

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasmar 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Tolcapon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blass- bis hellgelbe, sechseckige, bikonvexe Filmtablette. Sie trägt auf einer Seite die Prägungen "TASMAR" und "100".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tasmar wird in Kombination mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit zeigt, angewendet, die auf andere Catechol-O-Methyltransferase COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tasmar sollte nur in Kombination mit Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa angewendet werden. Aus diesem Grund gilt deren Fachinformation auch für die Kombination mit Tasmar.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Tasmar wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit oder der Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Für Tasmar gibt es keine Indikation zur Anwendung bei Kindern und Jugendliche.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung von Tasmar empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.3)

Bei Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten ist Tasmar kontraindiziert.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung von Tasmar empfohlen (Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder mehr). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30ml/min) sollen mit Vorsicht behandelt werden. Es liegen keine Angaben über die Verträglichkeit von Tolcapon bei dieser Patientengruppe vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Die Gabe von Tasmar ist eingeschränkt auf die Verschreibung und Überwachung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson.

Tasmar wird dreimal täglich oral verabreicht. Tasmar kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tasmar Tabletten sind Filmtabletten und sollten als Ganzes geschluckt werden, da Tolcapon einen bitteren Geschmack aufweist.

Tasmar kann mit allen Darreichungsformen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Die erste tägliche Einnahme von Tasmar soll mit der ersten Levodopa-Dosis des Tages erfolgen. Die weiteren Einnahmen sollten etwa 6 und 12 Stunden danach erfolgen. Tasmar kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Tasmar beträgt 100 mg dreimal täglich, immer zusätzlich zu einer Therapie mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa. Nur in Ausnahmefällen, und wenn der erwartete zusätzliche klinische Nutzen das erhöhte Risiko von Reaktionen an der Leber rechtfertigt, sollte die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn innerhalb von 3 Wochen nach Behandlungsbeginn kein grundlegender klinischer Nutzen festgestellt werden kann (unabhängig von der Dosierung), soll Tasmar abgesetzt werden. Die maximale therapeutische Dosis von 200 mg dreimal täglich soll nicht überschritten werden, da es keine Hinweise für eine zusätzliche Wirksamkeit bei höheren Dosierungen gibt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Tasmar und dann alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsjahres, alle 4 Wochen während der folgenden 6 Monate und danach alle 8 Wochen muss die Leberfunktion überprüft werden. Falls die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht wird, muss die Kontrolle der Leberenzyme vor der Dosiserhöhung und dann entsprechend der oben angegebenen Intervallfolge stattfinden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Behandlung mit Tasmar soll ebenfalls abgebrochen werden, wenn die ALT (Alaninaminotransferase) und/oder die AST (Aspartataminotransferase) den oberen Grenzwert des Normalbereiches überschreitet bzw. wenn Symptome oder Anzeichen den Beginn einer Leberinsuffizienz nahe legen (siehe Abschnitt 4.4).

Anpassung von Levodopa während der Behandlung mit Tasmar:

Da Tasmar den Abbau von Levodopa im Organismus herabsetzt, kann es zu Beginn einer Behandlung mit Tasmar zu Nebenwirkungen aufgrund erhöhter Levodopa-Konzentrationen kommen. In klinischen Studien war bei mehr als 70 % der Patienten, deren tägliche Levodopa-Dosis über 600 mg lag, oder bei Patienten mit mäßigen oder schweren Dyskinesien eine Reduktion der täglichen Levodopa-Dosis erforderlich.

Die durchschnittliche Reduktion der täglichen Levodopa-Dosis betrug ungefähr 30 % bei denjenigen Patienten, bei denen eine Levodopa-Dosisreduktion erforderlich war. Zu Beginn einer Behandlung mit Tasmar sollten alle Patienten über die Symptome einer Levodopa-Überdosierung und darüber, was in diesem Fall zu tun ist, informiert werden.

Anpassung von Levodopa bei Absetzen von Tasmar:

Die folgenden Empfehlungen beruhen auf pharmakologischen Betrachtungen und wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Die Levodopa-Dosis sollte nicht verringert werden, wenn die Therapie mit Tasmar aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt wird, die durch zu hohe Konzentrationen von Levodopa verursacht werden. Wenn jedoch die Therapie mit Tasmar aufgrund anderer Ursachen als zu hohe Konzentrationen von Levodopa abgesetzt wird, kann es notwendig werden, die Levodopa-Dosis auf eine Höhe zu steigern, die derjenigen vor Beginn der Therapie mit Tasmar entspricht oder

größer ist. Dies gilt insbesondere, wenn der Patient eine hohe Levodopa-Reduktion am Beginn der Therapie mit Tasmar hatte. In allen Fällen sollten die Patienten über die Symptome einer Levodopa-Unterdosierung sowie über geeignete Maßnahmen bei deren Auftreten unterrichtet werden. Eine Levodopa-Dosisanpassung wird meist innerhalb von 1-2 Tagen nach Absetzen von Tasmar notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tolcapon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nachgewiesener Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten
- Schwerer Dyskinesie
- Symptomkomplex des Malignen Neuroleptischen Syndroms (MNS) und/oder nicht-traumatischer Rhabdomyolyse oder Hyperthermie in der Vorgeschichte
- Phaeochromozytom
- Behandlung mit nicht-selektive Monoamin-Oxidase-(MAO-)Hemmern

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um eine angemessene Nutzen/Risiko-Bewertung sicherzustellen, sollte eine Therapie mit Tasmar nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson begonnen werden. Tasmar darf erst nach vollständiger informativer Erörterung der Risiken mit dem Patienten verschrieben werden.

Tasmar soll abgesetzt werden, wenn innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Behandlung unabhängig von der Dosierung kein grundlegender klinischer Nutzen erkennbar ist.

Leberschäden:

Aufgrund des Risikos seltener, aber möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nur bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit angewendet werden, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen. Eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte erlaubt keine verlässliche Voraussage hinsichtlich des Auftretens einer fulminanten Hepatitis. Es wird jedoch grundsätzlich angenommen, dass eine frühzeitige Erkennung einer Medikamenten-induzierten Leberschädigung zusammen mit einem sofortigen Absetzen des in Verdacht stehenden Arzneimittels die Wahrscheinlichkeit einer Genesung erhöht. Eine Leberschädigung trat meist 1 bis 6 Monate nach Beginn einer Behandlung mit Tasmar auf. Darüberhinaus sind selten auch spät auftretende Fälle von Hepatitis ungefähr 18 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet worden. Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass weibliche Patienten ein höheres Risiko für Leberschäden haben können (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Behandlungsbeginn: Bei abnormalen Leberfunktionstests oder Anzeichen einer gestörten Leberfunktion darf Tasmar nicht verschrieben werden. Wenn Tasmar verschrieben werden soll, muss der Patient über die möglichen Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberschädigung hinweisen können, informiert werden und er muss darauf hingewiesen werden, bei deren Auftreten sofort den behandelnden Arzt aufzusuchen.

Während der Behandlung: Die Leberfunktion muss alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsjahres, alle 4 Wochen während der folgenden 6 Monate und danach alle 8 Wochen überprüft werden. Falls die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht wird, muss die Kontrolle der Leberenzyme vor der Dosiserhöhung und dann entsprechend der oben angegebenen Intervallfolge stattfinden. Falls die ALT und/oder die AST die obere Grenze des Normbereiches (ULN) überschreitet oder falls Symptome oder Anzeichen die Entwicklung eines Leberversagens nahe legen (persistierende Übelkeit, Müdigkeit, Lethargie, Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus und Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten), soll Tasmar sofort abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung abgebrochen wird: Patienten, die unter Tasmar eine akute Leberschädigung entwickeln und bei denen das Präparat abgesetzt wird, können ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung aufweisen, wenn Tasmar wieder gegeben wird. Diese Patienten kommen folglich für eine Wiederaufnahme der Behandlung nicht in Betracht.

Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS):

Bei Patienten mit Morbus Parkinson besteht eine Neigung zum Auftreten von MNS nach Unterbrechung oder Absetzen einer dopaminergen Medikation. Falls nach Absetzen von Tasmar Symptome auftreten, sollte der Arzt deshalb eine Erhöhung der Levodopa-Dosis für den betreffenden Patienten in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Einzelne, mit MNS konsistente Fälle wurden in Zusammenhang mit Tasmar gesehen. Die Symptome traten gewöhnlich während der Behandlung mit Tasmar oder kurz nach dem Absetzen von Tasmar auf. Für ein MNS (Malignes Neuroleptisches Syndrom) sind motorische Symptome (Rigor, Myoklonus und Tremor), mentale Veränderungen (Agitiertheit, Konfusion, Stupor und Koma), erhöhte Temperatur, vegetative Dysfunktion (instabiler Blutdruck, Tachykardie) und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CPK), die Folge einer Myolyse sein kann, charakteristisch. Eine MNS-Diagnose soll auch dann in Betracht gezogen werden, wenn nicht alle der genannten Symptome auftreten. Nach einer solchen Diagnose muss Tasmar sofort abgesetzt und der Patient engmaschig nachbehandelt werden.

Vor Behandlungsbeginn: Um das Risiko eines MNS zu reduzieren, sollte Tasmar nicht Patienten mit schwerer Dyskinesie oder MNS in der Vorgeschichte, einschließlich Rhabdomyolyse oder Hyperthermie, verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die mehrere Arzneimittel mit Wirkung auf unterschiedliche Vorgänge im Zentralnervensystem (ZNS) erhalten (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Anticholinergika) können ein höheres Risiko, ein MNS zu entwickeln, haben.

Störung der Impulskontrolle: Patienten sollten regelmäßig auf eine Störung der Impulskontrolle überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht, dass Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Störung der Impulskontrolle einschließlich Spielsucht/pathologisches Spielen, gesteigerter Libido, Hypersexualität, zwanghaften Ausgaben oder Käufen, Essattacken und zwanghaftem Essen bei Patienten auftreten können, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Behandlungen wie Tasmar in Kombination mit Levodopa behandelt werden. Beim Auftreten dieser Symptome wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.

Dyskinesien, Übelkeit sowie andere Levodopa-bedingte Nebenwirkungen: Unter Umständen kann es bei Patienten zu einer Zunahme von Levodopa-bedingten Nebenwirkungen kommen. Diese können oft durch Reduktion der Levodopa-Dosis abgeschwächt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhöe: In klinischen Prüfungen entwickelten 16 % bzw. 18 % der Patienten während der Behandlung mit Tasmar 100 mg dreimal täglich bzw. Tasmar 200 mg dreimal täglich eine Diarrhöe im Vergleich zu 8 % der Patienten unter Placebo. Eine Diarrhöe, die durch Tasmar bedingt war, setzte im Allgemeinen 2 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn ein. Bei 5 % bzw. 6 % der Patienten, die Tasmar 100 mg dreimal täglich bzw. Tasmar 200 mg dreimal täglich erhielten, führte die Diarrhöe zum Abbrechen der Behandlung, im Vergleich zu 1 % der Patienten unter Placebo.

Benserazid-Interaktion: Aufgrund einer Wechselwirkung zwischen hohen Dosen von Benserazid und Tolcapon (welches zu erhöhten Benserazid-Werten führt) soll der Arzt, bis weitere Erfahrungen vorliegen, Dosis-bezogene Nebenwirkungen beobachten (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-Hemmer: Tasmar darf nicht zusammen mit nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern (wie z.B. Phenelzin und Tranylcypromin) gegeben werden. Die Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern entspricht einer nicht-selektiven MAO-Hemmung, weshalb diese nicht zusammen mit Tasmar und Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Levodopa gegeben werden darf (siehe

auch Abschnitt 4.5). Selektive MAO-B-Hemmer dürfen bei gleichzeitiger Anwendung von Tasmar nicht in höheren als den empfohlenen Dosierungen angewendet werden (z.B. Selegilin 10 mg/Tag).

Warfarin: Da zur Kombination von Warfarin und Tolcapon nur begrenzte klinische Informationen vorliegen, sollten die Gerinnungsparameter bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel überprüft werden.

Besondere Patientengruppen: Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30ml/min) sollen mit Vorsicht behandelt werden. Es liegen keine Angaben über die Verträglichkeit von Tolcapon bei dieser Patientengruppe vor (siehe Abschnitt 5.2).

Lactose-Intoleranz: Tasmar enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Als COMT-Inhibitor ist Tasmar dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind: erhöhte Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.

Levodopa wurde mit Somnolenz und plötzlich auftretenden Schlafattacken in Verbindung gebracht. In sehr seltenen Fällen wurde über plötzlich auftretende Schlafattacken während der Aktivitäten des täglichen Lebens berichtet, welche in manchen Fällen unbewusst oder völlig unerwartet auftraten. Patienten müssen darüber informiert und darauf hingewiesen werden, während einer Behandlung mit Levodopa im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder plötzlich auftretende Schlafattacken aufgetreten sind, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.7). Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion von Levodopa oder eine Beendigung der Therapie mit Levodopa erwogen werden.

Catechol und andere Arzneimittel, die durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) metabolisiert werden: Tolcapon beeinflusst möglicherweise die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch die COMT metabolisiert werden. Es wurden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des COMT-Substrats Carbidopa beobachtet. Mit Benserazid wurde eine Wechselwirkung beobachtet, die zu erhöhten Werten von Benserazid und dessen aktivem Metaboliten führte. Das Ausmaß dieser Wirkung ist von der Benserazid-Dosis abhängig. Die Plasmakonzentration von Benserazid nach gleichzeitiger Gabe von Tolcapon und Benserazid-25mg/Levodopa befand sich immer noch im Bereich der Werte, die mit Levodopa/Benserazid alleine beobachtet wurden. Nach gleichzeitiger Anwendung von Tolcapon und Benserazid-50 mg/Levodopa kann jedoch die Benserazid-Plasmakonzentration erhöht sein und über den gewöhnlich beobachteten Werten von Levodopa/Benserazid liegen. Die Auswirkung von Tolcapon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel, die durch COMT metabolisiert werden, wie beispielsweise α -Methyldopa, Dobutamin, Apomorphin, Adrenalin und Isoprenalin, wurde nicht untersucht. Bei Kombination dieser Arzneimittel mit Tasmar sollte der Arzt Nebenwirkungen, die durch die mutmaßliche Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel verursacht werden, aufmerksam beobachten.

Auswirkung von Tolcapon auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel: Aufgrund seiner Affinität zu Cytochrom *CYP2C9 in vitro* besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung von Tolcapon mit Arzneimitteln, deren Clearance von diesem Stoffwechselweg abhängig ist (z.B. Tolbutamid und Warfarin). In einer Interaktionsstudie veränderte Tolcapon die Pharmakokinetik von Tolbutamid nicht. Daher scheinen im Zusammenhang mit Cytochrom *CYP2C9* klinisch bedeutsame Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Da die klinischen Erfahrungen mit der Kombination von Warfarin und Tolcapon begrenzt sind, sollten die Gerinnungsparameter bei gemeinsamer Gabe dieser Arzneimittel überwacht werden.

Arzneimittel, die eine Zunahme der Katecholamine bewirken: Da Tolcapon den Stoffwechsel der Katecholamine beeinträchtigt, sind theoretisch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Katecholaminspiegel beeinflussen, denkbar.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tasmar, Levodopa/Carbidopa und Desipramin gab es keine nennenswerten Veränderungen des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und der Plasmakonzentration von Desipramin. Insgesamt nahm die Häufigkeit der Nebenwirkungen geringfügig zu. Diese unerwünschten Wirkungen waren auf der Basis der bekannten Nebenwirkungen der drei einzelnen Präparate vorhersehbar. Daher ist Vorsicht geboten, wenn hochwirksame Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wie Desipramin, Maprotilin oder Venlafaxin, an Parkinson-Patienten gegeben werden, die mit Tasmar und Levodopa-Präparaten behandelt werden.

In klinischen Prüfungen berichteten Patienten, die Tasmar und ein Levodopa-Präparat erhielten, über ähnliche Nebenwirkungen, unabhängig davon, ob sie gleichzeitig Selegilin (einen MAO-B-Hemmer) einnahmen oder nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tolcapon bei Schwangeren vor. Tasmar sollte daher nur dann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko für den Feten rechtfertigt.

Stillzeit

In Tierversuchen trat Tolcapon in die Muttermilch über.

Über die Unbedenklichkeit von Tolcapon bei Säuglingen ist nichts bekannt; Mütter sollten deshalb während der Behandlung mit Tasmar nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten und Kaninchen wurde nach Gabe von Tolcapon eine Embryofetotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tasmar auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aus klinischen Studien liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach Tasmar die Verkehrstüchtigkeit eines Patienten und seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Die Patienten sind jedoch darauf hinzuweisen, dass ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durch die Symptome des Morbus Parkinson vermindert sein können.

Als COMT-Inhibitor ist Tasmar dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Levodopa zu Somnolenz und/oder plötzlich auftretenden Schlafattacken kommt, müssen sie darüber informiert werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Tätigkeiten ausüben dürfen, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit das Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes (z.B. durch das Bedienen von Maschinen) für sich selbst oder andere nach sich ziehen kann, bis Somnolenz und Schlafattacken nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle sind die häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Tasmar beobachtet wurden und die öfter auftraten als bei Patienten unter Placebo. Als COMT-Inhibitor ist Tasmar jedoch dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind: erhöhte Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.

Diarrhöe war die einzige Nebenwirkung, die in klinischen Prüfungen häufig zum Abbruch der Behandlung mit Tasmar führte (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.4).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erfahrungen mit Tasmar aus Placebo-kontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Studien an Patienten mit Morbus Parkinson sind in der folgenden Tabelle dargestellt, die Nebenwirkungen auflistet, die möglicherweise mit Tasmar in Verbindung gebracht werden können.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise mit Tasmar in Verbindung stehen, mit Rohinzidenzraten aus Placebo-kontrollierten Phase III-Studien:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlafstörungen
		Exzessives Träumen
		Schläfrigkeit
		Verwirrtheit
		Halluzinationen
	Selten	Störungen der Impulskontrolle* (Spielsucht/pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghafte Ausgaben oder Käufe, Essattacken und zwanghaftes Essen)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dyskinesie
		Dystonie
		Kopfschmerzen
		Schwindel
		Schläfrigkeit
		Kreislaufbeschwerden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse
	Selten	Malignes Neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
	Häufig	Hypokinesie
		Synkopen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
		Anorexie
		Diarrhö
	Häufig	Erbrechen
		Verstopfung
		Xerostomie
		Bauchschmerzen
		Dyspepsie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Verstärktes Schwitzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Verfärbung des Urins
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustschmerzen
		Grippeähnliche Symptome
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberinsuffizienz, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang* (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT)

* Nebenwirkungen, für die aus klinischen Studien keine Häufigkeiten abgeleitet werden konnten (d.h. wenn eine bestimmte Nebenwirkung in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, jedoch in Beobachtungsstudien berichtet wurde) sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet, und die Häufigkeit wurde nach der EU-Richtlinie berechnet.

Erhöhung der Alaninaminotransferase

Eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT/SGPT) auf mehr als das Dreifache der Normalbereichsobergrenze trat bei 1 % der Patienten auf, die dreimal täglich Tasmar 100 mg erhielten, bzw. bei 3 % der Patienten, die dreimal täglich Tasmar 200 mg erhielten. Der Anteil der weiblichen Patienten, bei denen diese Erhöhungen auftraten, war ungefähr doppelt so hoch als jener der männlichen Patienten. Dieser Anstieg erfolgte im Allgemeinen 6 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn ohne klinische Anzeichen bzw. Symptome. Bei circa der Hälfte dieser Patienten kam es während der Therapie mit Tasmar zu einer spontanen Abnahme der Transaminasewerte auf das Niveau vor Behandlungsbeginn. Bei den übrigen Patienten gingen die Transaminasespiegel nach Absetzen der Behandlung wieder auf die ursprünglichen Werte zurück.

Leberschäden

Während der Marktanwendung wurde in seltenen Fällen eine hepatozelluläre Schädigung mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

Nach Dosisreduktion oder Absetzen von Tasmar sowie nach Beginn einer Behandlung mit Tasmar – wenn diese mit einer deutlichen Dosisverringering einer dopaminergen Begleitmedikation verbunden war wurde in Einzelfällen über Symptome berichtet, die auf einen Symptomenkomplex des Malignen Neuroleptischen Syndroms –hinwiesen (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus wurde Rhabdomyolyse infolge eines MNS oder einer schweren Dyskinesie beobachtet.

Verfärbung des Urins: Tolcapon und seine Metaboliten sind gelb und können eine harmlose Gelbfärbung des Urins hervorrufen.

Störungen der Impulskontrolle: Spielsucht/pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghafte Ausgaben oder Käufe, Essattacken und zwanghaftes Essen können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Behandlungen wie Tasmar in Kombination mit Levodopa behandelt werden (s. Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzelne Fälle von entweder versehentlicher oder absichtlicher Überdosierung von Tolcapon Tabletten wurden berichtet. Jedoch waren die klinischen Umstände dieser Fälle so unterschiedlich, dass keine allgemeinen Folgerungen daraus gezogen werden können.

Die Höchstdosis von Tolcapon, die an Menschen angewendet wurde, betrug dreimal täglich 800 mg, mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Levodopa, in einer einwöchigen Studie mit älteren Probanden. Die Spitzenkonzentration von Tolcapon im Plasma betrug bei dieser Dosis durchschnittlich 30 µg/ml (verglichen mit 3 µg/ml bzw. 6 µg/ml bei 100 mg bzw. 200 mg Tolcapon dreimal täglich). Übelkeit, Erbrechen und Schwindel wurden beobachtet, insbesondere bei der Kombination mit Levodopa.

Behandlung einer Überdosierung: Es wird empfohlen, den Patienten zu hospitalisieren. Eine allgemeine unterstützende Behandlung ist angezeigt. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ist die Hämodialyse kaum von Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, andere dopaminerge Substanzen, ATC-Code: N04B X01

Wirkmechanismus

Tolcapon ist ein oral wirksamer, selektiver und reversibler Catechol-O-Methyl-transferase (COMT)-Hemmer. Die gleichzeitige Verabreichung mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer aromatischer Aminosäuren (AADC-I) bewirkt stabilere Plasmaspiegel von Levodopa, indem es die Metabolisierung von Levodopa zu 3-Methoxy-4-hydroxy-L-phenylalanin (3-OMD) verringert.

Hohe Plasmakonzentrationen von 3-OMD sind mit einem schlechten Ansprechen von Patienten mit Morbus Parkinson auf die Levodopa-Therapie in Verbindung gebracht worden. Tolcapon verringert die Bildung von 3-OMD wesentlich.

Pharmakodynamische Wirkungen

Studien an Probanden haben ergeben, dass Tolcapon die COMT-Aktivität von Humanerythrozyten nach oraler Gabe reversibel hemmt. Das Ausmaß der Hemmung ist abhängig von der Tolcapon-Plasmakonzentration. Bei Gabe von 200 mg Tolcapon beträgt die maximale Hemmung der erythrozytären COMT-Aktivität durchschnittlich mehr als 80 %. Bei dreimal täglicher Gabe von Tasmar 200 mg liegen die Minima der Hemmung der erythrozytären COMT im Bereich von 30 % bis 45 % ohne Toleranzentwicklung.

Nach Absetzen von Tolcapon wurde ein vorübergehender Anstieg der erythrozytären COMT-Aktivität auf ein höheres Niveau als vor Beginn der Behandlung beobachtet. Eine Studie mit Parkinson-Patienten bestätigte jedoch, dass nach Absetzen der Therapie keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Levodopa oder des Ansprechens des Patienten auf Levodopa gegenüber den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn eintrat.

Wird Tasmar zusammen mit Levodopa angewendet, erhöht sich die relative Bioverfügbarkeit (AUC) von Levodopa um etwa das Doppelte. Dies ist in einer verringerten Clearance von Levodopa begründet, die zu einer Verlängerung der terminalen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Levodopa führt. Im Allgemeinen blieben die durchschnittliche Maximalkonzentration von Levodopa im Plasma (C_{max}) und die Dauer bis zu ihrem Auftreten (t_{max}) unverändert. Die Wirkung tritt nach der ersten Gabe ein. Studien an Probanden und Parkinson-Patienten haben gezeigt, dass die maximale Wirkung bei einer Dosis von 100 bis 200 mg Tolcapon eintritt. Die Plasmakonzentrationen von 3-OMD wurden durch Tolcapon in ausgeprägter und dosisabhängiger Weise verringert, wenn Tolcapon mit Levodopa/AADC-I (Decarboxylasehemmer aromatischer Aminosäuren) (Benserazid oder Carbidopa) verabreicht wurde.

Die Wirkung von Tolcapon auf die Pharmakokinetik von Levodopa ist bei allen Darreichungsformen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa ähnlich: Sie ist unabhängig von der Levodopa-Dosis, dem Verhältnis Levodopa/AADC-I (Benserazid oder Carbidopa) sowie von der Verwendung galenischer Formen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plazebo-kontrollierte klinische Doppelblindstudien zeigten eine signifikante Reduktion der OFF-Zeit um circa 20-30% sowie eine vergleichbare Zunahme der ON-Zeit, begleitet von einer Verringerung des Schweregrades von Symptomen bei Patienten mit Fluktuationen, die mit Tasmar behandelt wurden. Auch die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch den Prüfarzt wies auf eine deutliche Verbesserung hin.

Eine Doppelblindstudie verglich Tasmar mit Entacapon bei Parkinson-Patienten, die 3 oder mehr Stunden OFF-Zeit pro Tag bei bestmöglicher Levodopa-Therapie hatten. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit Zunahme der ON-Zeit um 1 Stunde oder mehr (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Primärer und sekundärer Endpunkt einer Doppelblind-Studie

	Entacapon n = 75	Tolcapon n = 75	p-Wert	95 % KI
Primärer Endpunkt Anzahl (Anteil) mit ≥ 1 Stunde zusätzlicher ON-Zeit	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	- 5,2; 26,6
Sekundärer Endpunkt Anzahl (Anteil) mit mäßiger oder deutlicher Verbesserung	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	- 1,4; 28,1
Anzahl (Anteil) mit Verbesserung im sowohl primären als auch sekundären Endpunkt	13 (17 %)	24 (32 %)	nicht zutreffend	nicht zutreffend

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im therapeutischen Bereich verläuft die Pharmakokinetik von Tolcapon linear und ist unabhängig von der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa/AADC-I (Benserazid oder Carbidopa).

Resorption: Tolcapon wird rasch absorbiert und hat eine t_{max} von rund 2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Dosis liegt bei circa 65 %. Tolcapon kumuliert bei dreimal täglicher Verabreichung von 100 oder 200 mg nicht. Bei diesen Dosen beträgt der C_{max} -Wert circa 3 µg/ml bzw. 6 µg/ml. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert und verringert die Absorption von Tolcapon, doch beläuft sich die relative Bioverfügbarkeit einer während des Essens eingenommenen Dosis von Tolcapon immer noch auf 80 % bis 90 %.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen (V_{ss}) von Tolcapon ist klein (9 l). Tolcapon verteilt sich aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung (> 99,9 %) nicht stark im Gewebe. *In-vitro*-Versuche ergaben, dass Tolcapon hauptsächlich an Serumalbumin bindet.

Biotransformation/Elimination: Tolcapon wird vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert, und nur ein ganz kleiner Teil (0,5 % der Dosis) gelangt unverändert in den Urin. Der hauptsächliche Stoffwechselweg von Tolcapon ist die Konjugation zu seinem inaktiven Glukuronid. Außerdem wird der Wirkstoff durch COMT zu 3-O-Methyl-Tolcapon methyliert und durch Cytochrom *P450 3A4* und *P450 2A6* zu einem primären Alkohol (Hydroxylierung der Methylgruppe) metabolisiert, der anschließend zur Carbonsäure oxidiert wird. Die Reduktion zu einem putativen Amin mit anschließender N-Acetylierung erfolgt in geringerem Umfang. Nach oraler Verabreichung werden 60 % des Wirkstoffs mit dem Urin und 40 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Tolcapon ist ein Wirkstoff mit niedrigem Extraktionsquotienten (0,15) und einer mittleren systemischen Clearance von rund 7 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Tolcapon beträgt circa 2 Stunden.

Leberinsuffizienz: Aufgrund des Risikos von Leberschädigungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, ist Tasmar bei Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten kontraindiziert. Eine Studie bei Patienten mit Leberinsuffizienz hat gezeigt, dass eine mäßige, nichtzirrhotische Lebererkrankung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tolcapon hat. Bei Patienten mit einer mäßigen zirrhotischen Lebererkrankung war die Elimination von ungebundenem Tolcapon jedoch um fast 50 % reduziert. Diese Verringerung kann die durchschnittliche Konzentration an ungebundener Substanz um das Doppelte ansteigen lassen.

Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik von Tolcapon wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wurde jedoch die Beziehung der Nierenfunktion und der Pharmakokinetik von Tolcapon mit populationspharmakokinetischen Methoden während klinischer Studien untersucht. Die Daten von mehr als 400 Patienten bestätigen, dass über eine große Bandbreite der Kreatinin-Clearance-Werte (30 - 130 ml/min) die Pharmakokinetik von Tolcapon nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Dies kann dadurch erklärt werden, dass nur eine vernachlässigbar geringe Menge an unverändertem Tolcapon mit dem Urin ausgeschieden wird. Der Hauptmetabolit von Tolcapon, Tolcapon-Glukuronid, wird mit dem Urin und der Galle (Stuhl) ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenese, Mutagenese: In einer 24-monatigen Kanzerogenitätsstudie traten bei 3 % bzw. 5 % der Ratten, die mittlere oder hohe Dosen erhielten, Nierenepitheltumore auf (Nierenadenome oder -karzinome). Jedoch wurde in der niedrigsten Dosisgruppe kein Hinweis auf Nierentoxizität gefunden.

Eine erhöhte Inzidenz für Uterus-Adenocarcinome wurde in der Kanzerogenitätsstudie bei Ratten der höchsten Dosisgruppe festgestellt. In den Kanzerogenitätsstudien bei der Maus oder bei Hunden wurden keine ähnlichen Befunde beobachtet.

Mutagenese: In einer vollständigen Serie von Mutagenitätsstudien wurde keine Genotoxizität von Tolcapon beobachtet.

Reproduktionstoxizität: Tolcapon alleine zeigte weder Teratogenität noch Wirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat
mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Gelbes Eisenoxid
Ethylcellulose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tasmar ist in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen (Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten) sowie in Braunglasflaschen ohne Trockenmittel (Packungen zu 30, 60, 100 und 200 Filmtabletten) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997
Datum der Verlängerung der Zulassung: 31 August 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21 Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasmar 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Tolcapon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 15 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Orange-gelbe bis braun-gelbe, sechseckige, bikonvexe Filmtablette. Sie trägt auf einer Seite die Prägungen „TASMAR“ und „200“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tasmar wird in Kombination mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit, zeigt, angewendet, die auf andere Catechol-O-Methyltransferase (COMT) -Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tasmar sollte nur in Kombination mit Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa angewendet werden. Aus diesem Grund gilt deren Fachinformation auch für die Kombination mit Tasmar.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Tasmar wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Für Tasmar gibt es keine Indikation zur Anwendung bei Kindern und Jugendliche.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung von Tasmar empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.3)

Bei Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten ist Tasmar kontraindiziert.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung von Tasmar empfohlen (Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder mehr). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance

< 30ml/min) sollen mit Vorsicht behandelt werden. Es liegen keine Angaben über die Verträglichkeit von Tolcapon bei dieser Patientengruppe vor (siehe 5.2).

Art der Anwendung

Die Gabe von Tasmar ist eingeschränkt auf die Verschreibung und Überwachung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson.

Tasmar wird dreimal täglich oral verabreicht.

Tasmar kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tasmar Tabletten sind Filmtabletten und sollten als Ganzes geschluckt werden, da Tolcapon einen bitteren Geschmack aufweist.

Tasmar kann mit allen Darreichungsformen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa kombiniert werden (siehe auch Abschnitte 4.5).

Die erste tägliche Einnahme von Tasmar soll mit der ersten Levodopa-Dosis des Tages erfolgen. Die weiteren Einnahmen sollten etwa 6 und 12 Stunden danach erfolgen. Tasmar kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Tasmar beträgt 100 mg dreimal täglich, immer zusätzlich zu einer Therapie mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa. Nur in Ausnahmefällen, und wenn der erwartete zusätzliche klinische Nutzen das erhöhte Risiko von Reaktionen an der Leber rechtfertigt, sollte die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn innerhalb von 3 Wochen nach Behandlungsbeginn kein grundlegender klinischer Nutzen festgestellt werden kann (unabhängig von der Dosierung), soll Tasmar abgesetzt werden. Die maximale therapeutische Dosis von 200 mg dreimal täglich soll nicht überschritten werden, da es keine Hinweise für eine zusätzliche Wirksamkeit bei höheren Dosierungen gibt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Tasmar und dann alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsjahres, alle 4 Wochen während der folgenden 6 Monate und danach alle 8 Wochen muss die Leberfunktion überprüft werden. Falls die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht wird, muss die Kontrolle der Leberenzyme vor der Dosiserhöhung und dann entsprechend der oben angegebenen Intervallfolge stattfinden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Behandlung mit Tasmar soll ebenfalls abgebrochen werden, wenn die ALT (Alaninaminotransferase) und/oder die AST (Aspartataminotransferase) den oberen Grenzwert des Normalbereiches überschreitet bzw. wenn Symptome oder Anzeichen den Beginn einer Leberinsuffizienz nahe legen (siehe Abschnitt 4.4).

Anpassung von Levodopa während der Behandlung mit Tasmar:

Da Tasmar den Abbau von Levodopa im Organismus herabsetzt, kann es zu Beginn einer Behandlung mit Tasmar zu Nebenwirkungen aufgrund erhöhter Levodopa-Konzentrationen kommen. In klinischen Studien war bei mehr als 70 % der Patienten, deren tägliche Levodopa-Dosis über 600 mg lag, oder bei Patienten mit mäßigen oder schweren Dyskinesien eine Reduktion der täglichen Levodopa-Dosis erforderlich.

Die durchschnittliche Reduktion der täglichen Levodopa-Dosis betrug ungefähr 30 % bei denjenigen Patienten, bei denen eine Levodopa-Dosisreduktion erforderlich war. Zu Beginn einer Behandlung mit Tasmar sollten alle Patienten über die Symptome einer Levodopa-Überdosierung und darüber, was in diesem Fall zu tun ist, informiert werden.

Anpassung von Levodopa bei Absetzen von Tasmar:

Die folgenden Empfehlungen beruhen auf pharmakologischen Betrachtungen und wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Die Levodopa-Dosis sollte nicht verringert werden, wenn die Therapie mit Tasmar aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt wird, die durch zu hohe Konzentrationen von Levodopa verursacht werden. Wenn jedoch die Therapie mit Tasmar aufgrund anderer Ursachen als zu hohe Konzentrationen von Levodopa abgesetzt wird, kann es notwendig werden, die Levodopa-Dosis auf eine Höhe zu steigern, die derjenigen vor Beginn der Therapie mit Tasmar entspricht oder größer ist. Dies gilt insbesondere, wenn der Patient eine hohe Levodopa-Reduktion am Beginn der

Therapie mit Tasmar hatte. In allen Fällen sollten die Patienten über die Symptome einer Levodopa-Unterdosierung sowie über geeignete Maßnahmen bei deren Auftreten unterrichtet werden. Eine Levodopa-Dosisanpassung wird meist innerhalb von 1-2 Tagen nach Absetzen von Tasmar notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tolcapon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile
- Nachgewiesener Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten
- Schwerer Dyskinesie
- Symptomenkomplex des Malignen Neuroleptischen Syndroms (MNS) und/oder nicht-traumatischer Rhabdomyolyse oder Hyperthermie in der Vorgeschichte
- Phaeochromozytom
- Behandlung mit nicht-selektiven Monoamin-Oxidase-(MAO-)Hemmern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um eine angemessene Nutzen/Risiko-Bewertung sicherzustellen, sollte eine Therapie mit Tasmar nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson begonnen werden. Tasmar darf erst nach vollständiger informativer Erörterung der Risiken mit dem Patienten verschrieben werden.

Tasmar soll abgesetzt werden, wenn innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Behandlung unabhängig von der Dosierung kein grundlegender klinischer Nutzen erkennbar ist.

Leberschäden:

Aufgrund des Risikos seltener, aber möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nur bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit angewendet werden, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen. Eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte erlaubt keine verlässliche Voraussage hinsichtlich des Auftretens einer fulminanten Hepatitis. Es wird jedoch grundsätzlich angenommen, dass eine frühzeitige Erkennung einer Medikamenten-induzierten Leberschädigung zusammen mit einem sofortigen Absetzen des in Verdacht stehenden Arzneimittels die Wahrscheinlichkeit einer Genesung erhöht. Eine Leberschädigung trat meist 1 bis 6 Monate nach Beginn einer Behandlung mit Tasmar auf. Darüberhinaus sind selten auch spät auftretende Fälle von Hepatitis ungefähr 18 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet worden. Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass weibliche Patienten ein höheres Risiko für Leberschäden haben können (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Behandlungsbeginn: Bei abnormalen Leberfunktionstests oder Anzeichen einer gestörten Leberfunktion darf Tasmar nicht verschrieben werden. Wenn Tasmar verschrieben werden soll, muss der Patient über die möglichen Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberschädigung hinweisen können, informiert werden und er muss darauf hingewiesen werden, bei deren Auftreten sofort den behandelnden Arzt aufzusuchen.

Während der Behandlung: Die Leberfunktion muss alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsjahres, alle 4 Wochen während der folgenden 6 Monate und danach alle 8 Wochen überprüft werden. Falls die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht wird, muss die Kontrolle der Leberenzyme vor der Dosiserhöhung und dann entsprechend der oben angegebenen Intervallfolge stattfinden. Falls die ALT und/oder die AST die obere Grenze des Normbereiches (ULN) überschreitet oder falls Symptome oder Anzeichen die Entwicklung eines Leberversagens nahe legen (persistierende Übelkeit, Müdigkeit, Lethargie, Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus und Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten), soll Tasmar sofort abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung abgebrochen wird: Patienten, die unter Tasmar eine akute Leberschädigung entwickeln und bei denen das Präparat abgesetzt wird, können ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung aufweisen, wenn Tasmar wieder gegeben wird. Diese Patienten kommen folglich für eine Wiederaufnahme der Behandlung nicht in Betracht.

Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS):

Bei Patienten mit Morbus Parkinson besteht eine Neigung zum Auftreten von MNS nach Unterbrechung oder Absetzen einer dopaminergen Medikation. Falls nach Absetzen von Tasmar Symptome auftreten, sollte der Arzt deshalb eine Erhöhung der Levodopa-Dosis für den betreffenden Patienten in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Einzelne, mit MNS konsistente Fälle wurden in Zusammenhang mit Tasmar gesehen. Die Symptome traten gewöhnlich während der Behandlung mit Tasmar oder kurz nach dem Absetzen von Tasmar auf. Für ein MNS (Malignes Neuroleptisches Syndrom) sind motorische Symptome (Rigor, Myoklonus und Tremor), mentale Veränderungen (Agitiertheit, Konfusion, Stupor und Koma), erhöhte Temperatur, vegetative Dysfunktion (instabiler Blutdruck, Tachykardie) und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CPK), die Folge einer Myolyse sein kann, charakteristisch. Eine MNS-Diagnose soll auch dann in Betracht gezogen werden, wenn nicht alle der genannten Symptome auftreten. Nach einer solchen Diagnose muss Tasmar sofort abgesetzt und der Patient engmaschig nachbehandelt werden.

Vor Behandlungsbeginn: Um das Risiko eines MNS zu reduzieren, sollte Tasmar nicht Patienten mit schwerer Dyskinesie oder MNS in der Vorgeschichte, einschließlich Rhabdomyolyse oder Hyperthermie, verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die mehrere Arzneimittel mit Wirkung auf unterschiedliche Vorgänge im Zentralnervensystem (ZNS) erhalten (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Anticholinergika) können ein höheres Risiko, ein MNS zu entwickeln, haben.Störungen der Impulskontrolle: Patienten sollten regelmäßig auf eine Störung der Impulskontrolle überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht, dass Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Störung der Impulskontrolle einschließlich Spielsucht/pathologisches Spielen, gesteigerter Libido, Hypersexualität, zwanghaften Ausgaben oder Käufen, Essattacken und zwanghaftem Essen bei Patienten auftreten können, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Behandlungen wie Tasmar in Kombination mit Levodopa behandelt werden. Beim Auftreten dieser Symptome wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.

Dyskinesien, Übelkeit sowie andere Levodopa-bedingte Nebenwirkungen: Unter Umständen kann es bei Patienten zu einer Zunahme von Levodopa-bedingten Nebenwirkungen kommen. Diese können oft durch Reduktion der Levodopa-Dosis abgeschwächt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhöe: In klinischen Prüfungen entwickelten 16 % bzw. 18 % der Patienten während der Behandlung mit Tasmar 100 mg dreimal täglich bzw. Tasmar 200 mg dreimal täglich eine Diarrhöe im Vergleich zu 8 % der Patienten unter Placebo. Eine Diarrhöe, die durch Tasmar bedingt war, setzte im Allgemeinen 2 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn ein. Bei 5 % bzw. 6 % der Patienten, die Tasmar 100 mg dreimal täglich bzw. Tasmar 200 mg dreimal täglich erhielten, führte die Diarrhöe zum Abbrechen der Behandlung, im Vergleich zu 1 % der Patienten unter Placebo.

Benserazid-Interaktion: Aufgrund einer Wechselwirkung zwischen hohen Dosen von Benserazid und Tolcapon (welches zu erhöhten Benserazid-Werten führt) soll der Arzt, bis weitere Erfahrungen vorliegen, Dosis-bezogene Nebenwirkungen beobachten (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-Hemmer: Tasmar darf nicht zusammen mit nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern (wie z.B. Phenelzin und Tranylcypromin) gegeben werden. Die Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern entspricht einer nicht-selektiven MAO-Hemmung, weshalb diese nicht zusammen mit Tasmar und Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Levodopa gegeben werden darf (siehe auch Abschnitt 4.5). Selektive MAO-B-Hemmer dürfen bei gleichzeitiger Anwendung von Tasmar nicht in höheren als den empfohlenen Dosierungen angewendet werden (z.B. Selegilin 10 mg/Tag).

Warfarin: Da zur Kombination von Warfarin und Tolcapon nur begrenzte klinische Informationen vorliegen, sollten die Gerinnungsparameter bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel überprüft werden.

Besondere Patientengruppen: Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30ml/min) sollen mit Vorsicht behandelt werden. Es liegen keine Angaben über die Verträglichkeit von Tolcapon bei dieser Patientengruppe vor (siehe Abschnitt 5.2).

Lactose-Intoleranz: Tasmar enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Als COMT-Inhibitor ist Tasmar dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind: erhöhte Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.

Levodopa wurde mit Somnolenz und plötzlich auftretenden Schlafattacken in Verbindung gebracht. In sehr seltenen Fällen wurde über plötzlich auftretende Schlafattacken während der Aktivitäten des täglichen Lebens berichtet, welche in manchen Fällen unbewusst oder völlig unerwartet auftraten. Patienten müssen darüber informiert und darauf hingewiesen werden, während einer Behandlung mit Levodopa im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder plötzlich auftretende Schlafattacken aufgetreten sind, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen (s. Abschnitt 4.7). Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion von Levodopa oder eine Beendigung der Therapie mit Levodopa erwogen werden.

Catechol und andere Arzneimittel, die durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) metabolisiert werden: Tolcapon beeinflusst möglicherweise die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch die COMT metabolisiert werden. Es wurden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des COMT-Substrats Carbidopa beobachtet. Mit Benserazid wurde eine Wechselwirkung beobachtet, die zu erhöhten Werten von Benserazid und dessen aktivem Metaboliten führte. Das Ausmaß dieser Wirkung ist von der Benserazid-Dosis abhängig. Die Plasmakonzentration von Benserazid nach gleichzeitiger Gabe von Tolcapon und Benserazid-25mg/Levodopa befand sich immer noch im Bereich der Werte, die mit Levodopa/Benserazid alleine beobachtet wurden. Nach gleichzeitiger Anwendung von Tolcapon und Benserazid-50 mg/Levodopa kann jedoch die Benserazid-Plasmakonzentration erhöht sein und über den gewöhnlich beobachteten Werten von Levodopa/Benserazid liegen. Die Auswirkung von Tolcapon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel, die durch COMT metabolisiert werden, wie beispielsweise α -Methyldopa, Dobutamin, Apomorphin, Adrenalin und Isoprenalin, wurde nicht untersucht. Bei Kombination dieser Arzneimittel mit Tasmar sollte der Arzt Nebenwirkungen, die durch die mutmaßliche Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel verursacht werden, aufmerksam beobachten.

Auswirkung von Tolcapon auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel: Aufgrund seiner Affinität zu Cytochrom *CYP2C9 in vitro* besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung von Tolcapon mit Arzneimitteln, deren Clearance von diesem Stoffwechselweg abhängig ist (z.B. Tolbutamid und Warfarin). In einer Interaktionsstudie veränderte Tolcapon die Pharmakokinetik von Tolbutamid nicht. Daher scheinen im Zusammenhang mit Cytochrom *CYP2C9* klinisch bedeutsame Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Da die klinischen Erfahrungen mit der Kombination von Warfarin und Tolcapon begrenzt sind, sollten die Gerinnungsparameter bei gemeinsamer Gabe dieser Arzneimittel überwacht werden.

Arzneimittel, die eine Zunahme der Katecholamine bewirken: Da Tolcapon den Stoffwechsel der Katecholamine beeinträchtigt, sind theoretisch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Katecholaminspiegel beeinflussen, denkbar.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tasmar, Levodopa/Carbidopa und Desipramin gab es keine nennenswerten Veränderungen des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und der Plasmakonzentration von Desipramin. Insgesamt nahm die Häufigkeit der Nebenwirkungen geringfügig zu. Diese unerwünschten Wirkungen waren auf der Basis der bekannten Nebenwirkungen der drei einzelnen Präparate vorhersehbar. Daher ist Vorsicht geboten, wenn hochwirksame Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wie Desipramin, Maprotilin oder Venlafaxin, an Parkinson-Patienten gegeben werden, die mit Tasmar und Levodopa-Präparaten behandelt werden.

In klinischen Prüfungen berichteten Patienten, die Tasmar und ein Levodopa-Präparat erhielten, über ähnliche Nebenwirkungen, unabhängig davon, ob sie gleichzeitig Selegilin (einen MAO-B-Hemmer) einnahmen oder nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tolcapon bei Schwangeren vor. Tasmar sollte daher nur dann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko für den Feten rechtfertigt.

Stillzeit

In Tierversuchen trat Tolcapon in die Muttermilch über.

Über die Unbedenklichkeit von Tolcapon bei Säuglingen ist nichts bekannt; Mütter sollten deshalb während der Behandlung mit Tasmar nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten und Kaninchen wurde nach Gabe von Tolcapon eine Embryofetotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tasmar auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aus klinischen Studien liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach Tasmar die Verkehrstüchtigkeit eines Patienten und seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Die Patienten sind jedoch darauf hinzuweisen, dass ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durch die Symptome des Morbus Parkinson vermindert sein können.

Als COMT-Inhibitor ist Tasmar dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Levodopa zu Somnolenz und/oder plötzlich auftretenden Schlafattacken kommt, müssen sie darüber informiert werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Tätigkeiten ausüben dürfen, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit das Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes (z.B. durch das Bedienen von Maschinen) für sich selbst oder andere nach sich ziehen kann, bis Somnolenz und Schlafattacken nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle sind die häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Tasmar beobachtet wurden und die öfter auftraten als bei Patienten unter Placebo. Als COMT-Inhibitor ist Tasmar jedoch dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind: erhöhte Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.

Diarrhöe war die einzige Nebenwirkung, die in klinischen Prüfungen häufig zum Abbruch der Behandlung mit Tasmar führte (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.4).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werde folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erfahrungen mit Tasmar aus Placebo-kontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Studien an Patienten mit Morbus Parkinson sind in der folgenden Tabelle dargestellt, die Nebenwirkungen auflistet, die möglicherweise mit Tasmar in Verbindung gebracht werden können.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise mit Tasmar in Verbindung stehen, mit Rohinzidenzraten aus Placebo-kontrollierten Phase III-Studien:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlafstörungen
		Exzessives Träumen
		Schläfrigkeit
		Verwirrtheit
		Halluzinationen
	Selten	Störungen der Impulskontrolle* (Spielsucht/pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghafte Ausgaben oder Käufe, Essattacken und zwanghaftes Essen)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dyskinesie
		Dystonie
		Kopfschmerzen
		Schwindel
		Schläfrigkeit
		Kreislaufbeschwerden
	Selten	Malignes Neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse
	Häufig	Hypokinesie
		Synkopen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
		Diarrhö
	Häufig	Erbrechen
		Verstopfung
		Xerostomie
		Bauchschmerzen
		Dyspepsie
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Verstärktes Schwitzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Verfärbung des Urins
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustschmerzen
		Grippeähnliche Symptome
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberinsuffizienz, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang* (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT)

** Nebenwirkungen, für die aus klinischen Studien keine Häufigkeiten abgeleitet werden konnten (d.h. wenn eine bestimmte Nebenwirkung in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, jedoch in Beobachtungsstudien berichtet wurde) sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet, und die Häufigkeit wurde nach der EU-Richtlinie berechnet.*

Erhöhung der Alaninaminotransferase

Eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT/SGPT) auf mehr als das Dreifache der Normalbereichsobergrenze trat bei 1 % der Patienten auf, die dreimal täglich Tasmar 100 mg erhielten, bzw. bei 3 % der Patienten, die dreimal täglich Tasmar 200 mg erhielten. Der Anteil der weiblichen Patienten, bei denen diese Erhöhungen auftraten, war ungefähr doppelt so hoch als jener der männlichen Patienten. Dieser Anstieg erfolgte im Allgemeinen 6 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn ohne klinische Anzeichen bzw. Symptome. Bei circa der Hälfte dieser Patienten kam es während der Therapie mit Tasmar zu einer spontanen Abnahme der Transaminasewerte auf das Niveau vor Behandlungsbeginn. Bei den übrigen Patienten gingen die Transaminasespiegel nach Absetzen der Behandlung wieder auf die ursprünglichen Werte zurück.

Leberzellschäden

Während der Marktanwendung wurde in seltenen Fällen eine hepatozelluläre Schädigung mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

Nach Dosisreduktion oder Absetzen von Tasmar sowie nach Beginn einer Behandlung mit Tasmar – wenn diese mit einer deutlichen Dosisverringerung einer dopaminergen Begleitmedikation verbunden

war wurde in Einzelfällen über Symptome berichtet, die auf einen Symptomenkomplex des Malignen Neuroleptischen Syndroms –hinzewiesen (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus wurde Rhabdomyolyse infolge eines MNS oder einer schweren Dyskinesie beobachtet.

Verfärbung des Urins: Tolcapon und seine Metaboliten sind gelb und können eine harmlose Gelbfärbung des Urins hervorrufen.

Störungen der Impulskontrolle: Spielsucht/pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghafte Ausgaben oder Käufe, Essattacken und zwanghaftes Essen können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Behandlungen wie Tasmartan in Kombination mit Levodopa behandelt werden (s. Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzelne Fälle von entweder versehentlicher oder absichtlicher Überdosierung von Tolcapon Tabletten wurden berichtet. Jedoch waren die klinischen Umstände dieser Fälle so unterschiedlich, dass keine allgemeinen Folgerungen daraus gezogen werden können.

Die Höchstdosis von Tolcapon, die an Menschen angewendet wurde, betrug dreimal täglich 800 mg, mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Levodopa, in einer einwöchigen Studie mit älteren Probanden. Die Spitzenkonzentration von Tolcapon im Plasma betrug bei dieser Dosis durchschnittlich 30 µg/ml (verglichen mit 3 µg/ml bzw. 6 µg/ml bei 100 mg bzw. 200 mg Tolcapon dreimal täglich). Übelkeit, Erbrechen und Schwindel wurden beobachtet, insbesondere bei der Kombination mit Levodopa.

Behandlung einer Überdosierung: Es wird empfohlen, den Patienten zu hospitalisieren. Eine allgemeine unterstützende Behandlung ist angezeigt. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ist die Hämodialyse kaum von Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, andere dopaminerge Substanzen, ATC-Code: N04B X01

Wirkmechanismus

Tolcapon ist ein oral wirksamer, selektiver und reversibler Catechol-O-Methyl-transferase (COMT)-Hemmer. Die gleichzeitige Verabreichung mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer aromatischer Aminosäuren (AADC-I) bewirkt stabilere Plasmaspiegel von Levodopa, indem es die Metabolisierung von Levodopa zu 3-Methoxy-4-hydroxy-L-phenylalanin (3-OMD) verringert.

Hohe Plasmakonzentrationen von 3-OMD sind mit einem schlechten Ansprechen von Patienten mit Morbus Parkinson auf die Levodopa-Therapie in Verbindung gebracht worden. Tolcapon verringert die Bildung von 3-OMD wesentlich.

Pharmakodynamische Wirkungen

Studien an Probanden haben ergeben, dass Tolcapon die COMT-Aktivität von Humanerythrozyten nach oraler Gabe reversibel hemmt. Das Ausmaß der Hemmung ist abhängig von der Tolcapon-

Plasmakonzentration. Bei Gabe von 200 mg Tolcapon beträgt die maximale Hemmung der erythrozytären COMT-Aktivität durchschnittlich mehr als 80 %. Bei dreimal täglicher Gabe von Tasmar 200 mg liegen die Minima der Hemmung der erythrozytären COMT im Bereich von 30 % bis 45 % ohne Toleranzentwicklung.

Nach Absetzen von Tolcapon wurde ein vorübergehender Anstieg der erythrozytären COMT-Aktivität auf ein höheres Niveau als vor Beginn der Behandlung beobachtet. Eine Studie mit Parkinson-Patienten bestätigte jedoch, dass nach Absetzen der Therapie keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Levodopa oder des Ansprechens des Patienten auf Levodopa gegenüber den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn eintrat.

Wird Tasmar zusammen mit Levodopa angewendet, erhöht sich die relative Bioverfügbarkeit (AUC) von Levodopa um etwa das Doppelte. Dies ist in einer verringerten Clearance von Levodopa begründet, die zu einer Verlängerung der terminalen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Levodopa führt. Im Allgemeinen blieben die durchschnittliche Maximalkonzentration von Levodopa im Plasma (C_{max}) und die Dauer bis zu ihrem Auftreten (t_{max}) unverändert. Die Wirkung tritt nach der ersten Gabe ein. Studien an Probanden und Parkinson-Patienten haben gezeigt, dass die maximale Wirkung bei einer Dosis von 100 bis 200 mg Tolcapon eintritt. Die Plasmakonzentrationen von 3-OMD wurden durch Tolcapon in ausgeprägter und dosisabhängiger Weise verringert, wenn Tolcapon mit Levodopa/AADC-I (Decarboxylasehemmer aromatischer Aminosäuren) (Benserazid oder Carbidopa) verabreicht wurde.

Die Wirkung von Tolcapon auf die Pharmakokinetik von Levodopa ist bei allen Darreichungsformen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa ähnlich: Sie ist unabhängig von der Levodopa-Dosis, dem Verhältnis Levodopa/AADC-I (Benserazid oder Carbidopa) sowie von der Verwendung galenischer Formen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plazebo-kontrollierte klinische Doppelblindstudien zeigten eine signifikante Reduktion der OFF-Zeit um circa 20-30% sowie eine vergleichbare Zunahme der ON-Zeit, begleitet von einer Verringerung des Schweregrades von Symptomen bei Patienten mit Fluktuationen, die mit Tasmar behandelt wurden. Auch die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch den Prüfarzt wies auf eine deutliche Verbesserung hin.

Eine Doppelblindstudie verglich Tasmar mit Entacapon bei Parkinson-Patienten, die 3 oder mehr Stunden OFF-Zeit pro Tag bei bestmöglicher Levodopa-Therapie hatten. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit Zunahme der ON-Zeit um 1 Stunde oder mehr (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Primärer und sekundärer Endpunkt einer Doppelblind-Studie

	Entacapon n = 75	Tolcapon n = 75	p-Wert	95 % KI
Primärer Endpunkt Anzahl (Anteil) mit ≥ 1 Stunde zusätzlicher ON-Zeit	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	- 5,2; 26,6
Sekundärer Endpunkt Anzahl (Anteil) mit mäßiger oder deutlicher Verbesserung	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	- 1,4; 28,1
Anzahl (Anteil) mit Verbesserung im sowohl primären als auch sekundären Endpunkt	13 (17 %)	24 (32 %)	nicht zutreffend	nicht zutreffend

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im therapeutischen Bereich verläuft die Pharmakokinetik von Tolcapon linear und ist unabhängig von der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa/AADC-I (Benserazid oder Carbidopa).

Resorption: Tolcapon wird rasch absorbiert und hat eine t_{\max} von rund 2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Dosis liegt bei circa 65 %. Tolcapon kumuliert bei dreimal täglicher Verabreichung von 100 oder 200 mg nicht. Bei diesen Dosen beträgt der C_{\max} -Wert circa 3 µg/ml bzw. 6 µg/ml. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert und verringert die Absorption von Tolcapon, doch beläuft sich die relative Bioverfügbarkeit einer während des Essens eingenommenen Dosis von Tolcapon immer noch auf 80 % bis 90 %.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen (V_{ss}) von Tolcapon ist klein (9 l). Tolcapon verteilt sich aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung (> 99,9 %) nicht stark im Gewebe. *In-vitro*-Versuche ergaben, dass Tolcapon hauptsächlich an Serumalbumin bindet.

Biotransformation/Elimination: Tolcapon wird vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert, und nur ein ganz kleiner Teil (0,5 % der Dosis) gelangt unverändert in den Urin. Der hauptsächliche Stoffwechselweg von Tolcapon ist die Konjugation zu seinem inaktiven Glukuronid. Außerdem wird der Wirkstoff durch COMT zu 3-O-Methyl-Tolcapon methyliert und durch Cytochrom *P450 3A4* und *P450 2A6* zu einem primären Alkohol (Hydroxylierung der Methylgruppe) metabolisiert, der anschließend zur Carbonsäure oxidiert wird. Die Reduktion zu einem putativen Amin mit anschließender N-Acetylierung erfolgt in geringerem Umfang. Nach oraler Verabreichung werden 60 % des Wirkstoffs mit dem Urin und 40 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Tolcapon ist ein Wirkstoff mit niedrigem Extraktionsquotienten (0,15) und einer mittleren systemischen Clearance von rund 7 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Tolcapon beträgt circa 2 Stunden.

Leberinsuffizienz: Aufgrund des Risikos von Leberschädigungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, ist Tasmar bei Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten kontraindiziert. Eine Studie bei Patienten mit Leberinsuffizienz hat gezeigt, dass eine mäßige, nichtzirrhotische Lebererkrankung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tolcapon hat. Bei Patienten mit einer mäßigen zirrhotischen Lebererkrankung war die Elimination von ungebundenem Tolcapon jedoch um fast 50 % reduziert. Diese Verringerung kann die durchschnittliche Konzentration an ungebundener Substanz um das Doppelte ansteigen lassen.

Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik von Tolcapon wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wurde jedoch die Beziehung der Nierenfunktion und der Pharmakokinetik von Tolcapon mit populationspharmakokinetischen Methoden während klinischer Studien untersucht. Die Daten von mehr als 400 Patienten bestätigen, dass über eine große Bandbreite der Kreatinin-Clearance-Werte (30 - 130 ml/min) die Pharmakokinetik von Tolcapon nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Dies kann dadurch erklärt werden, dass nur eine vernachlässigbar geringe Menge an unverändertem Tolcapon mit dem Urin ausgeschieden wird. Der Hauptmetabolit von Tolcapon, Tolcapon-Glukuronid, wird mit dem Urin und der Galle (Stuhl) ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenese, Mutagenese: In einer 24-monatigen Kanzerogenitätsstudie traten bei 3 % bzw. 5 % der Ratten, die mittlere oder hohe Dosen erhielten, Nierenepitheltumore auf (Nierenadenome oder -karzinome). Jedoch wurde in der niedrigsten Dosisgruppe kein Hinweis auf Nierentoxizität gefunden.

Eine erhöhte Inzidenz für Uterus-Adenocarcinome wurde in der Kanzerogenitätsstudie bei Ratten der höchsten Dosisgruppe festgestellt. In den Kanzerogenitätsstudien bei der Maus oder bei Hunden wurden keine ähnlichen Befunde beobachtet.

Mutagenese: In einer vollständigen Serie von Mutagenitätsstudien wurde keine Genotoxizität von Tolcapon beobachtet.

Reproduktionstoxizität: Tolcapon alleine zeigte weder Teratogenität noch Wirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat
mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Ethylcellulose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tasmar ist in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen (Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten) sowie in Braunglasflaschen ohne Trockenmittel (Packungen zu 100 Filmtabletten) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/044/004-6

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der Verlängerung der Zulassung: 31 August 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21 Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Äußere Umhüllung und Etikett für Flaschen mit 30, 60, 100, 200 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasmar 100 mg Filmtabletten
Tolcapon

2. WIRKSTOFFE

Jede Filmtablette enthält 100 mg Tolcapon

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 Filmtabletten
200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollen als Ganzes geschluckt werden. Nicht teilen oder zerdrücken.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tasmar 100 mg (nur auf Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußere Umhüllung Blisterpackung mit 30 und 60 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasmar 100 mg Filmtabletten
Tolcapon

2. WIRKSTOFFE

Jede Filmtablette enthält 100 mg Tolcapon

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollen als Ganzes geschluckt werden. Nicht teilen oder zerdrücken.

6. WARNHINWEISE, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/97/044/001 30 Tabletten

EU/1/97/044/002 60 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tasmar 100 mg (nur auf Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasmar 100 mg Filmtabletten
Tolcapon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Meda AB

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußere Umhüllung und Etikett für Flaschen mit 100 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasmar 200 mg Filmtabletten
Tolcapon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Tolcapon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollen als Ganzes geschluckt werden. Nicht teilen oder zerdrücken.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/044/006 100 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tasmar 200 mg (nur auf Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
Äußere Umhüllung Blisterpackung mit 30 oder 60 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasmar 200 mg Filmtabletten
Tolcapon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Tolcapon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollen als Ganzes geschluckt werden. Nicht teilen oder zerdrücken.

6. WARNHINWEISE, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tasmar 200 mg (nur auf Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasmar 200 mg Filmtabletten
Tolcapon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Meda AB

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Tasmar 100 mg Filmtabletten
Tolcapon

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tasmar und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tasmar beachten?
3. Wie ist Tasmar einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tasmar aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tasmar und wofür wird es angewendet?

Zur Behandlung der Parkinson-Krankheit wird Tasmar zusammen mit dem Arzneimittel Levodopa (als Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa) angewendet,.

Tasmar wird angewendet, wenn durch alle anderen Arzneimittel Ihre Parkinson'sche Krankheit nicht ausreichend behandelt werden kann.

Zur Behandlung Ihrer Parkinson'schen Krankheit nehmen Sie bereits Levodopa ein.

Ein körpereigenes Eiweiß (Enzym), die sogenannte COMT (Catechol-O-methyltransferase) baut das Levodopa ab.

Tasmar hemmt dieses Enzym und verlangsamt somit den Abbau von Levodopa. Das bedeutet, dass sich bei gleichzeitiger Einnahme mit Levodopa (als Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa) die Symptome Ihrer Parkinsonerkrankung verbessern sollten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tasmar beachten?

Tasmar darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie eine Lebererkrankung oder erhöhte Leberenzymwerte haben,
- wenn Sie unter schweren unwillkürlichen Bewegungen (Dyskinesien) leiden,
- wenn Sie früher einmal ein Krankheitsbild mit schwerwiegender Muskelsteifheit, Fieber oder Verwirrtheit hatten (Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)) und/oder eine spezielle Form einer Muskelerkrankung mit Zerstörung des Muskelgewebes (nicht-traumatische Rhabdomyolyse) hatten oder haben
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Tolcapon oder einen der sonstigen Bestandteile von Tasmar sind
- wenn Sie eine spezielle Form von Tumoren im Nebennierenmark haben (Phaeochromozytom) haben
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen einnehmen, sogenannte nicht-selektive Monoamin-Oxidase-(MAO-) Hemmer

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Tasmar einnehmen.

Sie dürfen erst mit der Einnahme von Tasmar beginnen, wenn Ihnen Ihr Arzt

- die Risiken einer Behandlung mit Tasmar erklärt hat,
- die Maßnahmen erläutert hat, die notwendig sind, um diese Risiken möglichst gering zu halten
- Ihre Fragen beantwortet hat
- teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Ihr Arzt wird Ihnen die Risiken und den Nutzen einer Einnahme von Tasmar während der Schwangerschaft erläutern. Die Wirkungen von Tasmar bei Säuglingen sind nicht untersucht worden. Sie sollten Ihr Kind während der Behandlung mit Tasmar nicht stillen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer feststellen, dass Sie den Drang oder das Verlangen entwickeln, sich in einer Weise zu verhalten, die ungewöhnlich für Sie ist, oder Sie dem Impuls, dem Antrieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Aktivitäten auszuführen, die Ihnen oder anderen schaden können. Diese Verhaltensweisen werden als Störungen der Impulskontrolle bezeichnet und können eine Spielsucht, exzessives Essen oder exzessive Geldausgaben, einen ungewöhnlich hohen Sexualtrieb oder die Beschäftigung mit einer Zunahme der sexuellen Gedanken oder Gefühle einschließen. Möglicherweise muss Ihr Arzt dann Ihre Behandlung überprüfen.

Sie dürfen Tasmar nur erhalten, wenn Ihre Parkinson'sche Krankheit mit anderen Behandlungsmethoden nicht zufrieden stellend behandelt werden kann.

Ihr Arzt wird außerdem die Behandlung mit Tasmar beenden, wenn sich nach 3 Wochen Ihr Zustand nicht so weit verbessert hat, dass das Risiko einer fortgesetzten Behandlung gerechtfertigt ist.

Leberschäden:

Tasmar kann in seltenen Fällen Leberschäden verursachen, die möglicherweise auch tödlich verlaufen können. Diese Leberschäden traten meist zwischen dem 1. und 6. Monat der Behandlung auf. Des Weiteren sei darauf

hingewiesen, dass weibliche Patienten ein höheres Risiko für Leberschäden haben können.

Deshalb sind die folgenden Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Vor Behandlungsbeginn:

Um das Risiko von Leberschäden möglichst gering zu halten, dürfen Sie Tasmar nicht einnehmen, wenn Sie:

- eine Lebererkrankung haben,
- erhöhte Leberwerte in der Blutuntersuchung haben, die vor Behandlungsbeginn durchgeführt wird (Untersuchung der Alanin-aminotransferase (ALT) und der Aspartat-aminotransferase (AST)).

Während der Behandlung:

Während der Behandlung werden Blutuntersuchungen der Leberwerte in folgenden Zeitabständen vorgenommen:

- Alle 2 in den ersten 12 Behandlungsmonaten,
- alle 4 Wochen in den darauffolgenden 6 Behandlungsmonaten,
- alle 8 Wochen während der weiteren Behandlung.

Die Behandlung wird abgebrochen, wenn diese Blutuntersuchungen erhöhte Werte aufweisen.

Die Behandlung mit Tasmar kann gelegentlich zu Störungen der Leberfunktion führen. Bitte benachrichtigen Sie deshalb sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Krankheitszeichen auftreten wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen (besonders über der Leber im oberen rechten Bauchbereich), Appetitverlust, Schwäche, Fieber, dunkle Verfärbung des Urins oder Gelbsucht (gelbe Haut oder Augen), oder wenn Sie leicht müde werden.

Falls Sie bereits mit Tasmar behandelt worden sind und während der Behandlung eine akute Leberschädigung auftrat, darf Tasmar nicht wieder angewendet werden.

MNS (Malignes Neuroleptisches Syndrom):

Symptome des Malignen Neuroleptischen Syndroms (MNS) können während der Behandlung mit Tasmar auftreten.

Das MNS setzt sich aus einzelnen oder allen der folgenden Anzeichen zusammen:

- Schwere Muskelsteifheit, Muskelzuckungen, ruckartige Bewegungen der Arme oder Beine, und Muskelschmerzen. Eine Muskelschädigung kann gelegentlich dunklen Urin verursachen.
- Andere bedeutsame Krankheitszeichen sind hohes Fieber und Verwirrtheit.

Nach einer plötzlichen Dosisverringering oder einem Absetzen von Tasmar oder anderen Parkinsonmitteln können in seltenen Fällen schwere Krankheitszeichen wie Muskelversteifung, Fieber oder

Verwirrtheit auftreten. Bitte informieren Sie in diesem Fall Ihren Arzt.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten.

Vor Behandlungsbeginn:

Um das Risiko für das Auftreten eines MNS möglichst gering zu halten, dürfen Sie Tasmar nicht anwenden, wenn Sie nach Auskunft Ihres Arztes unter schweren unwillkürlichen Bewegungen (Dyskinesien) leiden oder wenn bei Ihnen früher einmal eine Erkrankung auftrat, bei der es sich um MNS gehandelt haben könnte.

Informieren Sie Ihren Arzt über alle verschreibungspflichtigen und frei verkäuflichen Arzneimittel, die Sie anwenden, da das Risiko für ein MNS bei Einnahme von bestimmten Arzneimitteln steigt

Während der Behandlung:

Wenn bei Ihnen die oben beschriebenen Krankheitszeichen auftreten, die auf ein MNS hinweisen, müssen Sie diese Ihrem Arzt sofort mitteilen.

Beenden Sie nicht eigenständig die Einnahme von Tasmar oder einem anderen Parkinsonmittel ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, da dadurch das Risiko für das Auftreten eines MNS steigen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt zudem darüber:

- wenn Sie außer an Parkinson'scher Krankheit unter weiteren Erkrankungen leiden
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber anderen Arzneimitteln, Nahrungsmitteln und Farbstoffen sind
- wenn bei Ihnen kurz nach Beginn und während der Behandlung mit Tasmar Krankheitszeichen auftreten, die durch Levodopa verursacht sein können, wie z.B. unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien) und Übelkeit.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht wohl fühlen, da gegebenenfalls die Dosierung Ihres Levodopa verringert werden muss.

Kinder und Jugendliche

Tasmar wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Für Tasmar gibt es keine Indikation zur Anwendung bei Kindern und Jugendliche.

Einnahme von Tasmar zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel handelt:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen, insbesondere über:

- Antidepressiva,
- *alpha*-Methyldopa (Arzneimittel gegen zu hohen Blutdruck),
- Apomorphin (wird gegen die Parkinson'sche Krankheit verwendet),
- Dobutamin (wird zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz verwendet),
- Adrenalin und Isoprenalin (werden zur Behandlung des Herzinfarktes verwendet)
- Blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Warfarin-Typ (hemmen die Blutverdickung). In diesem Fall wird Ihr Arzt unter Umständen regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Blutgerinnungswerte zu überwachen.

Falls Sie ins Krankenhaus aufgenommen werden oder Ihnen ein neues Arzneimittel verordnet wird, müssen Sie dem Arzt mitteilen, dass Sie Tasmar einnehmen.

Einnahme von Tasmar zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Tasmar kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden.

Tasmar sollte mit 1 Glas Wasser eingenommen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Ihr Arzt wird Ihnen die Risiken und den Nutzen einer Einnahme von Tasmar während der Schwangerschaft erläutern.

Die Wirkungen von Tasmar bei Säuglingen sind nicht untersucht worden. Sie sollten Ihr Kind während der Behandlung mit Tasmar nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durch die Krankheit beeinträchtigt sein können, sollten Sie Ihren Arzt zu Rate ziehen.

Tasmar beeinflusst die Symptome Ihrer Parkinson'schen Krankheit. Die Einnahme von Tasmar zusammen mit Ihren anderen Arzneimitteln gegen die Parkinson'sche Krankheit kann übermäßige Müdigkeit am Tage und plötzliche Schlafattacken verursachen. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, dürfen Sie so lange kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen bis die Müdigkeit und Schlafattacken nicht mehr auftreten.

Tasmar enthält Laktose (Milchzucker).

Bitte nehmen Sie Tasmar daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Tasmar einzunehmen?

Nehmen Sie Tasmar immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung und Häufigkeit der Anwendung

Ihr Arzt sollte die Behandlung immer mit der Standarddosis von 3-mal täglich 1 Tablette (100 mg) beginnen.

Falls innerhalb von 3 Wochen nach Behandlungsbeginn keine Besserung feststellbar sein sollte, soll Tasmar abgesetzt werden.

Zur Verbesserung der Wirksamkeit sollte Ihr Arzt die Dosis nur dann auf 3-mal täglich 2 Tabletten (3-mal täglich 200 mg) erhöhen, wenn die Verbesserung Ihrer Parkinson-Beschwerden die zu erwartende Verstärkung der Nebenwirkungen überwiegt. Die Nebenwirkungen unter der erhöhten Dosierung können oft schwerwiegend sein und die Leber betreffen.

Falls unter der erhöhten Dosierung nach 3 Wochen keine bessere Wirksamkeit zu sehen ist, sollte Ihr Arzt die Behandlung mit Tasmar beenden.

Zu Beginn und während der Behandlung mit Tasmar kann es notwendig sein, dass Ihre Levodopa-Dosis geändert werden muss. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, was zu tun ist.

Art der Anwendung:

Nehmen Sie Tasmar mit 1 Glas Wasser ein.

Die Tabletten dürfen nicht zerbrochen oder zerdrückt werden.

Die erste Tablette Tasmar wird morgens zusammen mit Ihrem anderen Parkinson-Arzneimittel ‚Levodopa‘ eingenommen.

Die weiteren Dosen von Tasmar werden 6 und 12 Stunden später eingenommen.

Tageszeit	Dosis	Bitte beachten
Morgens	1 Filmtablette Tasmar	Zusammen mit der ersten täglichen Dosis Levodopa einnehmen
Mittags	1 Filmtablette Tasmar	
Abends	1 Filmtablette Tasmar	

Wenn Sie eine größere Menge von Tasmar eingenommen haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr Tabletten als vorgeschrieben eingenommen haben, oder falls jemand anderes aus Versehen Ihr Arzneimittel eingenommen hat, benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, oder ein Krankenhaus, da Sie möglicherweise dringend ärztliche Hilfe benötigen.

Symptome einer Überdosierung können sein: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Atembeschwerden.

Wenn Sie die Einnahme von Tasmar vergessen haben

Holen Sie die versäumte Einnahme nach, sobald Sie sich daran erinnern, und nehmen Sie die weiteren Dosen zu den gewohnten Zeiten ein. Sollte die nächste Einnahme jedoch unmittelbar bevorstehen, holen Sie die versäumte Dosis nicht nach. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Falls Sie mehrere Dosen vergessen haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt und befolgen Sie den erteilten Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Tasmar abbrechen

Verringern oder beenden Sie die Einnahme des Arzneimittel nicht, ohne dass der Arzt Sie dazu aufgefordert hat. Befolgen Sie immer die Anweisungen Ihres Arztes zur Dauer der Behandlung mit Tasmar.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Tasmar Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen
Häufigkeit nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker so schnell wie möglich,

- wenn Sie sich **unwohl** fühlen, während Sie Tasmar einnehmen.
- wenn **Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Schwäche, Fieber, dunkle Verfärbung des Urins oder Gelbsucht** auftreten, da gelegentlich Leberfunktionsstörungen, in Einzelfällen eine schwere Hepatitis, beobachtet wurden,
- wenn Sie eine **dunkle Verfärbung Ihres Urins** bemerken, da dies ein Anzeichen eines Muskel- oder Leberschadens sein kann. Eine sonstige Gelbfärbung des Urins ist in der Regel harmlos.
- wenn ein **schwerer oder anhaltender Durchfall** auftritt.

Kurz nach Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung mit Tasmar können Nebenwirkungen auftreten, die auf Ihr anderes Parkinson-Mittel ‚Levodopa‘ zurückzuführen sind, wie z.B.

unwillkürliche Bewegungen und Übelkeit. Sie sollten deshalb Ihren Arzt benachrichtigen, wenn Sie sich nicht wohl fühlen, da gegebenenfalls die Dosis von Levodopa geändert werden muss.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

- unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien)
- Übelkeit, verminderter Appetit, Durchfall
- Kopfschmerzen, Schwindel
- Schlafstörungen, Schläfrigkeit
- Schwindelgefühl im Stehen (orthostatische Beschwerden), Verwirrtheit und Halluzinationen
- Bewegungsstörungen mit unwillkürliche auftretenden Muskelverkrampfungen oder Fehlhaltungen (Dystonie)
- starkes Träumen

Häufig:

- Brustschmerzen, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Mundtrockenheit
- verstärktes Schwitzen
- Ohnmachtsanfälle
- grippeähnliche Symptome
- Infektionen der oberen Atemwege
- reduzierte willkürliche und unwillkürliche Bewegungen (Hypokinesie)
- Erhöhung bestimmter Leberenzyme
- Urinverfärbungen

Gelegentlich:

- Leberschädigung, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang

Selten:

- schwere Anzeichen von Muskelversteifung, Fieber oder Verwirrtheit(Malignes Neuroleptisches Syndrom) bei Patienten, bei denen (eine Behandlung mit Parkinson Arzneimitteln plötzlich reduziert oder abgesetzt wird.
- Störungen der Impulskontrolle (Unfähigkeit, dem Impuls zu widerstehen, eine Handlung zu begehen, die schädlich sein könnte, dazu könnten gehören:
 - o Starker Drang zu übermäßigem Spielen trotz ernster persönlicher oder familiärer Konsequenzen.
 - o Verändertes oder gesteigertes sexuelles Interesse und Verhalten, dem Sie oder andere mit erheblichen Bedenken gegenüber stehen, wie zum Beispiel einem gesteigerten Sexualtrieb.
 - o Unkontrollierbare exzessive Einkäufe/Geldausgaben.

- Essattacken (Verschlingen großer Nahrungsmengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (eine Nahrungsaufnahme über Ihr normales Maß hinaus und größer als notwendig, um Ihren Hunger zu stillen)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Verhaltensweisen an sich erleben. Er wird Möglichkeiten mit Ihnen diskutieren, diese Symptome zu beherrschen oder zu verringern.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tasmar aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Tasmar nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Tabletten beschädigt sind.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tasmar enthält

- Der Wirkstoff ist: Tolcapon.
- Jede Filmtablette enthält 100 mg Tolcapon
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Filmüberzug: Hypromellose, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Ethylcellulose, Titandioxid (E 171), Triacetin, Natriumdodecylsulfat.

Wie Tasmar aussieht und Inhalt der Packung

Tasmar ist eine blass-gelbe bis gelbliche, ovale Filmtablette mit der Prägung „TASMAR“ und „100“ auf einer Seite. Tasmar wird als Filmtabletten mit 100 mg Tolcapon zur Verfügung gestellt. Es ist in Blisterpackungen mit 30 und 60 Tabletten sowie in Glasflaschen mit 30, 60, 100 und 200 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Schweden

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Polska

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

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

Latvija

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

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Av. D. João II,
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7
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

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

Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Tasmar 200 mg Filmtabletten
Tolcapon

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tasmar und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tasmar beachten?
3. Wie ist Tasmar einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tasmar aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tasmar und wofür wird es angewendet?

Zur Behandlung der Parkinson-Krankheit wird Tasmar zusammen mit dem Arzneimittel Levodopa (als Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa) angewendet.

Tasmar wird angewendet, wenn durch alle anderen Arzneimittel Ihre Parkinson'sche Krankheit nicht genügend behandelt werden kann.

Zur Behandlung Ihrer Parkinson'schen Krankheit nehmen Sie breits Levodopa ein. Ein körpereigenes Eiweiß (Enzym), die sogenannte Catechol-O-methyltransferase (COMT) baut das Levodopa ab. Tasmar hemmt dieses Enzym und verlangsamt somit den Abbau von Levodopa. Das bedeutet, dass sich bei gleichzeitiger Einnahme mit Levodopa (als Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa) die Symptome Ihrer Parkinsonerkrankung verbessern sollten.

2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Tasmar beachten?

Tasmar darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie eine Lebererkrankung oder erhöhte Leberenzymwerte haben
- wenn Sie unter schweren unwillkürlichen Bewegungen (Dyskinesien) leiden
- wenn Sie früher einmal ein Krankheitsbild mit schwerwiegender Muskelsteifheit, Fieber oder Verwirrtheit hatten (Malignes Neuroleptisches Syndroms (MNS)) und/oder wenn Sie eine spezielle Form einer Zerstörung des Muskelgewebes (nicht-traumatische Rhabdomyolyse) oder Fieber (Hyperthermie) haben oder hatten
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Tolcapon oder einen der sonstigen Bestandteile von Tasmar sind
- wenn Sie eine spezielle Form von Tumoren in Nebennierenmark haben (Phaeochromozytom),
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen einnehmen, sogenannte nicht-selektive Monoamin-Oxidase-(MAO-)Hemmer.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Tasmar einnehmen.

Sie dürfen erst mit der Einnahme von Tasmar beginnen, wenn Ihnen Ihr Arzt

- die Risiken einer Behandlung mit Tasmar erklärt hat,
- die Maßnahmen erläutert hat, die notwendig sind, um diese Risiken möglichst gering zu halten
- Ihre Fragen beantwortet hat,
- teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Ihr Arzt wird Ihnen die Risiken und den Nutzen einer Einnahme von Tasmar während der Schwangerschaft erläutern. Die Wirkungen von Tasmar bei Säuglingen sind nicht untersucht worden. Sie sollten Ihr Kind während der Behandlung mit Tasmar nicht stillen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer feststellen, dass Sie den Drang oder das Verlangen entwickeln, sich in einer Weise zu verhalten, die ungewöhnlich für Sie ist, oder Sie dem Impuls, dem Antrieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Aktivitäten auszuführen, die Ihnen oder anderen schaden können. Diese Verhaltensweisen werden als Störungen der Impulskontrolle bezeichnet und können eine Spielsucht, exzessives Essen oder exzessive Geldausgaben, einen ungewöhnlich hohen Sexualtrieb oder die Beschäftigung mit einer Zunahme der sexuellen Gedanken oder Gefühle einschließen. Möglicherweise muss Ihr Arzt dann Ihre Behandlung überprüfen.

Sie dürfen Tasmar nur erhalten, wenn Ihre Parkinson´sche Krankheit mit anderen Behandlungsmethoden nicht zufrieden stellend behandelt werden kann.

Ihr Arzt wird außerdem die Behandlung mit Tasmar beenden, wenn sich nach 3 Wochen Ihr Zustand nicht so weit verbessert hat, dass das Risiko einer fortgesetzten Behandlung gerechtfertigt ist.

Leberschäden:

Tasmar kann in seltenen Fällen Leberschäden verursachen, die möglicherweise tödlich verlaufen können. Diese Leberschäden traten meist zwischen dem 1. und 6. Monat der Behandlung auf. Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass weibliche Patienten ein höheres Risiko für Leberschäden haben können.

Vor Behandlungsbeginn:

Um das Risiko von Leberschäden möglichst gering zu halten, dürfen Sie Tasmar nicht einnehmen, wenn Sie

- eine Lebererkrankung haben
- erhöhte Leberwerte in der Blutuntersuchung haben, die vor Behandlungsbeginn durchgeführt wird (Untersuchung der Alanin-aminotransferase (ALT) und der Aspartat-aminotransferase (AST)).

Während der Behandlung:

Während der Behandlung werden Blutuntersuchungen der Leberwerte in folgenden Zeitabständen vorgenommen:

- Alle 2 Wochen während der ersten 12 Behandlungsmonaten,
- alle 4 Wochen in den darauffolgenden 6 Behandlungsmonaten,
- alle 8 Wochen während der weiteren Behandlung.

Die Behandlung wird abgebrochen, wenn diese Blutuntersuchungen erhöhte Werte aufweisen., Die Behandlung mit Tasmar kann gelegentlich zu Störungen der Leberfunktion führen. Bitte benachrichtigen Sie deshalb sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Krankheitszeichen auftreten wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen (besonders über der Leber im oberen rechten Bauchbereich), Appetitverlust, Schwäche, Fieber, dunkle Verfärbung des Urins oder Gelbsucht (gelbe Haut oder Augen), oder wenn Sie leicht müde werden.

Falls Sie bereits Tasmar eingenommen haben und während der Behandlung eine akute Leberschädigung auftrat, darf Tasmar nicht wieder angewendet werden.

MNS (Malignes Neuroleptisches Syndrom):

Symptome des Malignen Neuroleptischen Syndroms (MNS) können während der Behandlung mit Tasmar auftreten. Das MNS setzt sich aus einzelnen oder allen der folgenden Anzeichen zusammen:

- Schwere Muskelsteifheit, Muskelzuckungen, ruckartige Bewegungen der Arme oder Beine, und Muskelschmerzen. Eine Muskelschädigung kann gelegentlich dunklen Urin verursachen.
- Andere bedeutsame Krankheitszeichen sind hohes Fieber und Verwirrtheit.

Nach einer plötzlichen Dosisverringerung oder einem Absetzen von Tasmar oder anderen Parkinsonmitteln können in seltenen Fällen schwere Krankheitszeichen wie Muskelversteifung, Fieber oder Verwirrtheit auftreten. Bitte informieren Sie in diesem Fall Ihren Arzt.

Die folgenden Maßnahmen sind zu beachten.

Vor Behandlungsbeginn:

Um das Risiko für das Auftreten eines MNS möglichst gering zu halten, dürfen Sie Tasmar nicht anwenden, wenn Sie nach Auskunft Ihres Arztes unter schweren unwillkürlichen Bewegungen (Dyskinesien) leiden oder wenn bei Ihnen früher einmal eine Erkrankung auftrat, bei der es sich um MNS gehandelt haben könnte.

Informieren Sie Ihren Arzt über alle verschreibungspflichtige und frei verkäufliche Arzneimittel, die Sie anwenden, da das Risiko für ein MNS bei Einnahme von bestimmten Arzneimitteln steigt

Während der Behandlung:

Wenn bei Ihnen die oben beschriebenen Krankheitszeichen auftreten, die auf ein MNS hinweisen, müssen Sie diese Ihrem Arzt sofort mitteilen.

Beenden Sie nicht eigenständig die Einnahme von Tasmar oder einem anderen Parkinsonmittel ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, da dadurch das Risiko für das Auftreten eines MNS steigen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt zudem darüber:

- wenn Sie außer an Parkinson'scher Krankheit unter weiteren Erkrankungen leiden
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber anderen Arzneimitteln, Nahrungsmitteln und Farbstoffen sind,
- wenn bei Ihnen kurz nach Beginn und während der Behandlung mit Tasmar Krankheitszeichen auftreten, die durch Levodopa verursacht werden, wie z.B. unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien) und Übelkeit.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht wohl fühlen, da gegebenenfalls die Dosierung Ihres Levodopa verringert werden muss.

Kinder und Jugendliche

Tasmar wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Für Tasmar gibt es keine Indikation zur Anwendung bei Kindern und Jugendliche.

Einnahme von Tasmar mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel handelt.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel, die Sie einnehmen, insbesondere über: -

- Antidepressiva,
- *alpha*-Methyldopa (Arzneimittel gegen zu hohen Blutdruck),
- Apomorphin (wird gegen die Parkinson'sche Krankheit verwendet),
- Dobutamin (wird zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz verwendet),
- Adrenalin und Isoprenalin (werden zur Behandlung des Herzinfarktes verwendet),
- Blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Warfarin-Typ (hemmen die Blutverdickung). In diesem Fall wird Ihr Arzt unter Umständen regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Blutgerinnungswerte zu überwachen.

Falls Sie ins Krankenhaus aufgenommen werden oder Ihnen ein neues Arzneimittel verordnet wird, müssen Sie dem Arzt mitteilen, dass Sie Tasmar einnehmen.

Bei Einnahme von Tasmar zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Tasmar kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden.

Tasmar sollte mit 1 Glas Wasser eingenommen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Ihr Arzt wird Ihnen die Risiken und den Nutzen einer Einnahme von Tasmar während der Schwangerschaft erläutern.

Die Wirkungen von Tasmar bei Säuglingen sind nicht untersucht worden. Sie sollten Ihr Kind während der Behandlung mit Tasmar nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durch die Krankheit beeinträchtigt sein können, sollten Sie Ihren Arzt zu Rate ziehen.

Tasmar beeinflusst die Symptome Ihrer Parkinson'schen Krankheit. Die Einnahme von Tasmar zusammen mit Ihren anderen Arzneimitteln gegen die Parkinson'sche Krankheit kann übermäßige Müdigkeit am Tage und plötzliche Schlafattacken verursachen. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, dürfen Sie so lange kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis die Müdigkeit und Schlafattacken nicht mehr auftreten.

Tasmar enthält Laktose (Milchzucker).

Bitte nehmen Sie Tasmar daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Tasmar einzunehmen?

Nehmen Sie Tasmar immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung und Häufigkeit der Anwendung

Ihr Arzt sollte die Behandlung immer mit der Standarddosis von 3-mal täglich 1 Tablette (100 mg) beginnen.

Falls innerhalb von 3 Wochen nach Behandlungsbeginn keine Besserung feststellbar sein sollte, soll Tasmar abgesetzt werden.

Zur Verbesserung der Wirksamkeit sollte Ihr Arzt die Dosis nur dann auf 3-mal täglich 2 Tabletten (3-mal täglich 200 mg) erhöhen, wenn die Verbesserung Ihrer Parkinson-Beschwerden die zu erwartende Verstärkung der Nebenwirkungen überwiegt. Die Nebenwirkungen unter der erhöhten Dosierung können oft schwerwiegend sein und die Leber betreffen.

Falls unter der erhöhten Dosierung nach 3 Wochen keine bessere Wirksamkeit zu sehen ist, sollte Ihr Arzt die Behandlung mit Tasmar beenden.

Zu Beginn und während der Behandlung mit Tasmar kann es notwendig sein, dass Ihre Levodopa-Dosis geändert werden muss. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, was zu tun ist.

Art der Anwendung:

Nehmen Sie Tasmar mit 1 Glas Wasser ein.

Die Tabletten dürfen nicht zerbrochen oder zerdrückt werden.

Die erste Tablette Tasmar wird morgens zusammen mit Ihrem anderen Parkinson-Arzneimittel

„Levodopa“ eingenommen.

Die weiteren Dosen von Tasmar werden 6 und 12 Stunden später eingenommen.

Tageszeit	Dosis	Bitte beachten
Morgens	1 Filmtablette Tasmar	Zusammen mit der ersten täglichen Dosis Levodopa einnehmen
Mittags	1 Filmtablette Tasmar	
Abends	1 Filmtablette Tasmar	

Wenn Sie eine größere Menge von Tasmar eingenommen haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr Tabletten als vorgeschrieben eingenommen haben, oder falls jemand anderes aus Versehen Ihr Arzneimittel eingenommen hat, benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, oder ein Krankenhaus, da Sie möglicherweise dringend ärztliche Hilfe benötigen.

Symptome einer Überdosierung können sein: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Atembeschwerden.

Wenn Sie die Einnahme von Tasmar vergessen haben

Holen Sie die versäumte Einnahme nach, sobald Sie sich daran erinnern, und nehmen Sie die weiteren Dosen zu den gewohnten Zeiten ein. Sollte die nächste Einnahme jedoch unmittelbar bevorstehen, holen Sie die versäumte Dosis nicht nach. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Falls Sie mehrere Dosen vergessen haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt und befolgen Sie den erteilten Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Tasmar abbrechen

Reduzieren oder beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht, ohne dass der Arzt Sie dazu aufgefordert hat. Befolgen Sie immer die Anweisungen Ihres Arztes zur Dauer der Behandlung mit Tasmar.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Tasmar Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen
Häufigkeit nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker so schnell wie möglich,

- wenn Sie sich **unwohl** fühlen, während Sie Tasmar einnehmen.

- wenn Übelkeit, **Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Schwäche, Fieber, dunkle Verfärbung des Urins oder Gelbsucht** auftreten, da gelegentlich Leberfunktionsstörungen, in Einzelfällen eine schwere Hepatitis, beobachtet wurde,
- wenn Sie eine **dunkle Verfärbung Ihres Urins** bemerken, da dies ein Anzeichen eines Muskel- oder Leberschadens sein kann. Eine sonstige Gelbfärbung des Urins ist in der Regel harmlos.
- wenn ein **schwerer oder anhaltender Durchfall** auftritt.

Kurz nach Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung mit Tasmar können Nebenwirkungen auftreten, die auf Ihr anderes Parkinson-Mittel ‚Levodopa‘ zurückzuführen sind, wie z.B. **unwillkürliche Bewegungen und Übelkeit**. Sie sollten deshalb Ihren Arzt benachrichtigen, wenn Sie sich nicht wohl fühlen, da gegebenenfalls die Dosis von Levodopa geändert werden muss.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

- unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien)
- Übelkeit, verminderter Appetit, Durchfall
- Kopfschmerzen, Schwindel
- Schlafstörungen, Schläfrigkeit
- Schwindelgefühl im Stehen (orthostatische Beschwerden), Verwirrtheit und Halluzinationen
- Bewegungsstörungen mit unwillkürliche auftretenden Muskelverkrampfungen oder Fehlhaltungen (Dystonie)
- starkes Träumen

Häufig:

- Brustschmerzen, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Mundtrockenheit
- verstärktes Schwitzen
- Ohnmachtsanfälle
- Infektionen der oberen Atemwege
- grippeähnliche Symptome
- reduzierte willkürliche und unwillkürliche Bewegungen (Hypokinesie)
- Erhöhung bestimmter Leberenzyme
- Urinverfärbungen

Gelegentlich:

- Leberschädigung, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang

Selten:

- schwere Anzeichen von Muskelversteifung, Fieber oder Verwirrtheit (Malignen Neuroleptischen Syndrom) bei Patienten, bei denen (eine Behandlung mit Parkinson Medikamenten plötzlich reduziert oder abgesetzt wird.
- Störungen der Impulskontrolle (Unfähigkeit, dem Impuls zu widerstehen, eine Handlung zu begehen, die schädlich sein könnte, dazu könnten gehören:
 - o Starker Drang zu übermäßigem Spielen trotz ernster persönlicher oder familiärer Konsequenzen.
 - o Verändertes oder gesteigertes sexuelles Interesse und Verhalten, dem Sie oder andere mit erheblichen Bedenken gegenüber stehen, wie zum Beispiel einem gesteigerten Sexualtrieb.
 - o Unkontrollierbare exzessive Einkäufe/Geldausgaben.
 - o Essattacken (Verschlingen großer Nahrungsmengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (eine Nahrungsaufnahme über Ihr normales Maß hinaus und größer als notwendig, um Ihren Hunger zu stillen)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Verhaltensweisen an sich erleben. Er wird Möglichkeiten mit Ihnen diskutieren, diese Symptome zu beherrschen oder zu verringern.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem*** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tasmar aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Tasmar nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Tabletten beschädigt sind.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tasmar enthält

- Der Wirkstoff ist Tolcapon.
- Jede Filmtablette enthält 200 mg Tolcapon
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat (Phr. Eur.)
Filmüberzug: Hypromellose, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Ethylcellulose, Titandioxid (E 171), Triacetin, Natriumdodecylsulfat.

Wie Tasmar aussieht und Inhalt der Packung

Tasmar ist eine orange-gelbe bis braun-gelbe, ovale Filmtablette mit der Prägung „TASMAR“ und „200“ auf einer Seite. Tasmar wird als Filmtabletten mit 200 mg Tolcapon zur Verfügung gestellt. Es ist als Blisterpackungen mit 30 und mit 60 Tabletten sowie in Glasflaschen mit 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsessesteenweg 166
B-1170 Brussels
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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Mylan Healthcare Sp.z.o.o.
ul. Domaniewska 39A
02-676 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

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

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

United Kingdom

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

Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im:

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.