromin). Kombinationen af MAO-A- og MAO-B-hæmmere er ækvivalent til non-selektiv MAO-hæmning, og derfor bør de ikke gives samtidig med Tasmar og levodopa præparater (se også afsnit 4.5). Selektive MAO-B-hæmmere bør ikke anvendes i højere doser, end de anbefalede (f.eks. selegilin 10 mg/dag), når de administreres sammen med Tasmar.

Warfarin: Idet klinisk information er begrænset vedrørende kombinationen af warfarin og tolcapon, bør koagulationsparametre kontrolleres, når disse lægemidler administreres samtidig.

Specielle patientgrupper: Patienter med svær nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) bør behandles med forsigtighed. Der findes ingen oplysninger om tolerabiliteten af tolcapon hos disse patientgrupper (se 5.2).

Lactoseintolerans: Tasmar indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige lidelser med lactoseintolerans, Lapp lactase mangel eller glucosegalactose-malabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tasmar er, som en COMT-hæmmer, kendt for at øge biotilgængeligheden af det co-administrerede levodopa. Den efterfølgende stigning i den dopaminerge stimulation, kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som er observeret efter behandling med COMT-hæmmere. Den mest almindelige af disse er øget dyskinesi, kvalme, opkast, abdominal smerter, besvimelsesanfald, ortostatiske klager,

forstoppelse, søvnforstyrrelser, somnolens, hallucination.

Levodopa er forbundet med somnolens og episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn. Episoder med pludselig falden i søvn under daglige gøremål og i nogle tilfælde uden forudgående advarselssignaler er i meget sjældne tilfælde blevet rapporteret. Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med levodopa. Patienter som har oplevet somnolens og/eller en episode, hvor de pludselig falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se afsnit 4.7). Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Catecholer eller andre lægemidler, som metaboliseres af catechol-O-metyltransferase (COMT):
Tolcapon kan influere på farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af COMT. Der observeredes ingen effekt på farmakokinetikken af COMT-substratet carbidopa. Der observeredes en interaktion med benserazid, som kunne medføre øgede koncentrationer af benserazid og dets aktive metabolit. Størrelsen af effekten var afhængig af benseraziddosis. De observerede plasmakoncentrationer af benserazid efter samtidig indgift af tolcapon og benserazid-25 mg/levodopa fandtes indenfor området af værdier, som ses efter levodopa/benserazid alene. Efter samtidig indgift af tolcapon og benserazid-50 mg/levodopa kunne plasmakoncentrationerne af benserazid derimod øges til højere koncentrationer end efter levodopa/benserazid alene. Effekten af tolcapon på farmakokinetikken af andre lægemidler, som metaboliseres af COMT, som f.eks. α -methyl dopa, dobutamin, apomorfine, adrenalin og isoprenalin, er ikke blevet undersøgt. Lægen bør være opmærksom på bivirkninger forårsaget af formodede øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, når de anvendes sammen med Tasmar.

Effekt af tolcapon på metabolismen af andre lægemidler: På grund af dets affinitet til cytochrom *CYP2C9 in vitro*, kan tolcapon muligvis interferere med lægemidler, hvis clearance er afhængig af denne metaboliske omdannelsesvej, som f.eks. tolbutamid og warfarin. I en interaktionsundersøgelse ændrede tolcapon ikke tolbutamids farmakokinetik. Derfor er det ikke sandsynligt, at der vil forekomme klinisk relevante interaktioner med involvering af cytochrom *CYP2C9*.

Eftersom der er begrænsede kliniske oplysninger om kombinationen af warfarin og tolcapon, bør koagulationsparametrene kontrolleres, når disse lægemidler anvendes sammen.

Lægemidler der øger catecholaminer: Eftersom tolcapon interfererer med catecholaminers metabolisme, er interaktioner med andre lægemidler med effekt på catecholaminers koncentrationer teoretisk mulige.

Når Tasmar blev anvendt sammen med levodopa/carbidopa og desipramin, var der ingen signifikant ændring af blodtryk, puls og plasmakoncentrationer af desipramin. Som helhed øgedes frekvensen af bivirkninger imidlertid let. Disse bivirkninger var forudsigelige med kendskab til bivirkningerne af hvert af de tre lægemidler. Derfor bør der udvises forsigtighed, når potente noradrenalin-uptakehæmmere som f.eks. desipramin, maprotilin eller venlafaxin administreres til parkinsonpatienter i behandling med Tasmar og levodopapræparater.

I kliniske undersøgelser var den rapporterede bivirkningsprofil næsten den samme for patienter, der behandlede med Tasmar/levodopa-præparater, uafhængigt af om de også samtidigt fik selegilin (en MAO-B-hæmmer) eller ej.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er observeret embryoføtal toksicitet hos rotter og kaniner efter indgift af tolcapon (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af tolcapon hos gravide kvinder. Derfor bør Tasmar

kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele vejer tungere end den potentielle risiko for fostret.

Amning

I dyreundersøgelser blev tolcapon udskilt i modermælk.

Sikkerheden hos spædbørn kendes ikke; derfor bør kvinder ikke amme under behandling med Tasmars.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser om Tasmars indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

Der er intet fra kliniske undersøgelser som tyder på, at Tasmars har en negativ indflydelse på en patients evne til at føre bil eller betjene maskiner. Imidlertid bør patienterne gøres opmærksom på, at deres evne til at føre bil eller betjene maskiner kan være forringet på grund af symptomerne af deres Parkinsons sygdom.

Tasmars er, som en COMT hæmmer, kendt for at øge biotilgængeligheden af det co-administrerede levodopa. Den efterfølgende stigning i dopaminerg stimulation kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som er observeret efter behandling med COMT-hæmmere. Patienter, der er i behandling med levodopa, og hvor somnolens og/eller episoder med pludselig falden i søvn optræder, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter, hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare (f.eks. betjening af maskiner). Dette gælder så længe gentagne episoder og somnolens optræder (se også afsnit 4.4).

4.8 Bivirkninger

De mest almindeligt observerede bivirkninger relateret til anvendelsen af Tasmars, som forekommer hyppigere end hos placebobehandlede patienter fremgår af nedenstående tabel. Da Tasmars er en COMT-hæmmer, kan det øge biotilgængeligheden af samtidigt administreret levodopa. Den heraf følgende øgning i dopaminerg stimulation kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som ses efter behandling med COMT-hæmmere. De almindeligste af disse bivirkninger er øgede dyskinesier, kvalme, opkastning, abdominalsmerter, besvimelsesanfald, ortostatisk symptomer, obstipation, søvnforstyrrelser, søvnighed og hallucinationer.

Den eneste bivirkning, der ofte medførte seponering af Tasmars i kliniske undersøgelser, var diarré (se afsnit 4.4).

Meget almindelig (>1/10)
almindelig (>1/100, <1/10)
ikke almindelig (>1/1000, <1/100)
sjældent (>1/10.000, <1/1000)
meget sjældent (<1/10.000),
ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

Erfaringer fra parallelle, placebo-kontrollerede, randomiserede studier af behandling med Tasmars hos patienter med Parkinsons sygdom er vist i den nedenstående tabel, som angiver bivirkninger med en potentiel forbindelse med Tasmars.

Oversigt over hyppigheden af potentielle bivirkninger ved Tasmars fra fase III placebokontrollerede undersøgelser:

Organklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Infektion i de øvre luftveje
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnforstyrrelser

		unormale drømme
		Søvnighed
		Konfusion
		Hallucinationer
	Sjælden	Manglende impuls kontrol* (forøget libido, hyperseksualitet, patologisk spillelyst, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspising (se pkt. 4.4)
Nervesystemet	Meget almindelig	Dyskinesi
		Dystoni
		Hovedpine
		Svimmelhed
		Somnolens
		Ortostatiske symptomer
	Sjælden	Malignt neuroleptikasyndrom symptom kompleks (se pkt 4.4)
	Almindelig	Hypokinesi
		Synkope
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme
		Diaré
	Almindelig	Opkastning
		Obstipation
		Xerostomi
		Abdominalsmerter
		Dyspepsi
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Anoreksi
Hud og subkutane væv	Almindelig	Øget svedafsondring
Nyrer og urinveje	Almindelig	Misfarvet urin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Smerter i brystet
		Influenzalignende sygdom
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepato-cellulær skade, i sjældne tilfælde med fatalt udfald* (se pkt. 4.4)
Undersøgelser	Almindelig	Øget alaninaminotransferase (ALAT)

: Bivirkninger, som der ikke kunne beregnes frekvens for ud fra kliniske studier (f.eks. bivirkninger, som ikke er set i kliniske studier, men som er rapporteret post-marketing) er markeret med asterisk(), og frekvensen er beregnet i følge EU retningslinier.

Øget alaninaminotransferase

Forhøjelser til mere end tre gange den øvre referencegrænse for alaninaminotransferase (ALAT) forekom hos 1 % af patienter i behandling med Tasmar 100 mg tre gange daglig og hos 3 % af patienter i behandling med 200 mg tre gange daglig. Forhøjelserne var ca. to gange hyppigere hos kvinder. Forhøjelserne forekom oftest indenfor 6 til 12 uger efter behandlingens start og var ikke forbundet med nogen form for kliniske tegn eller symptomer. I ca. halvdelen af tilfældene faldt transaminaseværdierne spontant til udgangsværdierne, medens patienterne fortsat var i

Tasmarbehandling. For de øvrige patienter faldt transaminaseværdierne til udgangsværdierne efter seponering af behandlingen.

Hepato-cellulær skade

Efter markedsføringen er der i sjældne tilfælde rapporteret om svær hepato-cellulær skade resulterende i død (se afsnit 4.4).

Malignt neuroleptikasyndrom symptom kompleks

Der er i isolerede tilfælde rapporteret om patienter med symptomer på malignt neuroleptikasyndrom (se afsnit 4.4) efter reduktion eller seponering af Tasmar og efter påbegyndelse af Tasmar efter signifikant reduktion af andre samtidige dopaminerge lægemidler. Desuden er der observeret rhabdomyolyse, som var sekundær til malignt neuroleptikasyndrom, eller svære dyskinesier.

Misfarvning af urinen: Tolcapon og dets metabolitter er gule og kan medføre en uskadelig intensivering af farven af patientens urin.

Manglende impuls kontrol: Ludomani, øget libido, hyperseksualitet, tvangshandling der fører til overdrevent forbrug eller overdrevent indkøb, tvangs-overspisning eller tvangs-spisning kan forekomme hos patienter, der bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler som Tasmar i kombination med levodopa (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via www.meldenbivirkning.dk, på brev til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S, eller på mail DKMA@DKMA.dk.

4.9 Overdosering

I enkeltstående tilfælde er der rapporteret om utilsigtet eller tilsigtet overdosering med tolcapontabletter. De kliniske omstændigheder ved disse tilfælde var imidlertid så forskellige, at der ikke kan trækkes generelle konklusioner.

Den højeste dosis tolcapon, der er blevet indgivet til mennesker er 800 mg tre gange daglig, med eller uden samtidig indgift af levodopa, i en 7 døgns undersøgelse på ældre, raske frivillige. De maksimale plasmakoncentrationer af tolcapon ved denne dosis var i gennemsnit 30 µg/ml (sammenlignet med 3 µg/ml og 6 µg/ml ved hhv. 100 mg og 200 mg tolcapon tre gange daglig). Der observeredes kvalme, opkastning og svimmelhed, især i kombination med levodopa.

Behandling af overdosis: Hospitalisering anbefales. Almindelig støttende behandling er indiceret. På grund af stoffets fysisk-kemiske egenskaber kan hæmodialyse ikke forventes at være af værdi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinsonmidler, ATC-kode: N04BX01

Virkningsmekanisme:

Tolcapon er en oral aktiv, selektiv og reversibel catechol-O-methyltransferase (COMT-hæmmer). Når det administreres samtidig med levodopa og en aromatisk decarboxylasehæmmer (AADC-I) medfører det mere stabile plasmaniveauer af levodopa, idet metabolismen af levodopa til 3-methoxy-4-hydroxy-l-phenylalanin (3-OMD) reduceres.

Høje 3-OMD-plasmakoncentrationer er sat i forbindelse med dårligt respons på levodopa hos parkinsonpatienter. Tolcapon reducerer dannelsen af 3-OMD betydeligt.

Farmakodynamisk virkning:

Undersøgelse med raske frivillige har vist, at tolcapon reversibelt hæmmer erythrocyt-COMT-aktivitet efter oral administration. Hæmningen er tæt knyttet til plasmakoncentrationen af tolcapon. Med 200 mg tolcapon er den maksimale hæmning af erythrocyt-COMT-aktiviteten i gennemsnit større end 80 %. Ved anvendelse af 200 mg tolcapon tre gange daglig er erythrocyt-COMT-hæmningen ved laveste niveau 30 % til 45 %, uden udvikling af tolerance.

Der er set forbigående forhøjelse af erythrocyt-COMT-aktivitet til over præ-behandlingsniveauer efter seponering af tolcapon. En undersøgelse af parkinsonpatienter bekræftede imidlertid, at der efter seponering af behandlingen ikke forekom nogen signifikant ændring af levodopas farmakokinetik eller af patientens respons på levodopa sammenlignet med niveauerne før behandlingen.

Når Tasmar administreres sammen med levodopa, øger det den relative biotilgængelighed (AUC) af levodopa til omkring det dobbelte. Dette skyldes en nedsættelse af clearance af L-dopa, som medfører en forlængelse af levodopas terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$). Almindeligvis påvirkes den gennemsnitlige maksimale levodopakoncentration (C_{max}) og tidspunktet derfor (t_{max}) ikke. Effekten forekommer efter første indgift. Undersøgelser på raske frivillige og på parkinsonpatienter har bekræftet, at den maksimale effekt forekommer efter 100-200 mg tolcapon. Plasmaniveauet af 3-OMD blev klart og dosisafhængigt nedsat af tolcapon, når det blev indgivet med levodopa/AADC-I (aromatisk decarboxylasehæmmer) (benserazid eller carbidopa).

Tolcapons effekt på levodopas farmakokinetik er den samme med alle lægemiddelformer af levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa; den er uafhængig af levodopadosis, forholdet mellem levodopa og AADC-I (benserazid eller carbidopa) og anvendelse af depotformuleringer.

Klinisk Virkning og Sikkerhed:

I dobbelt-blindede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser er der vist en signifikant reduktion på ca. 20 % til 30 % i OFF-tid og en tilsvarende forlængelse af ON-tid efterfulgt af nedsat symptomsværhedsgrad hos fluktuerende patienter, der fik Tasmar. Forskernes globale vurderinger af effekt viste også signifikant forbedring.

Et dobbelt-blindet studie sammenlignede Tasmar med entakapon hos patienter med Parkinsons sygdom, som havde mindst 3 timers OFF-time pr. dag, mens de fik optimeret behandling med levodopa. Det primære resultat var procentdelen af patienter med en stigning i ON-tiden på 1 eller flere timer (se tabel 1).

Tabel 1 Primært og sekundært resultat af dobbelt-blindet studie

	Entakapon N = 75	Tolcapon N = 75	p-værdi	95 % konfiden sinterval
Primært resultat				
Antallet (procentdelen) med ≥ 1 times ON-tid respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0.191	-5.2;26.6
Sekundært resultat				
Antallet (procentdelen) med moderat eller markant forbedring	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0.080	-1.4;28.1
Antallet (procentdelen) forbedret på både primært og sekundært resultat	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Indenfor det terapeutiske område er tolcapons farmakokinetik lineær og uafhængig af samtidig administration af levodopa/AADC-I (benserazid eller carbidopa).

Absorption: Tolcapon absorberes hurtigt med et t_{max} på ca. 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af en oral indgift er ca. 65 %. Der forekommer ingen akkumulering af tolcapon ved en dosering på 100 eller 200 mg tre gange daglig. Ved disse doser er C_{max} henholdsvis ca. 3 µg/ml og ca. 6 µg/ml. Mad forsinker og nedsætter absorptionen af tolcapon, men den relative biotilgængelighed af en dosis tolcapon indtaget sammen med mad er stadig 80 % til 90 %.

Distribution: Tolcapons distributionsvolumen (V_{ss}) er lille (9 l). Tolcapon er ikke vidt fordelt i vævene på grund af sin høje plasmaproteinbinding (> 99,9 %). *In vitro* forsøg har vist, at tolcapon hovedsageligt bindes til serum-albumin.

Biotransformation/elimination: Tolcapon metaboliseres næsten fuldstændigt før udskillelse og kun en mindre del (0,5 % af dosis) genfindes uomdannet i urinen. Hovedomdannelsesvejen af tolcapon er konjugering til dets inaktive glucuronid. Derudover methyleres stoffet af COMT til 3-O-methyltolcapon og metaboliseres af cytochrom *P450 3A4* og *P450 2A6* til en primær alkohol (hydroxylering af methylgruppen), som derefter oxideres til carboxylsyren. I mindre udstrækning forekommer reduktion, formentlig til en amin, og efterfølgende N-acetylering. Efter oral indgift udskilles 60 % af lægemiddelrelateret substans i urinen og 40 % i fæces.

Tolcapon er et low-extraction-ratio lægemiddel (ekstraktionsratio = 0,15) med en moderat systemisk clearance på ca. 7 l/time. Tolcapons $t_{1/2}$ er ca. 2 timer.

Nedsat leverfunktion: På grund af risikoen for leverskade, som er observeret under anvendelse efter markedsføringen, er Tasmar kontraindiceret til patienter med leversygdom eller forhøjede leverenzymen. En undersøgelse på patienter med nedsat leverfunktion viste, at moderat non-cirrhotisk leverlidelse ingen indflydelse havde på tolcapons farmakokinetik. Hos patienter med moderat cirrhotisk leverlidelse reduceredes clearance af ubundet tolcapon imidlertid med næsten 50 %. Denne reduktion kan muligvis øge den gennemsnitlige koncentration af ubundet lægemiddel til det dobbelte.

Nedsat nyrefunktion: Tolcapons farmakokinetik er ikke blevet undersøgt på patienter med nedsat nyrefunktion. Imidlertid er forholdet mellem nyrefunktion og tolcapons farmakokinetik blevet undersøgt ved anvendelse af populationsfarmakokinetik i kliniske undersøgelser. Data fra flere end 400 patienter har bekræftet, at tolcapons farmakokinetik er upåvirket af nyrefunktionen over et bredt område af kreatininclearance (30 – 130 ml/min). Dette kan forklares ved, at kun en ubetydelig del af uomdannet tolcapon udskilles i urinen og hovedmetabolitten, tolcapon-glucuronid, udskilles både i urin og i galde (fæces).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Carcinogenese, mutagenese: I et 24-måneders carcinogenicitetsstudie havde hhv. 3 % og 5 % af rotter i middel- og højdosisgrupperne renale epitelcelletumorer (adenomer og carcinomer). Der var imidlertid ingen evidens for renal toksicitet i lavdosisgruppen. Der observeredes en øget forekomst af livmoderadenocarcinomer i højdosisgruppen i carcinogenicitetsundersøgelsen på rotte. Der var ingen tilsvarende renale fund i carcinogenicitetsundersøgelserne på mus og hunde.

Mutagenese: I en tilendebragt række af mutagenicitetsundersøgelser viste tolcapon sig ikke at være genotoksisk.

Reproduktionstoksicitet: Det blev påvist, at tolcapon, indgivet alene, hverken er teratogent eller har nogen relevant indflydelse på fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkernen:

Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K30
Natriumstivelsesglycolat
Lactosemonohydrat
Talcum
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose
Talcum
Gul jernoxid (E 172)
Ethylcellulose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Natriumlaurilsulfat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tasmar findes i PVC/PE/PVDC-blisterpakninger (pakningsstørrelser på 30 og 60 filmovertrukne tabletter) og i ravfarvede tabletglas uden tørremiddel (pakningsstørrelse på 30, 60, 100 og 200 filmovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. august 1997

Dato for fornyelse af tilladelsen: 31. august 2004

Dato for seneste fornyelse: 21. juli 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Tasmar findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 200 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg tolcapon.

Hjælpestoffer med kendt virkning: Hver tablet indeholder 15 mg lactose

Aller hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Orange-gul til brun-gul, hexagonal, bikonveks, filmovertrukken tablet.

”TASMAR” og ”200” er præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

I kombination med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa er Tasmar indiceret til anvendelse til patienter med idiopatisk levodoparesponderende Parkinsons sygdom og med motoriske fluktuationer, som ikke responderer eller som ikke tolererer andre catechol-O-methyltransferase COMT-hæmmere (se afsnit 5.1). På grund af risikoen for potentiel akut, fatal leverskade, må Tasmar ikke anvendes som førstevalgs-adjuvans til behandling med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa (se afsnit 4.4 og 4.8).

Eftersom Tasmar skal anvendes udelukkende i kombination med levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa er produktinformationerne for disse levodopapræparater også gældende for deres samtidige anvendelse med Tasmar.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Pædiatrisk population

Tasmar bør ikke anvendes til børn under 18 år, da der ikke er tilstrækkelig data om sikkerhed og virkning. Der er ingen relevante indikationer for brug til børn og unge.

Ældre patienter

Det anbefales ikke at justere Tasmar dosis hos ældre patienter.

Patienter med nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3)

Tasmar er kontraindiceret til patienter med leversygdom eller forhøjede leverenzymmer.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 5.2)

Det anbefales ikke at justere dosis hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens (creatininclearance på 30 ml/min eller højere). Patienter med svær nyreinsufficiens (creatininclearance < 30 ml/min) skal behandles med forsigtighed. Der findes ingen tilgængelig information om tolerabiliteten af tolcapon hos disse patienter (se afsnit 5.2).

Administration

Tasmar må kun ordineres og patienterne kontrolleres af læger med erfaring i behandlingen af fremskreden Parkinsons sygdom.

Tasmar administreres oralt tre gange dagligt.

Tasmar kan indtages sammen med eller uden mad (se afsnit 5.2).

Tasmar tabletter er filmovertrukne og skal sluges hele, idet tolcapon har en bitter smag.

Tasmar kan kombineres med alle lægemiddelformer af levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa (se også afsnit 4.5)

Den første dagsdosis af Tasmar bør indtages sammen med den første dagsdosis af et levodopapræparat, og efterfølgende doser bør indtages ca. 6 og 12 timer senere.

Tasmar kan indtages sammen med eller uden mad (se afsnit 5.2).

Den anbefalede Tasmar-dosis er 100 mg tre gange daglig og kun som adjuvans til behandling med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa. Kun i særlige tilfælde når den forventede øgede kliniske bedring retfærdiggør den øgede risiko for hepatiske reaktioner, kan dosis øges til 200 mg tre gange daglig (Se afsnit 4.4 og 4.8). Hvis betydelig klinisk bedring ikke er set 3 uger efter behandlingens påbegyndelse (uanset dosis), skal Tasmar seponeres. Den maksimale terapeutiske dosis på 200 mg tre gange daglig bør ikke overskrides, da der ikke er evidens for yderligere effekt af højere doser.

Leverfunktionen skal kontrolleres før behandlingen med Tasmar påbegyndes og derefter hver 2. uge i det første behandlingsår, hver 4. uge i de næste 6 måneder og derefter hver 8. uge. Hvis dosis øges til 200 mg tre gange daglig, skal leverenzymene kontrolleres før dosisøgningen og derefter igen med det samme mønster af hyppigheder, som nævnt ovenfor (Se afsnit 4.4 og 4.8).

Tasmar behandlingen bør seponeres, hvis ALAT (alaninaminotransferase) og/eller ASAT (aspartataminotransferase) overskrider den øvre referencegrænse, eller hvis der kommer symptomer eller tegn på start af leversvigt (Se afsnit 4.4).

Justering af levodopa under Tasmar-behandlingen:

Da Tasmar nedsætter nedbrydningen af levodopa i kroppen, kan der komme bivirkninger på grund af øgede levodopakcentrationer, når behandlingen med Tasmar påbegyndes. I de kliniske studier behøvede over 70 % af patienterne en reduktion af deres daglige levodopadosis, hvis den daglige levodopadosis var > 600 mg, eller hvis patienterne havde moderate eller svære dyskinesier før behandlingen blev påbegyndt.

Den gennemsnitlige reduktion af den daglige levodopadosis var ca. 30 % hos de patienter, som krævede reduktion af levodopadosis. Når behandlingen med Tasmar påbegyndes, skal alle patienter informeres om symptomerne på for høj levodopadosis og om, hvad de i så fald skal gøre.

Justering af levodopa efter seponering af Tasmar

De følgende forslag er baseret på farmakologiske overvejelser, og de er ikke undersøgt i kliniske studier. Levodopadosis skal ikke nedsættes, hvis behandlingen med Tasmar seponeres på grund af bivirkninger, som skyldes for meget levodopa. Hvis behandlingen med Tasmar imidlertid seponeres af andre årsager end for meget levodopa, skal levodopadosis måske øges til samme niveau, som før behandlingen med Tasmar påbegyndtes eller højere, specielt hos patienter med store levodopareduktioner ved påbegyndelsen af behandlingen med Tasmar. I alle tilfælde skal patienterne kontrolleres og oplyses om symptomerne på for lidt levodopa og om, hvad de i så fald skal gøre. Justering af levodopa er for det meste nødvendigt 1-2 dage efter seponering af Tasmar.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed overfor tolcapon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tegn på leversygdom eller forhøjede leverenzzymer
- svære dyskinesier
- tidligere malignt neuroleptikasyndrom (MNS) og/eller non-traumatisk rhabdomyolose eller hypertermi.
- behandling med non-selektive monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)
- fækromocytom

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at sikre en korrekt vurdering af fordele og ulemper må behandling med Tasmar kun påbegyndes af læger med erfaring i behandlingen af fremskreden Parkinsons sygdom. Tasmar må ikke ordineres, før en fyldestgørende information af alle risici er blevet diskuteret med patienten.

Tasmar skal seponeres, hvis der ikke ses væsentlig klinisk bedring senest 3 uger efter behandlingens påbegyndelse uanset dosis.

Lever-skade:

På grund af risikoen for sjælden men potentiel akut, fatal lever-skade, er Tasmar kun indiceret til patienter med idiopatisk levodoparesponderende Parkinsons sygdom og motoriske fluktuationer, som ikke responderer eller som ikke tolererer andre COMT-hæmmere. Periodisk kontrol af leverenzzymer kan ikke pålideligt forudsige fulminant hepatitis. Det er dog den generelle opfattelse, at tidlig opdagelse af lægemiddelinducerede lever-skader sammen med øjeblikkelig seponering af den pågældende medicinske behandling øger muligheden for helbredelse. Lever-skader er for det meste indtruffet fra 1 til 6 måneder efter, at behandlingen med Tasmar er påbegyndt. Endvidere er der i sjældne tilfælde rapporteret sent forekommende hepatitis efter ca. 18 måneders behandling. Det skal også bemærkes, at kvindelige patienter kan have større risiko for lever-skader (se afsnit 4.8).

Før behandlingen påbegyndes: Hvis leverfunktionstestene er abnorme, eller hvis der er tegn på nedsat leverfunktion, må der ikke ordineres Tasmar. Hvis der ordineres Tasmar, skal patienten informeres om tegn og symptomerne på lever-skade, og om at kontakte lægen øjeblikkelig.

Under behandlingen: Leverfunktionen skal kontrolleres hver 2. uge i det første behandlingsår, hver 4. uge i de næste 6 måneder og derefter hver 8. uge. Hvis dosis skal øges til 200 mg tre gange daglig, skal leverenzzymerne kontrolleres før dosis øges og derefter kontrolleres igen efter samme mønster af hyppigheder, som beskrevet ovenfor. Behandlingen skal omgående stoppes, hvis ALAT og/eller ASAT overskrider den øvre referencegrænse, eller hvis der kommer symptomer eller tegn på start af leversvigt (persisterende kvalme, træthed, apati, anoreksi, gulsot, mørk urin, kløe og ømhed i øvre højre kvadrant).

Hvis behandlingen seponeres: Patienter, som viser tegn på akut lever-skade, mens de får Tasmar, og som stopper med Tasmarbehandling, kan være udsat for øget risiko for lever-skade, hvis behandlingen med Tasmar genoptages. Derfor bør disse patienter ikke genoptage behandlingen med Tasmar.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS):

Hos parkinsonpatienter har malignt neuroleptikasyndrom tendens til at indtræffe, når behandling med dopaminerg-forstærkende medicin afbrydes eller stoppes. Hvis der kommer symptomer ved reduktion af dosis eller ved seponering af Tasmar, skal lægen derfor overveje at øge patienternes levodopadosis (se afsnit 4.2).

Enkeltstående tilfælde, som er konsistente med malignt neuroleptikasyndrom, er sat i forbindelse med behandling med Tasmar. Symptomerne er normalt startet under behandlingen med Tasmar eller kort efter, at behandlingen er seponeret. Malignt neuroleptikasyndrom er karakteriseret ved motoriske symptomer (rigiditet, myoclonus og tremor), mentale ændringer (uro, konfusion, stupor

og koma), temperaturstigning, autonom dysfunktion (ustabilt blodtryk, takykardi) og forhøjet serumkreatinphosphokinase (CPK), som kan skyldes myolyse. Diagnosen malignt neuroleptikasyndrom bør overvejes selvom ikke alle ovennævnte symptomer er til stede. Ved sådan en diagnose skal Tasmar øjeblikkelig seponeres, og patienten skal følges nøje.

Før behandlingen påbegyndes: For at nedsætte risikoen for malignt neuroleptikasyndrom bør Tasmar ikke ordineres til patienter med svære dyskinesier eller tidligere malignt neuroleptikasyndrom, inklusive rhabdomyolyse og hypertermi (se afsnit 4.3). Patienter som får flere lægemidler med virkninger på forskellige funktioner i centralnervesystemet (CNS) (f.eks. antidepressiva, neuroleptika og antikolinergika) kan have større risiko for at få malignt neuroleptikasyndrom.

Manglende impuls kontrol: Patienter bør kontrolleres regelmæssigt for udvikling af manglende impuls kontrol. Patienter og plejepersonale skal gøres opmærksomme på, at adfærdsmæssige symptomer på manglende impuls kontrol, herunder ludomani, øget libido, hyperseksualitet, overdrevent forbrug eller overdrevne indkøb samt overspisning eller tvangs-spisning kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler som Tasmar i kombination med levodopa. Revurdering af patientens behandling anbefales, hvis patienten udvikler sådanne symptomer.

Dyskinesier, kvalme og andre levodopa-relaterede bivirkninger: Patienter kan komme ud for en øgning af levodopa-relaterede bivirkninger. Disse bivirkninger kan ofte dæmpes ved at reducere dosis af levodopa (se 4.2).

Diarré: I kliniske undersøgelser observeredes diarré hos hhv. 16 % og 18 % hos patienter, der indtog 100 mg og 200 mg Tasmar tre gange daglig, sammenlignet med 8 % af patienterne på placebo. Diarré, som var relateret til Tasmar, forekom almindeligvis 2 til 4 måneder efter påbegyndelse af behandlingen. Diarré medførte seponering hos hhv. 5 % og 6 % af patienterne, der fik 100 mg og 200 mg Tasmar, sammenlignet med 1 % af patienterne på placebo.

Interaktion med benserazid: På grund af interaktionen mellem en høj benseraziddosis og tolcapondosis (som medfører øgede koncentrationer af benserazid), bør lægen, indtil der er opnået flere erfaringer, være opmærksom på dosis-relaterede bivirkninger (se afsnit 4.5).

MAO-hæmmere: Tasmar bør ikke gives samtidig med non-selektive monoaminoxidase (MAO) hæmmere (f.eks. phenelzin og tranylcypromin). Kombinationen af MAO-A- og MAO-B-hæmmere er ækvivalent til non-selektiv MAO-hæmning, og derfor bør de ikke gives samtidig med Tasmar og levodopa præparater (se også afsnit 4.5). Selektive MAO-B-hæmmere bør ikke anvendes i højere doser, end de anbefalede (f.eks. selegilin 10 mg/dag), når de administreres sammen med Tasmar.

Warfarin: Idet klinisk information er begrænset vedrørende kombinationen af warfarin og tolcapon, bør koagulationsparametre kontrolleres, når disse lægemidler administreres samtidig.

Specielle patientgrupper: Patienter med svær nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) bør behandles med forsigtighed. Der findes ingen oplysninger om tolerabiliteten af tolcapon hos disse patientgrupper (se afsnit 5.2).

Lactoseintolerans: Tasmar indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige lidelser med lactoseintolerans, Lapp lactase mangel eller glucosegalactose-malabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tasmar er, som en COMT-hæmmer, kendt for at øge biotilgængeligheden af det co-administrerede levodopa. Den efterfølgende stigning i den dopaminerge stimulation, kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som er observeret efter behandling med COMT-hæmmere. Den mest almindelige af

disse er øget dyskinesi, kvalme, opkast, abdominal smerter, besvimelsesanfald, ortostatisk klager, forstoppelse, søvnforstyrrelser, somnolens, hallucination.

Levodopa er forbundet med somnolens og episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn. Episoder med pludselig falden i søvn under daglige gøremål og i nogle tilfælde uden forudgående advarselssignaler er i meget sjældne tilfælde blevet rapporteret. Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med levodopa. Patienter som har oplevet somnolens og/eller en episode, hvor de pludselig falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes (se afsnit 4.7).

Catecholer eller andre lægemidler, som metaboliseres af catechol-O-methyltransferase (COMT):

Tolcapon kan influere på farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af COMT. Der observeredes ingen effekt på farmakokinetikken af COMT-substratet carbidopa. Der observeredes en interaktion med benserazid, som kunne medføre øgede koncentrationer af benserazid og dets aktive metabolit. Størrelsen af effekten var afhængig af benseraziddosis. De observerede plasmakoncentrationer af benserazid efter samtidig indgift af tolcapon og benserazid-25 mg/levodopa fandtes indenfor området af værdier, som ses efter levodopa/benserazid alene. Efter samtidig indgift af tolcapon og benserazid-50 mg/levodopa kunne plasmakoncentrationerne af benserazid derimod øges til højere koncentrationer end efter levodopa/benserazid alene. Effekten af tolcapon på farmakokinetikken af andre lægemidler, som metaboliseres af COMT, som f.eks. α -methylidopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin og isoprenalin, er ikke blevet undersøgt. Lægen bør være opmærksom på bivirkninger forårsaget af formodede øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, når de anvendes sammen med Tasmar.

Effekt af tolcapon på metabolismen af andre lægemidler: På grund af dets affinitet til cytochrom *CYP2C9 in vitro*, kan tolcapon muligvis interferere med lægemidler, hvis clearance er afhængig af denne metaboliske omdannelsesvej, som f.eks. tolbutamid og warfarin. I en interaktionsundersøgelse ændrede tolcapon ikke tolbutamids farmakokinetik. Derfor er det ikke sandsynligt, at der vil forekomme klinisk relevante interaktioner med involvering af cytochrom *CYP2C9*.

Eftersom der er begrænsede kliniske oplysninger om kombinationen af warfarin og tolcapon, bør koagulationsparametrene kontrolleres, når disse lægemidler anvendes sammen.

Lægemidler der øger catecholaminer: Eftersom tolcapon interfererer med catecholaminers metabolisme, er interaktioner med andre lægemidler med effekt på catecholaminers koncentrationer teoretisk mulige.

Når Tasmar blev anvendt sammen med levodopa/carbidopa og desipramin, var der ingen signifikant ændring af blodtryk, puls og plasmakoncentrationer af desipramin. Som helhed øgedes frekvensen af bivirkninger imidlertid let. Disse bivirkninger var forudsigelige med kendskab til bivirkningerne af hvert af de tre lægemidler. Derfor bør der udvises forsigtighed, når potente noradrenalin-uptakehæmmere som f.eks. desipramin, maprotilin eller venlafaxin administreres til parkinsonpatienter i behandling med Tasmar og levodopapræparater.

I kliniske undersøgelser var den rapporterede bivirkningsprofil næsten den samme for patienter, der behandlede med Tasmar/levodopa-præparater, uafhængigt af om de også samtidigt fik selegilin (en MAO-B-hæmmer) eller ej.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er observeret embryoføtal toksicitet hos rotter og kaniner efter indgift af tolcapon (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af tolcapon hos gravide kvinder. Derfor bør Tasmar

kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele vejer tungere end den potentielle risiko for fostret.

Amning

I dyreundersøgelser blev tolcapon udskilt i modermælk.

Sikkerheden hos spædbørn kendes ikke; derfor bør kvinder ikke amme under behandling med Tasmars.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser om Tasmars indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

Der er intet fra kliniske undersøgelser som tyder på, at Tasmars har en negativ indflydelse på en patients evne til at føre bil eller betjene maskiner. Imidlertid bør patienterne gøres opmærksom på, at deres evne til at føre bil eller betjene maskiner kan være forringet på grund af symptomerne af deres Parkinsons sygdom.

Tasmars er, som en COMT hæmmer, kendt for at øge biotilgængeligheden af det co-administrerede levodopa. Den efterfølgende stigning i dopaminerg stimulation kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som er observeret efter behandling med COMT-hæmmere. Patienter, der er i behandling med levodopa, og hvor somnolens og/eller episoder med pludselig falden i søvn optræder, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter, hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare (f.eks. betjening af maskiner). Dette gælder så længe gentagne episoder og somnolens optræder (se også afsnit 4.4).

4.8 Bivirkninger

De mest almindeligt observerede bivirkninger relateret til anvendelsen af Tasmars, som forekommer hyppigere end hos placebobehandlede patienter fremgår af nedenstående tabel. Da Tasmars er en COMT-hæmmer, kan det øge biotilgængeligheden af samtidigt administreret levodopa. Den heraf følgende øgning i dopaminerg stimulation kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som ses efter behandling med COMT-hæmmere. De almindeligste af disse bivirkninger er øgede dyskinesier, kvalme, opkastning, abdominalsmerter, besvimelsesanfald, ortostatisk symptomer, obstipation, søvnforstyrrelser, søvnighed og hallucinationer.

Den eneste bivirkning, der ofte medførte seponering af Tasmars i kliniske undersøgelser, var diarré (se afsnit 4.4).

Meget almindelig (>1/10)
almindelig (>1/100, <1/10)
ikke almindelig (>1/1000, <1/100)
sjælden (>1/10.000, <1/1000)
meget sjælden (<1/10.000)
ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

Erfaringer fra parallelle, placebo-kontrollerede, randomiserede studier af behandling med Tasmars hos patienter med Parkinsons sygdom er vist i den nedenstående tabel, som angiver bivirkninger med en potentiel forbindelse med Tasmars.

Oversigt over hyppigheden af potentielle bivirkninger ved Tasmars fra fase III placebokontrollerede undersøgelser:

Organklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Infektion i de øvre luftveje
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnforstyrrelser

		Unormale drømme
		Konfusion
		Halucinationer
	Sjælden	Manglende impuls kontrol* (forøget libido, hyperseksualitet, patologisk spillelyst, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspising (se pkt. 4.4)
Nervesystemet	Meget almindelig	Dyskinesi
		Dystoni
		Hovedpine
		Svimmelhed
		Somnolens
		Ortostatiske symptomer
	Sjælden	Malignt neuroleptikasyndrom symptom kompleks (se pkt 4.4)
	Almindelig	Hypokinesi
		Synkope
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme
		Diaré
	Almindelig	Opkastning
		Obstipation
		Xerostomi
		Abdominalsmerter
		Dyspepsi
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Anoreksi
Hud og subkutane væv	Almindelig	Øget svedafsondring
Nyrer og urinveje	Almindelig	Misfarvet urin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Smerter i brystet
		Influenzalignende sygdom
Lever og galdevej	Ikke almindelig	Hepato-cellulær skade, i sjældne tilfælde med fatalt udfald* (se pkt. 4.4)
Undersøgelser	Almindelig	Øget alaninaminotransferase (ALAT)

: Bivirkninger, som der ikke kunne beregnes frekvens for ud fra kliniske studier (f.eks. bivirkninger, som ikke er set i kliniske studier, men som er rapporteret post-marketing) er markeret med asterisk(), og frekvensen er beregnet i følge EU retningslinier.

Øget alaninaminotransferase

Forhøjelser til mere end tre gange den øvre referencegrænse for alaninaminotransferase (ALAT) forekom hos 1 % af patienter i behandling med Tasmar 100 mg tre gange daglig og hos 3 % af patienter i behandling med 200 mg tre gange daglig. Forhøjelserne var ca. to gange hyppigere hos kvinder. Forhøjelserne forekom oftest indenfor 6 til 12 uger efter behandlingens start og var ikke forbundet med nogen form for kliniske tegn eller symptomer. I ca. halvdelen af tilfældene faldt transaminaseværdierne spontant til udgangsværdierne, medens patienterne fortsat var i

Tasmarbehandling. For de øvrige patienter faldt transaminaseværdierne til udgangsværdierne efter seponering af behandlingen.

Hepato-cellulær skade

Efter markedsføringen er der i sjældne tilfælde rapporteret om svær hepato-cellulær skade resulterende i død (se afsnit 4.4).

Malignt neuroleptikasyndrom symptom kompleks

Der er i isolerede tilfælde rapporteret om patienter med symptomer på malignt neuroleptikasyndrom (se afsnit 4.4) efter reduktion eller seponering af Tasmar og efter påbegyndelse af Tasmar efter signifikant reduktion af andre samtidige dopaminerge lægemidler. Desuden er der observeret rhabdomyolyse, som var sekundær til malignt neuroleptikasyndrom, eller svære dyskinesier.

Misfarvning af urinen: Tolcapon og dets metabolitter er gule og kan medføre en uskadelig intensivering af farven af patientens urin.

Manglende impuls kontrol: Ludomani, øget libido, hyperseksualitet, tvangshandling der fører til overdrevent forbrug eller overdrevent indkøb, tvangs-overspisning eller tvangs-spisning kan forekomme hos patienter, der bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler som Tasmar i kombination med levodopa (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via www.meldenbivirkning.dk, på brev til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S, eller på mail DKMA@DKMA.dk.

4.9 Overdosering

I enkeltstående tilfælde er der rapporteret om utilsigtet eller tilsigtet overdosering med tolcapontabletter. De kliniske omstændigheder ved disse tilfælde var imidlertid så forskellige, at der ikke kan trækkes generelle konklusioner.

Den højeste dosis tolcapon, der er blevet indgivet til mennesker er 800 mg tre gange daglig, med eller uden samtidig indgift af levodopa, i en 7 døgns undersøgelse på ældre, raske frivillige. De maksimale plasmakoncentrationer af tolcapon ved denne dosis var i gennemsnit 30 µg/ml (sammenlignet med 3 µg/ml og 6 µg/ml ved hhv. 100 mg og 200 mg tolcapon tre gange daglig). Der observeredes kvalme, opkastning og svimmelhed, især i kombination med levodopa.

Behandling af overdosis: Hospitalisering anbefales. Almindelig støttende behandling er indiceret. På grund af stoffets fysisk-kemiske egenskaber kan hæmodialyse ikke forventes at være af værdi.

Manglende impuls kontrol: Ludomani, øget libido, hyperseksualitet, tvangshandling der fører til overdrevent forbrug eller overdrevent indkøb, tvangs-overspisning eller tvangs-spisning kan forekomme hos patienter, der bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler som Tasmar i kombination med levodopa (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinsonmidler, ATC-kode: N04BX01

Virkningsmekanisme:

Tolcapon er en oral aktiv, selektiv og reversibel catechol-*O*-methyltransferase (COMT-hæmmer). Når det administreres samtidig med levodopa og en aromatisk decarboxylasehæmmer (AADC-I) medfører det mere stabile plasmaniveauer af levodopa, idet metabolismen af levodopa til 3-methoxy-4-hydroxy-*l*-phenylalanin (3-OMD) reduceres.

Høje 3-OMD-plasmakoncentrationer er sat i forbindelse med dårligt respons på levodopa hos parkinsonpatienter. Tolcapon reducerer dannelsen af 3-OMD betydeligt.

Farmakodynamisk virkning:

Undersøgelse med raske frivillige har vist, at tolcapon reversibelt hæmmer erythrocyt-COMT-aktivitet efter oral administration. Hæmningen er tæt knyttet til plasmakoncentrationen af tolcapon. Med 200 mg tolcapon er den maksimale hæmning af erythrocyt-COMT-aktiviteten i gennemsnit større end 80 %. Ved anvendelse af 200 mg tolcapon tre gange daglig er erythrocyt-COMT-hæmningen ved laveste niveau 30 % til 45 %, uden udvikling af tolerance.

Der er set forbigående forhøjelse af erythrocyt-COMT-aktivitet til over præ-behandlingsniveauer efter seponering af tolcapon. En undersøgelse af parkinsonpatienter bekræftede imidlertid, at der efter seponering af behandlingen ikke forekom nogen signifikant ændring af levodopas farmakokinetik eller af patientens respons på levodopa sammenlignet med niveauerne før behandlingen.

Når Tasmar administreres sammen med levodopa, øger det den relative biotilgængelighed (AUC) af levodopa til omkring det dobbelte. Dette skyldes en nedsættelse af clearance af L-dopa, som medfører en forlængelse af levodopas terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$). Almindeligvis påvirkes den gennemsnitlige maksimale levodopakoncentration (C_{max}) og tidspunktet derfor (t_{max}) ikke. Effekten forekommer efter første indgift. Undersøgelser på raske frivillige og på parkinsonpatienter har bekræftet, at den maksimale effekt forekommer efter 100-200 mg tolcapon. Plasmaniveauet af 3-OMD blev klart og dosisafhængigt nedsat af tolcapon, når det blev indgivet med levodopa/AADC-I (aromatisk decarboxylasehæmmer) (benserazid eller carbidopa).

Tolcapons effekt på levodopas farmakokinetik er den samme med alle lægemiddelformer af levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa; den er uafhængig af levodopadosis, forholdet mellem levodopa og AADC-I (benserazid eller carbidopa) og anvendelse af depotformuleringer.

Klinisk Virkning og Sikkerhed:

I dobbelt-blindede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser er der vist en signifikant reduktion på ca. 20 % til 30 % i OFF-tid og en tilsvarende forlængelse af ON-tid efterfulgt af nedsat symptomsværhedsgrad hos fluktuerende patienter, der fik Tasmar. Forskernes globale vurderinger af effekt viste også signifikant forbedring.

Et dobbelt-blindet studie sammenlignede Tasmar med entakapon hos patienter med Parkinsons sygdom, som havde mindst 3 timers OFF-time pr. dag, mens de fik optimeret behandling med levodopa. Det primære resultat var procentdelen af patienter med en stigning i ON-tiden på 1 eller flere timer (se tabel 1).

Tabel 1 Primært og sekundært resultat af dobbelt-blindet studie

	Entakapon N = 75	Tolcapon N = 75	p-værdi	95 % konfiden sinterval
Primært resultat				
Antallet (procentdelen) med ≥ 1 times ON-tid respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0.191	-5.2;26.6
Sekundært resultat				
Antallet (procentdelen) med moderat eller markant forbedring	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0.080	-1.4;28.1
Antallet (procentdelen) forbedret på både primært og sekundært resultat	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Indenfor det terapeutiske område er tolcapons farmakokinetik lineær og uafhængig af samtidig administration af levodopa/AADC-I (benserazid eller carbidopa).

Absorption: Tolcapon absorberes hurtigt med et t_{max} på ca. 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af en oral indgift er ca. 65 %. Der forekommer ingen akkumulering af tolcapon ved en dosering på 100 eller 200 mg tre gange daglig. Ved disse doser er C_{max} henholdsvis ca. 3 µg/ml og ca. 6 µg/ml. Mad forsinker og nedsætter absorptionen af tolcapon, men den relative biotilgængelighed af en dosis tolcapon indtaget sammen med mad er stadig 80 % til 90 %.

Distribution: Tolcapons distributionsvolumen (V_{ss}) er lille (9 l). Tolcapon er ikke vidt fordelt i vævene på grund af sin høje plasmaproteinbinding (> 99,9 %). *In vitro* forsøg har vist, at tolcapon hovedsageligt bindes til serum-albumin.

Biotransformation/elimination: Tolcapon metaboliseres næsten fuldstændigt før udskillelse og kun en mindre del (0,5 % af dosis) genfindes uomdannet i urinen. Hovedomdannelsesvejen af tolcapon er konjugering til dets inaktive glucuronid. Derudover methyleres stoffet af COMT til 3-O-methyltolcapon og metaboliseres af cytochrom *P450 3A4* og *P450 2A6* til en primær alkohol (hydroxylering af methylgruppen), som derefter oxideres til carboxylsyren. I mindre udstrækning forekommer reduktion, formentlig til en amin, og efterfølgende N-acetylering. Efter oral indgift udskilles 60 % af lægemiddelrelateret substans i urinen og 40 % i fæces.

Tolcapon er et low-extraction-ratio lægemiddel (ekstraktionsratio = 0,15) med en moderat systemisk clearance på ca. 7 l/time. Tolcapons $t_{1/2}$ er ca. 2 timer.

Nedsat leverfunktion: På grund af risikoen for leverskade, som er observeret under anvendelse efter markedsføringen, er Tasmar kontraindiceret til patienter med leversygdom eller forhøjede leverenzymmer. En undersøgelse på patienter med nedsat leverfunktion viste, at moderat non-cirrotisk leverlidelse ingen indflydelse havde på tolcapons farmakokinetik. Hos patienter med moderat cirrotisk leverlidelse reduceredes clearance af ubundet tolcapon imidlertid med næsten 50 %. Denne reduktion kan muligvis øge den gennemsnitlige koncentration af ubundet lægemiddel til det dobbelte.

Nedsat nyrefunktion: Tolcapons farmakokinetik er ikke blevet undersøgt på patienter med nedsat nyrefunktion. Imidlertid er forholdet mellem nyrefunktion og tolcapons farmakokinetik blevet undersøgt ved anvendelse af populationsfarmakokinetik i kliniske undersøgelser. Data fra flere end 400 patienter har bekræftet, at tolcapons farmakokinetik er upåvirket af nyrefunktionen over et bredt område af kreatininclearance (30 – 130 ml/min). Dette kan forklares ved, at kun en ubetydelig del af uomdannet tolcapon udskilles i urinen og hovedmetabolitten, tolcapon-glucuronid, udskilles både i urin og i galde (fæces).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Carcinogenese, mutagenese: I et 24-måneders carcinogenicitetsstudie havde hhv. 3 % og 5 % af rotter i middel- og højdosisgrupperne renale epitelcelletumorer (adenomer og carcinomer). Der var imidlertid ingen evidens for renal toksicitet i lavdosisgruppen. Der observeredes en øget forekomst af livmoderadenocarcinomer i højdosisgruppen i carcinogenicitetsundersøgelsen på rotte. Der var ingen tilsvarende renale fund i carcinogenicitetsundersøgelserne på mus og hunde.

Mutagenese: I en tilendebragt række af mutagenicitetsundersøgelser viste tolcapon sig ikke at være genotoksisk.

Reproduktionstoksicitet: Det blev påvist, at tolcapon, indgivet alene, hverken er teratogent eller har nogen relevant indflydelse på fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkernen:

Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Povidon K30

Natriumstivelsesglycolat

Lactosemonohydrat

Talcum

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Talcum

Gul jernoxid (E 172)

Ethylcellulose

Titandioxid (E 171)

Triacetin

Natriumlaurilsulfat

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tasmar findes i PVC/PE/PVDC-blisterpakninger (pakningsstørrelser på 30 og 60 filmovertrukne tabletter) og i ravfarvede tabletglasser uden tørremiddel (pakningsstørrelse på 100 filmovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/044/004-6

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. august 1997

Dato for fornyelse af tilladelsen: 31. august 2004

Dato for seneste fornyelse: 21. juli 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Tasmar findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre æske og tabletglasetiket, 30, 60, 100, 200 filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 100 mg filmovertrukne tabletter
Tolcapon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg tolcapon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen for mere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
200 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug. Til oralt brug
Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke knuses eller deles

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Tasmar 100 mg (er kun relevant for den ydre æske)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske for blisterpakninger,[30 og 60 filmovertrukne tabletter]

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 100 mg filmovertrukne tabletter
Tolcapon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg tolcapon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen for mere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug. Til oralt brug
Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke knuses eller deles

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/044/001 30 tablets

EU/1/97/044/002 60 tablets

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Tasmar 100 mg (er kun relevant for den ydre æske)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 100 mg filmovertrukne tabletter
Tolcapon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Meda AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre emballage og tabletglassetiket, 100 filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 200 mg filmovertrukne tabletter
Tolcapon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg tolcapon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen for mere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug. Til oralt brug
Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke knuses eller deles

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/044/006 100 tablets

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Tasmar 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre emballage og blisterpakninger, 30 og 60 filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 200 mg filmovertrukne tabletter
Tolcapon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg tolcapon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen for mere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug. Til oralt brug
Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke knuses eller deles

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/044/004 30 tablets

EU/1/97/044/005 60 tablets

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Tasmar 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 200 mg filmovertrukne tabletter
Tolcapon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Meda AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tasmar filmovertrukne tabletter 100 mg
Tolcapon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Tasmar til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her (se afsnit 4).

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tasmar
3. Sådan skal du tage Tasmar
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Til behandling af Parkinsons sygdom. Tasmar anvendes sammen med lægemidlet levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa).

Tasmar anvendes, når alle andre lægemidler ikke kan stabilisere din parkinsonisme.

Du tager allerede levodopa mod Parkinsons sygdom.. Et naturligt protein (enzym) i kroppen (COMT) catechol-O-methyltransferasenedbryder levodopa,. Tasmar blokerer dette enzym og nedsætte derfor nedbrydningen af levodopa. Når Tasmar tages sammen med levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa) betyder det, at symptomerne på Parkinsons sygdom mindskes.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tasmar

Tag ikke Tasmar:

- hvis du har en leversygdom eller forhøjede leverenzzymer
- hvis du har svære ufrivillige bevægelser (dyskinesier)
- hvis du tidligere har haft alvorlige symptomer med muskelstivhed, feber eller mental forvirring (malignt neuroleptikas syndrom (MNS)) og/eller hvis du har haft en speciel form for muskelsygdom med nedbrydning af skeletmuskulaturen (ikke-traumatisk rabdomyolyse) eller feber (hypertermi).
- hvis du er allergisk overfor det aktive stof tolcapon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tasmar (angivet i punkt 6).
- hvis du har en speciel svulst tumor i binyremarven (fæokromocytom).
- hvis du tager visse lægemidler til behandling af depression og angst, såkaldte ikke selektive monoaminoxidase hæmmere (MAO)

Advarsler og forsigtighedsregler:

Kontakt lægen eller apoteket før du tager Tasmar.

Du må ikke begynde at tage Tasmar før din læge:

- har oplyst dig om risikoen ved behandling med Tasmar
- har oplyst dig om de forholdsregler, som er nødvendige for at mindske denne risiko

- har besvaret alle de spørgsmål, som du måtte have
- Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil snakke med dig om risiko og fordele ved behandling med Tamar under graviditet. Effekten af Tamar her ikke undersøgt hos spædbørn. Du må ikke amme dit spædbarn mens du er i behandling med Tamar.

Fortæl det til lægen, hvis du, din familie eller dine plejere bemærker, at du udvikler trang eller hunger efter at udføre handlinger, som er usædvanlige for dig, eller hvis du ikke kan modstå impulser, drifter eller fristelser til at udføre bestemte aktiviteter, som kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte afhængighed af spil, overspisning eller overforbrug, en unormal høj seksualdrift eller en øget interesse for seksuelle tanker eller følelser. Din læge kan være nødt til at revurdere din behandling.

Du skal kun behandles med Tamar, hvis din parkinsonisme ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med anden behandling.

Din læge vil stoppe behandlingen med Tamar efter 3 uger, hvis din sygdom ikke bedres så meget, at det opvejer risikoen ved fortsat behandling.

Leverskade:

Tamar kan i sjældne tilfælde forårsage leverskader, der kan være dødelige. Leverskader har oftest optrådt efter 1 måneds behandling og inden for 6 måneder. Det skal bemærkes, at kvinder kan have større risiko for leverskade. Følgende forebyggende foranstaltninger skal overvejes:

Før behandlingen påbegyndes:

For at nedsætte risikoen for leverskade må du ikke tage Tamar hvis

- du har en leversygdom
- du har forhøjede leverfunktionsprøver – blodprøver analyseret inden behandlingsstart (prøver for alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT)).

Under behandlingen:

Under behandlingen skal der tages blodprøver med følgende tidsintervaller:

- hver 2. uge i de første 12 behandlingsmåneder
- hver 4. uge i de efterfølgende 6 måneder
- hver 8. uge derefter

Behandlingen vil blive stoppet, hvis blodprøverne bliver unormale.

Behandling med Tamar kan nogle gange medføre forstyrrelser i leverfunktionen. Du skal derfor omgående kontakte din læge, hvis du får symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter (specielt over leveren i øverste højre område), appetitløshed, svaghed, feber, mørkfarvning af urinen eller gulsot (gulfarvning af hud eller øjne) eller hvis du nemmere bliver træt.

Hvis du tidligere har taget Tamar og fået akut leverskade under behandlingen, må du ikke få Tamar igen.

MNS (Malignt neuroleptikas syndrom):

Symptomer på malignt neuroleptika syndrom (MNS) kan forekomme under behandling med Tamar.

MNS omfatter nogle af eller alle følgende symptomer:

- svær muskelstivhed, rykvisse bevægelser i muskler, arme eller ben og ømhed i musklerne.
Muskelskader kan nogle gange medføre mørk urin.
- andre vigtige symptomer er høj feber og forvirring.

Efter pludselig dosisnedsættelse eller pludseligt behandlingsstop med Tamar eller andre lægemidler mod Parkinsons sygdom, kan du i sjældne tilfælde få svær muskelstivhed eller feber eller opleve mental forvirring. Hvis det sker, skal du informere din læge.

Følgende forebyggende foranstaltninger skal overvejes:

Før behandlingen påbegyndes:

For at nedsætte risikoen for MNS må du ikke tage Tasmar, hvis du har svære ufrivillige bevægelser (dyskinesi) eller tidligere har haft en sygdom, som kan have været MNS. Tal med lægen. Fortæl din læge om al receptpligtig og ikke-receptpligtig medicin, du tager. Risikoen for MNS kan nemlig forøges, hvis du tager nogle særlige lægemidler.

Under behandlingen:

Hvis du får et hvilket som helst symptom beskrevet ovenfor, som, du tror, kan være MNS, skal du øjeblikkeligt kontakte en læge.

Du må ikke holde op med at tage Tasmar eller anden medicin mod Parkinsons sygdom uden aftale med din læge, da det øger risikoen for MNS.

Fortæl også din læge:

- hvis du har andre sygdomme end Parkinsons sygdom
- hvis du er allergisk overfor anden medicin, mad eller farvestoffer
- hvis du kort efter behandlingsstart med Tasmar får symptomer, som kan skyldes levodopa som f.eks. ufrivillige bevægelser (dyskinesi) eller kvalme.
- hvis du føler dig utilpas, skal du kontakte din læge, da du måske skal tage mindre levodopa.

.

Børn og teenagere

Tasmar anbefales ikke til børn under 18 år, da der ikke foreligger tilstrækkelig data for sikkerhed og effekt. Der er ingen relevant indikation for brug til børn og teenagere.

Brug af anden medicin sammen med Tasmar

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Fortæl din læge hvis du tager anden medicin, specielt:

- antidepressiva
- methyldopa (anvendes til behandling af forhøjet blodtryk),
- apomorphin (anvendes til behandling af Parkinsons sygdom),
- dobutamin (anvendes til behandling af dårligt hjerte),
- adrenalin og isoprenalin (begge anvendes til hjerteanfald)
- blodfortyndende medicin af warfarin-typen (til forebyggelse af blodpropper). Lægen vil måske tage regelmæssige blodprøver for at kontrollere, hvor let blodet størkner.

Hvis du bliver indlagt på sygehus, eller hvis du får ordineret en ny medicin, skal du fortælle lægen, at du tager Tasmar.

Brug af Tasmar sammen med mad, drikke og alkohol

Tasmar kan tages med og uden mad.

Tasmar skal tages med 1 glas vand.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager Tasmar.

Tasmars virkning er ikke undersøgt hos spædbørn. Du må ikke amme dit spædbarn under behandling med Tasmar.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Da dine evner til at køre bil eller betjene maskiner kan påvirkes af Parkinsons sygdom, skal du tale med lægen herom.

Tasmar har en virkning på dine symptomer fra din Parkinsons sygdom.

Tasmar kan, sammen med din anden medicin mod Parkinsons sygdom, medføre ekstrem træthed (somnia) og episoder, hvor du pludseligt falder i søvn. Du skal derfor undlade at køre bil eller

motorcykel eller cykel og lade være med at arbejde med værktøj eller maskiner, indtil episoderne med overdreven træthed er ophørt.

Tasmar indeholder laktose

Kontakt lægen før du tager Tasmar, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Tasmar

Tag altid Tasmar nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er:

Lægen vil normalt starte med standarddosis på 1 tablet (100 mg) 3 gange dagligt.

Hvis der ikke er kommet bedring inden 3 uger efter påbegyndt behandling, skal behandlingen med Tasmar stoppes.

For at forbedre effekten bør din læge kun øge dosis til 2 tabletter (200 mg) 3 gange dagligt, hvis bedringen i dine parkinsonsymptomer opvejer den forventede stigning i bivirkninger

Bivirkningerne af den højere dosis kan tit være alvorlige og kan påvirke leveren. Hvis du ikke får det bedre på den højere dosis i løbet af højst 3 uger, bør din læge stoppe behandlingen med Tasmar.

Når du begynder og under behandlingen med Tasmar kan det være nødvendigt at ændre din levodopadosis. Lægen vil fortælle dig, hvad du skal gøre.

Sådan tages medicinen

Tag Tasmar med 1 glas vand.

Du må ikke brække eller knuse tabletterne.

Den første tablet tages om morgenen sammen med din anden parkinson-medicin "levodopa".

Følgende doser Tasmar skal tages efter 6 og 12 timer:

Tidspunkt	Dosis	Bemærkning
Morgen	1 filmovertrukken tablet Tasmar	Tages sammen med den første daglige dosis "levodopa"
Middag	1 filmovertrukken tablet Tasmar	
Aften	1 filmovertrukken tablet Tasmar	

Hvis du har taget for mange Tasmar

Kontakt omgående din læge, et apotek eller et sygehus da du måske har brug for omgående hjælp.

Hvis en anden person ved et uheld kommer til at tage din medicin, skal du omgående kontakte en læge, et apotek eller et sygehus, da vedkommende måske har brug for omgående hjælp.

Symptomer på overdosering kan omfatte kvalme, opkastning, svimmelhed og vejrtrækningsvanskeligheder.

Hvis du har glemt at tage Tasmar

Tag tabletten så snart du kommer i tanke om det og tag næste dosis til den sædvanlige tid. Hvis du snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over. Tag aldrig dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis. Fortæl din læge, hvis du har glemt at tage flere doser, og følg lægens anvisninger.

Hvis du holder op med at tage Tasmar

Du må ikke nedsætte dosis eller stoppe med at tage din medicin, medmindre du har fået besked på det af lægen. Følg altid lægens råd om, hvor længe du skal tage Tasmar.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende frekvenser anvendes for bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger	Forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede
Almindelige bivirkninger	Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede
Ikke almindelige bivirkninger	Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 behandlede
Sjældne bivirkninger	Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 behandlede
Meget sjældne bivirkninger	Forekommer hos færre en 1 ud af 10.000 behandlede
Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt	Frekvensen kan ikke angives ud fra tilgængelige data

Du skal så hurtigt som muligt fortælle din læge eller på apoteket:

- hvis du føler dig **utilpas**, mens du tager Tasmar
- hvis du får symptomer som f.eks. **kvalme, opkastning, mavesmerter, appetitløshed, svaghed, feber, mørkfarvning af urinen eller gulsot** (gulifarvning af hud eller øjne), da behandlingen nogle gange kan medføre forstyrrelser i leverfunktionen. I visse tilfælde opstod alvorlig leverbetændelse
- hvis du bemærker **mørkfarvning af urinen**, da det kan være tegn på muskel- eller leverskade. Alle andre gulifarvninger af urinen er som regel harmløse.
- hvis du får **vedvarende eller svær diarre**.

Kort efter start med Tasmar og under behandlingen kan du få symptomer forårsaget af levodopa som f.eks. ufrivillige bevægelser og kvalme. Hvis du føler dig utilpas, skal du derfor kontakte din læge, da du måske skal have ændret din levodopadosis.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger:

- ufrivillige bevægelser (dyskinesi)
- kvalme, nedsat appetit, diarre
- hovedpine, svimmelhed
- søvnproblemer, søvnighed
- følelse af svimmelhed, når du står oprejst (ortostatiske symptomer)
- forvirring, hallucinationerbevægelsesforstyrrelser og ufrivillige bevægelser (dystoni)
- overdrevne drømme
-

Almindelige bivirkninger:

- brystmerter
- forstoppelse, dyspepsi, mavesmerter, opkastning, tør mund
- besvimelse
- øget svedtendens
- influenzalignende symptomer
- ufrivilligt langsomme bevægelser (hypokinesi)
- infektion i de øvre luftveje
- øgede værdier for specifikke leverenzymmer
- misfarvning af urinen

Ikke almindelige bivirkninger:

- leverskade, i nogle tilfælde med fatale følger

Sjældne bivirkninger

- svær muskelstivhed, feber eller mental forvirring (malignt neuroleptikas syndrom) efter pludselig nedsættelse af dosis af parkinsonmedicin eller pludseligt ophør med parkinsonmedicin.
- Manglende evne til at modstå impulser til at udføre en handling, der kan være skadelig, som for eksempel:
 - o Stærk impuls til at spille overdrevet på trods af personlige eller familiemæssige konsekvenser
 - o Ændret eller øget seksuel interesse og adfærd af væsentlig betydning for dig eller for andre, for eksempel en øget seksualdrift.
 - o Ukontrollabelt overdrevne indkøb eller stort forbrug.
 - o Overspisning (spise store mængder mad på kort tid) eller tvangsspisning (spise mere mad end normalt og mere end nødvendigt for at stille sulten).

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af disse tvangshandlinger. Lægen vil drøfte med dig, hvordan symptomerne kan håndteres eller mindskes.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via www.meldenbivirkning.dk, på brev til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S, eller på mail til DKMA@DKMA.dk. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Tasmar utilgængeligt for børn.

Brug ikke Tasmar efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Tasmar, hvis du bemærker, at tabletterne er beskadiget.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tasmar indeholder:

Aktivt stof: Tolcapon (100 mg i hver filmovertrukken tablet)

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletkernen: Calciumhydrogenphosphat (vandfrit), mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K30, natriumstivelsesglycolat, lactosemonohydrat, talcum, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, talcum, gul jernoxid (E 172), ethylcellulose, titandioxid (E 171), triacetin, natriumlaurylsulfat.

Udseende og pakningsstørrelser

Tasmar er en bleg til lys-gul, ovalformet, filmovertrukken tablet. "TASMAR" og "100" er mærket på den ene side. Tasmar findes som filmovertrukne tabletter indeholdende 100 mg tolcapon. De findes i blisterpakninger på 30 og 60 tabletter og som tabletglasspakninger i pakningsstørrelse på 30, 60, 100 og 200 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Sverige

Fremstilleren:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

Luxembourg/Luxemburg

MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

България

Майлан ЕООД
бул. Ситняково 48, ет. 7
Офис сграда „Сердика Офиси“
1505 София
Тел: +359 2 44 55400

Magyarország

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

Česká republika

MEDA Pharma s.r.o.
Evropská 2590/33C
Prague 6 160 00
Czech Republic
Tel: +420 234 064 203

Malta

Alfred Gera & Sons Ltd.
10, Triq il-Masġar
Qormi QRM 3217
Tel:+356 21 446 205

Danmark

Meda A/S
Solvang 8
DK-3450 Allerød
Tlf: +45 44 52 88 88

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
NL-1186 DM Amstelveen
Tel: +31 20 751 65 00

Deutschland

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Tel: + 49 6172 888 01

Norge

Meda A/S
Askerveien 61
N-1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Eesti

Meda Pharma SIA
Liivalaia 13/14
11018 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Österreich

MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390 0

Ελλάδα

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Αγίου Δημητρίου 63
17456 Άλιμος
Τηλ: +30 210 6 77 5690

España

Mylan Pharmaceuticals S.L.
C/Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
Tel: +34 900 102 712

France

Mylan Medical SAS 40-44 rue Washington
75008 Paris
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 235 059 90

Ireland

Meda Health Sales Ireland Ltd.
Unit 34/35, Block A
Dunboyne Business Park
Dunboyne
IRL - Co Meath
Tel: +353 1 802 66 24

Ísland

Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Svíþjóð.
Sími: +46 8 630 1900

Italia

Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano
Tel: +39 039 73901

Κύπρος

Χρ.Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφ. Κιλκίς 35
2234 Λατσία
Τηλ. +357 22 49 03 05

Polska

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

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Av. D. João II,
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7
1990-095 Lisboa
Tel:+351 214 127 200

România

BGP PRODUCTS SRL
Reprezentanța Romania
Calea Floreasca nr. 169A
Floreasca Business Park
014459 București
Tel.: +40372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

MEDA Pharma spol. s. r.o.
Trnavská cesta 50
821 02 Bratislava
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Meda Oy
Vaisalantie 4/ Vaisalavägen 4
FI-02130 Espoo/ Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

Sverige

Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Tel: +46 8 630 1900

Latvija

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

United Kingdom

Mylan Products Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL, UK
+44 (0) 1707 853000

Lietuva

Meda Pharma SIA
Žalgirio str. 92, #2
Vilnius LT-09303
Tel. + 370 52059367

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tasmar filmovertrukne tabletter 200 mg
Tolcapon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Tasmar til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her (se afsnit 4).

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tasmar
3. Sådan skal du tage Tasmar
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Til behandling af Parkinsons sygdom. Tasmar anvendes sammen med lægemidlet levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa).

Tasmar anvendes, når alle andre lægemidler ikke kan stabilisere din parkinsonisme.

Du tager allerede levodopa mod Parkinsons sygdom.. Et naturligt protein (enzym) i kroppen (COMT) catechol-O-methyltransferase nedbryder levodopa. Tasmar blokerer dette enzym og nedsætter derfor nedbrydningen af levodopa. Når Tasmar tages sammen med levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa) betyder det, at symptomerne på Parkinsons sygdom mindskes.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tasmar

Tag ikke Tasmar:

- hvis du har en leversygdom eller forhøjede leverenzymer
- hvis du har svære ufrivillige bevægelser (dyskinesier)
- hvis du tidligere har haft alvorlige symptomer med muskelstivhed, feber eller mental forvirring (malignt neuroleptikas syndrom (MNS)) og/eller hvis du har haft en speciel form for muskelsygdom med nedbrydning af skeletmuskulaturen (ikke-traumatisk rabdomyolyse) eller feber (hypertermi).
- hvis du er allergisk overfor det aktive stof tolcapon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tasmar (angivet i punkt 6).
- hvis du har en speciel svulst (tumor) i binyremarven (fæokromocytom).
- hvis du tager visse lægemidler til behandling af depression og angst, såkaldte ikke- selektive monoaminoxidase hæmmere (MAO)
- Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil snakke med dig om risiko og fordele ved behandling med Tamar under graviditet. Effekten af Tasmar her ikke undersøgt hos spædbørn. Du må ikke amme dit spædbarn mens du er i behandling med Tasmar.

Advarsler og forsigtighedsregler:

Tal med lægen eller apoteket inden du tager Tasmar.

Du må ikke begynde at tage Tasmar før din læge

- har oplyst dig om risikoen ved behandling med Tasmar
- har oplyst dig om de forholdsregler, som er nødvendige for at mindske denne risiko
- har besvaret alle de spørgsmål, som du måtte have

Fortæl det til lægen, hvis du, din familie eller dine plejere bemærker, at du udvikler trang eller hunger efter at udføre handlinger, som er usædvanlige for dig, eller hvis du ikke kan modstå impulser, drifter eller fristelser til at udføre bestemte aktiviteter, som kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte afhængighed af spil, overspisning eller overforbrug, en unormal høj seksualdrift eller en øget interesse for seksuelle tanker eller følelser. Din læge kan være nødt til at revurdere din behandling.

Du skal kun behandles med Tasmar, hvis din parkinsonisme ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med anden behandling.

Din læge vil stoppe behandlingen med Tasmar efter 3 uger, hvis din sygdom ikke bedres så meget, at det opvejer risikoen ved fortsat behandling.

Leverskade:

Tasmar kan i sjældne tilfælde forårsage leverskader, der kan være dødelige. Leverskader har oftest optrådt efter 1 måneds behandling og inden for 6 måneder. Det skal bemærkes, at kvinder kan have større risiko for leverskade. Følgende forebyggende foranstaltninger skal overvejes:

Før behandlingen påbegyndes:

For at nedsætte risikoen for leverskade må du ikke tage Tasmar hvis

- du har en leversygdom
- du har forhøjede leverfunktionsprøver – blodprøver analyseret inden behandlingsstart (prøver for alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT))

Underbehandlingen:

Under behandlingen skal der tages blodprøver med følgende tidsintervaller:

- Hver 2. uge i de første 12 behandlingsmåneder
- Hver 4. uge i de efterfølgende 6 måneder
- Hver 8. uge derefter

Behandlingen vil blive stoppet, hvis blodprøverne bliver unormale.

Behandling med Tasmar kan nogle gange medføre forstyrrelser i leverfunktionen. Du skal derfor omgående kontakte din læge, hvis du får symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter (specielt over leveren i øverste højre område), appetitløshed, svaghed, feber, mørkfarvning af urinen eller gulsot (gulfarvning af hud eller øjne) eller hvis du nemmere bliver træt.

Hvis du tidligere har taget Tasmar og fået akut leverskade under behandlingen, må du ikke få Tasmar igen.

MNS (Malignt neuroleptikas syndrom):

Symptomer på malignt neuroleptikas syndrom (MNS) kan forekomme under behandling med Tasmar. MNS omfatter nogle af eller alle følgende symptomer:

- Svær muskelstivhed, rykvisse bevægelser i muskler, arme eller ben og ømhed i musklerne. Muskelskader kan nogle gange medføre mørk urin.
- Andre vigtige symptomer er høj feber og forvirring.

Efter pludselig dosisnedsættelse eller pludseligt behandlingsstop med Tasmar eller andre lægemidler mod Parkinsons sygdom kan du i meget tilfælde få svær muskelstivhed eller feber eller opleve mental forvirring. Hvis det sker, skal du informere din læge.

Følgende forebyggende foranstaltninger skal overvejes:

Før behandlingen påbegyndes:

For at nedsætte risikoen for MNS må du ikke tage Tasmar, hvis du har svære ufrivillige bevægelser (dyskinesi) eller tidligere har haft en sygdom, som kan have været MNS. Tal med din læge. Fortæl din læge om al receptpligtig og ikke-receptpligtig medicin du tager. Risikoen for MNS kan nemlig forøges, hvis du tager nogle særlige lægemidler.

Under behandlingen:

Hvis du får et hvilket som helst symptom beskrevet ovenfor, som, du tror, kan være MNS, skal du øjeblikkeligt kontakte en læge.

Du må ikke holde op med at tage Tasmar eller anden medicin mod Parkinsons sygdom uden aftale med din læge, da det øger risikoen for MNS.

Fortæl også din læge:

- Hvis du har andre sygdomme end Parkinsons sygdom
 - Hvis du er allergisk overfor anden medicin, mad eller farvestoffer
 - Hvis du kort efter behandlingsstart med Tasmar får symptomer, som kan skyldes levodopa, som f.eks. ufrivillige bevægelser (dyskinesi) eller kvalme.
- Hvis du føler dig utilpas, skal du kontakte din læge, da du måske skal tage mindre levodopa.

Børn og teenagere

Tasmar anbefales ikke til børn under 18 år, da der ikke foreligger tilstrækkelig data for sikkerhed og effekt. Der er ingen relevant indikation for brug til børn og teenagere.

Brug af anden medicin sammen med Tasmar

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Fortæl din læge hvis du tager anden medicin, specielt:

- antidepressiva
- methyldopa (anvendes til behandling af forhøjet blodtryk),
- apomorphin (anvendes til behandling af Parkinsons sygdom),
- dobutamin (anvendes til behandling af dårligt hjerte),
- adrenalin og isoprenalin (begge anvendes til hjerteanfald)
- blodfortyndende medicin af warfarin-typen (til forebyggelse af blodpropper). Lægen vil måske tage regelmæssige blodprøver for at kontrollere, hvor let blodet størkner.

Hvis du bliver indlagt på sygehus, eller hvis du får ordineret ny medicin, skal du fortælle lægen, at du tager Tasmar.

Brug af Tasmar sammen med mad og drikke

Tasmar kan tages med og uden mad.

Tasmar skal tages med 1 glas vand.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager Tasmar.

Tasmars virkning er ikke undersøgt hos spædbørn. Du må ikke amme dit spædbarn under behandling med Tasmar.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Da dine evner til at køre bil eller betjene maskiner kan påvirkes af Parkinsons sygdom, skal du tale med lægen herom.

Tasmar har en virkning på dine symptomer fra din Parkinsons sygdom.

Tasmar kan, sammen med din anden medicin mod Parkinsons sygdom, medføre ekstrem træthed (somnia) og episoder, hvor du pludseligt falder i søvn. Du skal derfor undlade at køre bil eller

motorcykel eller cykel og lade være med at arbejde med værktøj eller maskiner indtil episoderne med ekstrem træthed er ophørt.

Tasmar indeholder laktose

Kontakt lægen før du tager Tasmar, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Tasmar

Tag altid Tasmar nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er:

Lægen vil normalt starte med standarddosis på 1 tablet på 100 mg 3 gange dagligt.

Hvis der ikke er kommet bedring inden 3 uger efter påbegyndt behandling, skal behandlingen med Tasmar stoppes.

Dosis må kun øges til en højere dosis 1 tablet (200 mg) 3 gange dagligt, hvis bedringen i dine parkinsonsymptomer opvejer den forventede stigning i bivirkninger. Bivirkningerne af den højere dosis kan tit være alvorlige og kan påvirke leveren. Hvis du ikke får det bedre på den højere dosis i løbet af højst 3 uger, bør din læge stoppe behandlingen med Tasmar.

Når du begynder og under behandlingen med Tasmar kan det være nødvendigt at ændre din levodopadosis. Lægen vil fortælle dig, hvad du skal gøre.

Sådan tages medicinen

Tag Tasmar med 1 glas vand.

Du må ikke brække eller knuse tabletterne.

Den første tablet tages om morgenen sammen med din anden parkinson-medicin "levodopa".

Følgende doser Tasmar skal tages efter 6 og 12 timer:

Tidspunkt	Dosis	Bemærkning
Morgen	1 filmovertrukken tablet Tasmar	Tages sammen med den første daglige dosis "levodopa"
Middag	1 filmovertrukken tablet Tasmar	
Aften	1 filmovertrukken tablet Tasmar	

Hvis du har taget for mange Tasmar.

Kontakt omgående din læge, et apotek eller et sygehus da du måske har brug for omgående hjælp.

Hvis en anden person ved et uheld kommer til at tage din medicin, skal du omgående kontakte en læge, et apotek eller et sygehus, da vedkommende måske har brug for omgående hjælp.

Symptomer på overdosering kan omfatte kvalme, opkastning, svimmelhed og vejrtrækningsvanskeligheder.

Hvis du har glemt at tage Tasmar

Tag tabletten, så snart du kommer i tanke om det, og tag næste dosis til den sædvanlige tid. Hvis du snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over. Tag aldrig dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis. Fortæl din læge, hvis du har glemt at tage flere doser, og følg lægens anvisninger.

Hvis du holder op med at tage Tasmar

Du må ikke nedsætte dosis eller stoppe med at tage din medicin, medmindre du har fået besked på det af lægen. Følg altid lægens råd om, hvor længe du skal tage Tasmar.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende frekvenser anvendes for bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger	Forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede
Almindelige bivirkninger	Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede
Ikke almindelige bivirkninger	Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 behandlede
Sjældne bivirkninger	Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 behandlede
Meget sjældne bivirkninger	Forekommer hos færre en 1 ud af 10.000 behandlede
Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt	Frekvensen kan ikke angives ud fra tilgængelige data

Du skal så hurtigt som muligt fortælle din læge eller på apoteket:

- hvis du føler dig **utilpas**, mens du tager Tasmar
- hvis du får symptomer som f.eks. **kvalme, opkastning, mavesmerter, appetitløshed, svaghed, feber, mørkfarvning af urinen eller gulsot** (gulifarvning af hud eller øjne), da behandlingen nogle gange kan medføre forstyrrelser i leverfunktionen. I visse tilfælde opstod alvorlig leverbetændelse (hepatitis).
- hvis du bemærker **mørkfarvning af urinen**, da det kan være tegn på muskel- eller leverskade. Alle andre gulifarvninger af urinen er som regel harmløse.
- hvis du får **vedvarende eller svær diarre**

Kort efter start med Tasmar og under behandlingen kan du få symptomer forårsaget af levodopa som f.eks. ufrivillige bevægelser og kvalme. Hvis du føler dig utilpas, skal du derfor kontakte din læge, da du måske skal have ændret din levodopadosis.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger:

- ufrivillige bevægelser (dyskinesi)
- kvalme, nedsat appetit, diarre
- hovedpine, svimmelhed
- søvnproblemer, søvnighed
- følelse af svimmelhed, når du står oprejst (ortostatiske symptomer)
- forvirring, hallucinationer
- bevægelsesforstyrrelser og ufrivillige bevægelser (dystoni)

Almindelige bivirkninger:

- brystmerter
- forstoppelse, dyspepsi, mavesmerter, opkastning, tør mund
- besvimelse
- øget svedtendens
- influenzalignende symptomer
- ufrivilligt langsomme bevægelser (hypokinesi)
- infektion i de øvre luftveje
- øgede værdier for specifikke leverenzymmer
- misfarvning af urinen

Ikke almindelige bivirkninger:

- leverskade, i nogle tilfælde med fatale følger

Sjældne bivirkninger

- svær muskelstivhed, feber eller mental forvirring (malignt neuroleptikas syndrom) efter pludselig nedsættelse af dosis af parkinsonmedicin eller pludseligt ophør med parkinsonmedicin.
- Manglende evne til at modstå impulser til at udføre en handling, der kan være skadelig, som for eksempel:
 - o Stærk impuls til at spille overdrevet på trods af personlige eller familiemæssige konsekvenser
 - o Ændret eller øget seksuel interesse og adfærd af væsentlig betydning for dig eller for andre, for eksempel en øget seksualdrift.
 - o Ukontrollabelt overdrevne indkøb eller stort forbrug.
 - o Overspisning (spise store mængder mad på kort tid) eller tvangsspisning (spise mere mad end normalt og mere end nødvendigt for at stille sulten).

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af disse tvangshandlinger. Lægen vil drøfte med dig, hvordan symptomerne kan håndteres eller mindskes.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via www.meldenbivirkning.dk, på brev til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S, eller på mail til DKMA@DKMA.dk. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Tasmar utilgængeligt for børn.

Brug ikke Tasmar efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Tasmar, hvis du bemærker, at tabletterne er beskadiget.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tasmar indeholder:

Aktivt stof: Tolcapon (200 mg i hver filmovertrukken tablet)

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: Calciumhydrogenphosphat (vandfrit), mikrokrystallinsk cellulose, povidon K30, natriumstivelsesglycolat, lactosemonohydrat, talcum, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, talcum, gul jernoxid (E 172), ethylcellulose, titandioxid (E 171), triacetin, natriumlaurylsulfat.

Udseende og pakningsstørrelser

Tasmar er en orange-gul til brun-gul, ovalformet, filmovertrukken tablet. ”TASMAR” og ”200” er mærket på den ene side. Tasmar findes som filmovertrukne tabletter indeholdende 200 mg tolcapon. De findes i blisterpakninger på 30 og 60 tabletter og som tabletglaspakninger i pakningsstørrelse på 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Sverige

Fremstilleren:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

Luxembourg/Luxemburg

MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

България

Майлан ЕООД
бул. Ситняково 48, ет. 7
Офис сграда „Сердика Офиси“
1505 София
Тел: +359 2 44 55

Magyarország

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

Česká republika

MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46
CZ 100 00 Praha 10
Tel: +420 234 064 203

Malta

Alfred Gera & Sons Ltd.
10, Triq il-Masġar
Qormi QRM 3217
Tel:+356 21 446 205

Danmark

Meda A/S
Solvang 8
DK-3450 Allerød
Tlf: +45 44 52 88 88

Nederland

Mylan Healthcare B.V
Krijgsman 20
NL-1186 DM Amstelveen
Tel: +31 20 751 65 00

Deutschland

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Tel: + 49 6172 888 01

Norge

Meda A/S
Askerveien 61
N-1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Eesti

Meda Pharma SIA
11018 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Österreich

MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390 0

Ελλάδα

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Αγίου Δημητρίου 63
17456 Άλιμος
Τηλ: +30 210 6 77 5690

España

Mylan Pharmaceuticals S.L.
C/Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
Tel: +34 900 102 712

France

Mylan Medical SAS40-44 rue Washington
75008 Paris
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 235 059 90

Ireland

Meda Health Sales Ireland Ltd.
Unit 34/35, Block A
Dunboyne Business Park
Dunboyne
IRL - Co Meath
Tel: +353 1 802 66 24

Ísland

Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Svíþjóð.
Sími: +46 8 630 1900

Italia

Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano
Tel: +39 039 73901

Κύπρος

Χρ.Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφ. Κιλκίς 35
2234 Λατσιά
Τηλ. +357 22 49 03 05

Polska

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

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Av. D. João II,
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7
1990-095 Lisboa
Tel:+351 214 127 200

România

BGP PRODUCTS SRL
Reprezentanța Romania
Calea Floreasca nr. 169A
Floreasca Business Park
014459 București
Tel.: +40372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

MEDA Pharma spol. s r.o.
Trnavská cesta 50
821 02 Bratislava
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Meda Oy
Vaisalantie 4/ Vaisalavägen 4
FI-02130 Espoo/ Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

Sverige

Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Tel: +46 8 630 1900

Latvija

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

United Kingdom

Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU - UK
Tel: +44 845 460 0000

Lietuva

Meda Pharma SIA
Žalgirio str. 92, #2
Vilnius LT-09303
Tel. + 370 52059367

Denne indlægsseddel blev senest ændret