

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tasmar 100 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tolkapon.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje tablett innehåller 7,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Svagt gula till ljusgula, hexagonala, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta "TASMAR" och "100" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tasmar är indicerat i kombination med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa för patienter med levodopa-känslig idiopatisk Parkinsons sjukdom och motoriska fluktuationer, som inte svarar på eller är intoleranta mot andra katekol-O-metyltransferas COMT-hämmare (se avsnitt 5.1). Eftersom det finns en risk för potentiellt dödlig akut leverskada ska Tasmar inte betraktas som ett förstahandsval vid tilläggsterapi till levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Eftersom Tasmar endast ska användas i kombination med levodopa/benserazid och levodopa/karbidopa gäller förskrivningsinformationen för dessa levodopapreparat även vid samtidig användning med Tasmar.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Pediatrisk population*

Tasmar rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt. Det finns ingen relevant indikation för användning av Tasmar till barn och ungdomar.

##### *Äldre patienter*

För äldre patienter rekommenderas inga dosjusteringar.

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3)*

Tasmar är kontraindicerat till patienter med leversjukdom eller förhöjda leverenzymmer.

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion: (se avsnitt 5.2)*

För patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30 ml/min eller högre) rekommenderas inga dosjusteringar av Tasmar. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) skall behandlas med försiktighet. Det finns ingen tillgänglig information om hur tolkapon tolereras hos dessa patienter (se avsnitt 5.2)

#### Administreringsätt

Användningen av Tasmar är begränsad till förskrivning och kontroll av läkare som har erfarenhet av behandling av avancerad Parkinsons sjukdom.

Tasmar administreras oralt tre gånger dagligen. Tasmar kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Tasmar-tabletterna är filmdragerade och bör sväljas hela eftersom tolkapon har en bitter smak.

Tasmar kan kombineras med alla läkemedel innehållande levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se även avsnitt 4.5).

Den första dosen Tasmar för dagen bör tas tillsammans med den första dosen av levodopapreparatet för dagen och de följande doserna bör tas ungefär 6 respektive 12 timmar senare. Tasmar kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Den rekommenderade dosen för Tasmar är 100 mg tre gånger dagligen, och ges alltid som tillägg till levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Enbart under exceptionella omständigheter, när den förväntade och stegvis ökande kliniska förbättringen motiverar den ökade risken för leverreaktioner, kan dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om inte en klar klinisk förbättring kan ses inom 3 veckor efter behandlingsstart (oavsett dos) ska behandlingen med Tasmar avbrytas.

Den maximala terapeutiska dosen på 200 mg tre gånger dagligen får inte överskridas, eftersom det inte finns några belegg för att högre doser ger någon ytterligare klinisk effekt.

Leverfunktionen ska kontrolleras före start av behandling med Tasmar och sedan kontrolleras varannan vecka under det första behandlingsåret, var 4:e vecka under de följande 6 månaderna och var 8:e vecka därefter. Om dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen bör leverenzymerna kontrolleras innan dosökningen och sedan enligt samma frekvens som anges ovan. (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Behandling med Tasmar ska också avbrytas om ALAT (alanin-aminotransferas) och/eller ASAT (aspartat-aminotransferas) överstiger den övre normalgränsen eller om symtom eller statusfynd tyder på begynnande leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

#### Justering av levodopa under Tasmarbehandling:

Eftersom Tasmar minskar nedbrytningen av levodopa i kroppen kan biverkningar, som beror på ökade levodopakoncentrationer, förekomma vid start av behandling med Tasmar. I kliniska prövningar behövde dygnsdosen av levodopa minskas hos fler än 70% av de patienter vars dagliga levodopaintag var >600 mg, eller om patienterna hade måttlig eller svår dyskinesi innan behandlingsstart.

I kliniska prövningar var minskningen av den dagliga levodopadosen i genomsnitt ca 30% hos de patienter för vilka en justering av levodopadosen var nödvändig. När Tasmarbehandling inleds bör alla patienter bli informerade både om vilka symtom för höga levodopadoser ger och vad som bör göras om dessa symtom uppträder.

#### Justering av levodopa när Tasmar utsätts:

Följande förslag baseras på farmakologiska övertåganden och har inte utvärderats i kliniska studier. Levodopadosen ska inte minskas när Tasmarbehandlingen avbryts på grund av biverkningar som beror på för mycket levodopa. När Tasmarbehandlingen avbryts på grund av andra skäl än för mycket levodopa måste dock levodopadosen ökas till nivåer som är lika med eller högre än före Tasmarbehandlingens start, speciellt om patienten hade stora minskningar av dosen av levodopa när Tasmar sattes in. I samtliga fall ska patienterna instrueras om symtom på för lite levodopa och vad som bör göras om dessa symtom uppträder. Justeringar av levodopadosen krävs med stor sannolikhet inom 1-2 dagar efter avbrytande av Tasmarbehandling.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (tolkapon) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tecken på leversjukdom eller förhöjda leverenzymerna
- Svår dyskinesi

- Tidigare anamnes på malignt neuroleptikasyndrom (NMS) och/eller icke-traumatisk rabdomyolys eller hypertermi.
- Feokromocytom
- Behandling med icke selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare

#### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

För att säkerställa en rimlig bedömning av förhållandet risk-nytta, får behandling med Tasmar endast inledas av läkare som har erfarenhet av behandling av avancerad Parkinsons sjukdom. Tasmar ska inte förskrivas innan en fullständig och informativ diskussion om riskerna har förts med patienten.

Behandling med Tasmar ska avbrytas om inte en avsevärd klinisk förbättring har observerats inom tre veckor efter behandlingens start oavsett dos.

##### Leverskada:

Eftersom det finns en risk för sällsynta men potentiellt dödliga akuta leverskador, är Tasmar enbart indicerat för behandling av patienter med levodopa-känslig idiopatisk Parkinsons sjukdom och motoriska fluktuationer som inte svarar på eller är intoleranta mot andra COMT-hämmare. Regelbunden kontroll av leverenzymerna kan inte tillförlitligt prediktera förekomsten av fulminant hepatit. Det anses emellertid allmänt att en tidig upptäckt av läkemedelsinducerad leverskada tillsammans med omedelbar utsättning av det misstänkta läkemedlet ökar möjligheterna för tillfrisknande. Leverskador har oftast uppträtt mellan 1 månad och 6 månader efter behandlingstart. Dessutom har sent uppträdande hepatit efter ca 18 månaders behandling rapporterats i sällsynta fall. Det bör även noteras att kvinnliga patienter kan ha en högre risk för leverskada (se avsnitt 4.8).

Innan start av behandling: Om leverfunktionstesterna är onormala eller om det finns tecken på nedsatt leverfunktion, ska Tasmar inte förskrivas. Om Tasmar förskrivas ska patienten informeras om statusfynd och symtom som kan indikera en leverskada, och att kontakta läkaren omedelbart.

Under behandlingen: Leverfunktionen ska kontrolleras varannan vecka under det första behandlingsåret, var 4:e vecka under de följande 6 månaderna och var 8:e vecka därefter. Om dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen bör leverenzymerna kontrolleras innan dosökningen och sedan enligt samma frekvens som anges ovan. Behandlingen ska omedelbart avbrytas om ALAT och/eller ASAT överskrider den övre normalgränsen eller om symtom eller tecken på begynnande leverinsufficiens (ihållande illamående, trötthet, letargi, anorexi, gulsot, mörkfärgad urin, klåda och ömhet i den övre högra kvadranten) utvecklas.

Om behandlingen avbryts: Patienter som visar tecken på akut leverskada under Tasmarbehandling och vars behandling avbryts kan ha en ökad risk för leverskada om Tasmar återinsätts. Därför är sådana patienter inte aktuella för ny behandling.

##### Malignt neuroleptikasyndrom (NMS):

Hos Parkinsonpatienter uppträder NMS vid avbrytande eller utsättande av dopaminerg-förhöjande läkemedel. Om symtom uppträder vid avbrytande av Tasmar bör läkare därför överväga att öka patientens levodopados (se avsnitt 4.2).

Enstaka fallrapporter som överensstämmer med NMS har förknippats med Tasmarbehandling. Symtomen uppträder normalt under Tasmarbehandlingen eller kort efter att Tasmar har satts ut. NMS karakteriseras av motoriska symtom (rigiditet, myoklonus och tremor), förändringar i det mentala status (upprördhet, förvirring, stupor och koma), förhöjd kroppstemperatur, autonom dysfunktion (instabilt blodtryck, takykardi) och förhöjt serumkreatinfosfokinase (CPK), som kan vara en följd av myolys. Diagnosen NMS bör övervägas även om inte samtliga ovanstående symtom finns. Vid en sådan diagnos ska Tasmar omedelbart sättas ut och patienten ska noggrant följas upp.

Innan start av behandling: För att reducera risken för NMS ska Tasmar inte förskrivas till patienter som tidigare haft NMS inklusive rabdomyolys eller hypertermi (se avsnitt 4.3). Patienter som

behandlas med ett flertal läkemedel som har effekt på olika delar av centrala nervsystemet (CNS) (t ex antidepressiva, neuroleptika, antikolinergika) kan ha en förhöjd risk för att utveckla NMS.

Impulskontrollstörning: Patienter bör regelbundet kontrolleras för utveckling av impulskontrollstörning. Patienter och vårdpersonal bör upplysas om att beteendemässiga symtom på impulskontrollstörning inkluderar patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässiga utgifter eller köp, hetsätning och tvångsmässigt ätande, dessa kan förekomma hos patienter som behandlats med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar såsom Tasmar i samband med levodopa behandling. Översyn av behandlingen rekommenderas om sådana symtom skulle utvecklas.

Dyskinesier, illamående och andra levodoparelaterade biverkningar: Patienter kan uppleva en ökning av de levodoparelaterade biverkningarna. Dessa biverkningar kan ofta lindras genom en minskning av levodopadosen (se avsnitt 4.2).

Diarré: I kliniska prövningar utvecklades diarré hos 16% respektive 18% av de patienter som fick Tasmar 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen, jämfört med 8% av de patienter som fick placebo. Diarré i samband med Tasmar började vanligtvis 2 till 4 månader efter påbörjad behandling. Diarré orsakade utsättning av läkemedlet hos 5% respektive 6% av de patienter som fick Tasmar 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen, jämfört med 1% av de patienter som fick placebo.

Interaktion med benserazid: På grund av interaktion mellan höga doser benserazid och tolkapon (vilket resulterar i ökade nivåer av benserazid) bör förskrivaren vara observant på dosrelaterade biverkningar, tills mer erfarenhet har erhållits (se avsnitt 4.5).

MAO-hämmare: Tasmar bör inte ges samtidigt med icke-selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare (t ex fenelzin och tranlycypromin). Kombinationen MAO-A och MAO-B hämmare är likvärdig med icke-selektiv MAO-hämning och bör därför inte ges tillsammans med Tasmar och levodopapreparat (se även avsnitt 4.5). Selektiva MAO-B hämmare bör inte ges i högre doser än rekommenderat (t ex selegilin 10 mg/dag) vid samtidig administrering med Tasmar.

Warfarin: Eftersom klinisk information avseende kombinationen av warfarin och tolkapon är begränsad bör koagulationsparametrar kontrolleras när dessa läkemedel ges samtidigt.

Särskilda patientgrupper: Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) bör behandlas med försiktighet. Det finns ingen information om hur tolkapon tolereras i dessa populationer (se avsnitt 5.2).

Laktosintolerans: Tasmar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Tasmar, som är en COMT-hämmare, är känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. De vanligast förekommande av dessa är ökad dyskinesi, illamående, kräkningar, buksmärta, synkope, ortostatiska besvär, förstoppning, sömnstörningar, sömnhet, hallucinationer.

Levodopa har förknippats med sömnhet och episoder av plötslig insomning. I mycket sällsynta fall har plötslig insomning under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan medvetenhet eller varningssignaler, rapporterats. Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet när de kör bil eller använder maskiner under behandling med levodopa. Patienter som har upplevt sömnhet och/eller

episoder av plötslig insomning måste avhålla sig från att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.7). Dessutom bör en minskning av levodopadosen eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Katekoler och andra läkemedel metaboliserade av katekol-O-metyltransferas (COMT): Tolkapon kan påverka farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av COMT. Ingen effekt har observerats på farmakokinetiken av COMT-substratet karbidopa. Interaktion har observerats med benserazid, vilket kan leda till ökade nivåer av benserazid och dess aktiva metabolit. Uppnådd effekt var beroende av benseraziddosen. Plasmakoncentrationen av benserazid, som observerades efter samtidig administrering av tolkapon och benserazid-25 mg/levodopa, var fortfarande inom de värden som observerats med enbart levodopa/benserazid. Efter samtidig administrering av tolkapon och benserazid-50 mg/levodopa, kan däremot plasmakoncentrationerna av benserazid öka och hamna över de nivåer som vanligtvis observeras med enbart levodopa/benserazid. Tolkapons effekt på farmakokinetiken hos andra läkemedel som metaboliseras med hjälp av COMT såsom  $\alpha$ -metyldopa, dobutamin, apomorf, adrenalin och isoprenalin har inte undersökts. Förskrivaren bör vara observant på biverkningar som orsakas av en förmodad ökning av plasmanivåerna av dessa läkemedel i kombination med Tasmar.

Effekten av tolkapon på andra läkemedels metabolism: På grund av affiniteten till *CYP2C9 in vitro*, kan tolkapon interagera med läkemedel vars clearance är beroende av denna metaboliseringsväg t ex tolbutamid och warfarin. I en interaktionsstudie ändrade tolkapon inte farmakokinetiken hos tolbutamid. Kliniskt relevanta interaktioner där *CYP2C9* är involverat synes därför osannolik.

Eftersom den kliniska informationen är begränsad avseende kombinationen mellan warfarin och tolkapon, bör koagulationsparametrarna följas vid samtidig behandling med dessa läkemedel.

Läkemedel som ökar mängden katekolaminer: Eftersom tolkapon interagerar med metabolismen av katekolaminer, är en interaktion med andra läkemedel som påverkar katekolaminnivåer teoretiskt möjlig.

När Tasmar gavs tillsammans med levodopa/karbidopa och desipramin, förekom ingen signifikant förändring av blodtrycket, pulsfrekvensen eller plasmakoncentrationen av desipramin. Totalt sett ökade frekvensen biverkningar något. Dessa biverkningar var förutsägbara baserat på den kända biverkningsprofilen hos vardera av dessa tre läkemedel separat. Försiktighet bör därför iakttas när potenta noradrenalinåterupptagshämmare såsom desipramin, maprotilin eller venlafaxin administreras till Parkinson-patienter som behandlas med Tasmar och levodopapreparat.

I kliniska prövningar har patienter som fått Tasmar/levodopapreparat rapporterat en liknande biverkningsprofil oberoende av om dessa administrerats tillsammans med selegilin (en MAO-B hämmare) eller inte.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användningen av tolkapon hos gravida kvinnor. Därför bör Tasmar endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna med behandlingen överväger de potentiella riskerna för fostret.

### Amning

I djurstudier utsöndrades tolkapon i modersmjölk.

Säkerheten av tolkapon hos spädbarn är okänd, och kvinnor bör därför inte amma under behandling med Tasmar.

### Fertilitet

Embryonal-fosterutvecklingstoxicitet hos råttor och kaniner har observerats efter administrering av tolkapon (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Kliniska studier har inte givit några belegg för att Tasmars negativt påverkar patientens förmåga att köra eller att använda maskiner. Patienten bör ändå upplysas om att förmågan att köra bil och hantera maskiner kan vara nedsatt på grund av de symtom som Parkinsons sjukdom ger.

Tasmars, som är en COMT-hämmare, är känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. Patienter som behandlas med levodopa och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker ska informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter, då sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t. ex. vid hantering av maskiner), till dess att attackerna eller somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste observerade biverkningarna förknippade med användning av Tasmars, vilka förekommer mer frekvent än hos placebobehandlade patienter, listas i nedanstående tabell. Tasmars, som är en COMT-hämmare, är dock känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. De vanligast förekommande av dessa är ökad dyskinesi, illamående, kräkningar, buksmärta, synkope, ortostatiska besvär, förstoppning, sömnstörningar, sömnhet, hallucinationer.

Den enda biverkan som vanligtvis medfört utsättande av Tasmars i kliniska prövningar var diarré (se avsnitt 4.4).

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Erfarenhet av Tasmars från parallella, placebokontrollerade, randomiserade studier på patienter med Parkinsons sjukdom redovisas i följande tabell, vilken listar biverkningar med ett potentiellt samband med Tasmars.

En sammanfattning av potentiella Tasmars-relaterade biverkningar, med grovt räknade incidensnivåer, från placebokontrollerade prövningar i fas III:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion i övre luftvägarna
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Sömnstörningar
		Starkt ökat drömmande
		Somnolens
		Förvirring
		Hallucination
	Sällsynta	Impulskontrollstörning* (Ökad libido, hypersexualitet, patologiskt spelberoende, tvångsmässiga utgifter eller köp, hetsätning)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		och tvångsmässigt ätande (se avsnitt 4.4))
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dyskinesi
		Dystoni
		Huvudvärk
		Yrsel
		Somnolens
		Ortostatism
	Sällsynta	Maligt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4)
	Vanliga	Hypokinesi
		Synkope
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
		Diarré
	Vanliga	Kräkningar
		Förstoppning
		Muntorrhet
		Buksmärta
		Dyspepsi
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ökad transpiration
Njurar och urinvägar	Vanliga	Missfärgad urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Bröstsmärta
		Influensa liknande sjukdom
Lever- och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatocellulär skada, i sällsynta fall med dödlig utgång* (se avsnitt 4.4)
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT)

\*: Biverkningar för vilka ingen frekvens kan beräknas från kliniska studier (dvs. där en viss biverkning inte har observerats i kliniska prövningar, men rapporterats efter lansering) är markerade med en asterisk (\*), och frekvensen har beräknats i enlighet med EU-riktlinjer.

#### Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas

Förhöjda ALAT-nivåer till mer än tre gånger över den övre normalgränsen förekom hos 1% av de patienter som fick 100 mg Tasmar tre gånger dagligen, och hos 3% av de patienter som fick 200 mg tre gånger dagligen. Förhöjda nivåer var ungefär dubbelt så vanligt hos kvinnor. Denna ökning uppträdde vanligtvis inom 6 till 12 veckor efter påbörjad behandling och var inte förknippad med några kliniska statusfynd eller symtom. Hos ungefär hälften av dessa patienter återgick transaminasvärdena spontant till de ursprungliga nivåerna under fortsatt behandling med Tasmar. Hos de övriga patienterna återgick transaminasvärdena till ursprungsnivåerna efter avslutad behandling.

#### Hepatocellulär skada

Sällsynta fall av svår hepatocellulär skada som lett till dödsfall har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).



### Malignt neuroleptikasyndrom

Enstaka patientfall med symptom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter minskning eller avbrytande av Tasmabehandling och efter introduktion av Tasmar, när detta åtföljdes av en signifikant dosreduktion av andra samtidigt administrerade dopaminerga läkemedel. Rabdomyolys, sekundärt till NMS eller svår dyskinesi, har även observerats.

Missfärgning av urinen: Tolkapon och dess metaboliter är gula och kan försäka en ofarlig intensifiering av färgen på patientens urin.

Impulskontrollstörning: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässiga utgifter eller köp, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopamin agonister och/eller andra dopaminerga behandlingar såsom Tasmar i samband med levodopa behandling (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Isolerade fall av antingen oavsiktliga eller avsiktliga överdoseringar med tolkapontabletter har rapporterats. De kliniska omständigheterna kring dessa fall är dock så olikartade att ingen generell slutsats kan dras från dem.

Den högsta dosen av tolkapon som administrerats till människa är 800 mg tre gånger dagligen, både med och utan samtidig administrering av levodopa, vilket skedde under en veckas prövning utförd på äldre, friska försökspersoner. Vid denna dos var den maximala tolkaponkoncentrationen i plasma ca 30 µg/ml (jämfört med 3 µg/ml och 6 µg/ml vid 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen av tolkapon). Illamående, kräkningar och yrsel observerades, framför allt i kombination med levodopa.

Tillvägagångssätt vid överdosering: Sjukhusvård rekommenderas. Allmänt understödjande behandling är indicerad. Baserat på de fysikalisk-kemiska egenskaperna hos substansen, är det osannolikt att hemodialys skulle förbättra tillståndet.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, övriga dopaminerga medel, ATC-kod: N04BX01

#### Verkningsmekanism

Tolkapon är en oralt aktiv, selektiv och reversibel katekol-O-metyltransferas (COMT) hämmare. Samtidig administrering av levodopa och en aromatisk aminosyra dekarboxylashämmare (AADC-I) leder till en mer stabil levodopanivå i plasma genom en minskning av levodopas metabolism till 3-metoxi-4-hydroxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Höga plasmanivåer av 3-OMD har förknippats med ett begränsat kliniskt svar på levodopabehandlingen hos Parkinson-patienter. Tolkapon reducerar markant bildningen av 3-OMD.

#### Farmakodynamisk effekt

Studier på friska försökspersoner har visat att tolkapon reversibelt hämmar erytrocyt COMT-aktiviteten efter oral administrering. Hämmningen är nära relaterad till tolkavons plasmakoncentration. En tolkapon-dos på 200 mg ger en maximal hämning av i genomsnitt mer än 80% av erytrocyt COMT-

aktiviteten. Vid dosering med Tasmar 200 mg tre gånger dagligen är hämningen av erytrocyt COMT som lägst 30-45%, utan någon toleransutveckling.

En tillfällig förhöjning av erytrocyt COMT-aktiviteten, vilken översteg värdet före behandlingen, har observerats efter utsättande av tolkapon. I en studie på Parkinson-patienter bekräftades att efter avslutad behandling förekom ingen signifikant förändring av levodopas farmakokinetik eller av patientens kliniska svar på levodopa jämfört med utgångsläget.

När Tasmar administreras tillsammans med levodopa fördubblas approximativt den relativa biotillgängligheten (AUC) av levodopa. Detta beror på en minskning i clearance av L-dopa vilken orsakar en förlängning av den terminala eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) hos levodopa. I huvudsak var den genomsnittliga maximala levodopakoncentrationen ( $C_{max}$ ) i plasma och tiden fram till maximum ( $t_{max}$ ) opåverkade. Effekten inträder efter första dosen. Studier på friska försökspersoner och Parkinson-patienter har bekräftat att maximal effekt inträder efter 100-200 mg tolkapon. Nivåerna av 3-OMD i plasma var dosberoende och minskade markant när tolkapon gavs tillsammans med levodopa/AADC-I (aromatisk aminosyra dekarboxylashämmare) (benserazid eller karbidopa).

Tolkapons effekt på levodopas farmakokinetik är densamma för alla levodopa/benserazid och levodopa/karbidopapreparat. Detta innebär att den är oberoende av levodopados, förhållandet levodopa/dekarboxylashämmare (AADC-I) (benserazid eller karbidopa) och användningen av depåberedningar.

#### Klinisk Effekt och Säkerhet

Dubbel-blinda, placebokontrollerade kliniska prövningar har visat en signifikant minskning av OFF-tiden med ca 20-30% och en liknande ökning av ON-tiden, följt av minskad svårighetsgrad av symtomen hos fluktuerande patienter som får Tasmar. Prövarnas helhetsbedömning av effekten visade också på en signifikant förbättring.

En dubbel-blind prövning jämförde Tasmar med entakapon hos patienter med Parkinsons sjukdom vilka hade åtminstone tre timmars OFF-tid per dag på en optimerad levodopa-behandling. Det primära utfallet bestod av andelen patienter med en ökning av ON-tiden på 1 eller fler timmar (se Tabell 1).

**Tabell 1. Primärt och sekundärt utfall av dubbel-blind prövning.**

	Entakapo n n=75	Tolkapon n=75	p-värde	95% CI
<b>Primärt utfall</b>				
Antal (andel) med $\geq 1$ timmes respons av ON-tid	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Sekundärt utfall</b>				
Antal (andel) med måttlig eller markant förbättring	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Antal (andel) förbättrade avseende både primärt och sekundärt utfall	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Inom det terapeutiska intervallet är farmakokinetiken för tolkapon linjär och oberoende av samtidig administrering av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa).

Absorption: Tolkapon absorberas snabbt med ett  $t_{max}$  på ca 2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten vid oral administrering är ca 65%. Tolkapon ackumuleras inte vid dosering 100 eller 200 mg tre gånger dagligen. Vid dessa doser är  $C_{max}$  ca 3  $\mu\text{g/ml}$  respektive 6  $\mu\text{g/ml}$ . Födointag försenar och minskar absorptionen av tolkapon men den relativa biotillgängligheten av en tolkapon dos tagen i samband med måltid är fortfarande 80-90%.

Distribution: Distributionsvolymen ( $V_{ss}$ ) av tolkapon är liten (9 l). Tolkapon distribueras inte i någon större omfattning till vävnader på grund av den höga plasmaproteinbindningen (>99,9%). *In vitro*-studier har visat att tolkapon i huvudsak binds till serumalbumin.

Metabolism/eliminering: Tolkapon metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring och endast en liten mängd (0,5% av dosen) utsöndras oförändrad i urinen. Huvudsaklig metaboliseringsväg för tolkapon är konjugering till inaktiv glukuronid. Dessutom metyleras föreningen av COMT till 3-O-metyl-tolkapon och metaboliseras av cytokromerna P450 3A4 och P450 2A6 till en primär alkohol (hydroxylering av metylgruppen), som senare även oxideras till karboxylsyra. Reduktion till en förmodad (putativ) amin och påföljande N-acetylering förekommer i mindre omfattning. Efter peroral administrering utsöndras 60% av läkemedlet och dess metaboliter i urinen och 40% i feces.

Tolkapon är ett lågextraktionsläkemedel (extraktionsförhållande = 0,15) med ett måttligt systemiskt clearance på ca 7 l/h. Halveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) för tolkapon är ca 2 timmar.

Nedsatt leverfunktion: Tasmar är kontraindicerat för patienter med leversjukdom eller förhöjda leverenzymen p.g.a. risken för leverskada som observerats under användning. En prövning utförd på patienter med nedsatt leverfunktion har visat att måttlig icke-cirrotisk leversjukdom inte påverkar farmakokinetiken hos tolkapon. Däremot minskade clearance av obundet tolkapon med nästan 50% hos patienter med måttlig cirrotisk leversjukdom. Denna minskning kan fördubbla den genomsnittliga koncentrationen av obundet läkemedel.

Nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken hos tolkapon har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Relationen mellan njurfunktionen och farmakokinetiken hos tolkapon har dock undersökts med hjälp av populationsfarmakokinetik under kliniska prövningar. Uppgifter från mer än 400 patienter har visat att trots en stor variation i kreatininclearancevärden (30-130 ml/min) påverkades inte farmakokinetiken hos tolkapon av njurfunktionen. Förklaringen till detta kan vara att endast en obetydlig mängd av oförändrat tolkapon utsöndras i urinen och huvudmetaboliten, tolkapon-glukuroniden, utsöndras både i urin och via gallan (feces).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitet, mutagenes: I en 24 månaders karcinogenicitetsstudie fick 3% och 5% av råttorna i mellan- respektive högdosgrupperna njurepitelcellstumörer (adenom eller karcinom). Inga tecken på njurtoxicitet sågs dock i lågdosgruppen. En ökad incidens av livmoderadenokarcinom återfanns i högdosgruppen i karcinogenicitetsstudien på råttor. Inga liknande fynd på njure sågs i karcinogenicitetsstudierna på mus eller hund.

Mutagenes: En komplett serie av mutagenicitetsstudier visade att Tolkapon inte är genotoxiskt.

Reproduktionstoxicitet: När endast tolkapon gavs, visade det sig varken vara teratogent eller ha några relevanta effekter på fertiliteten.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärnan:

Kalciumvätefosfat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K30  
Natriumstärkelseglykolat  
Laktos  
Talk  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hydroxipropylmetylcellulosa  
Talk  
Gul järnoxid  
Etylcellulosa  
Titandioxid  
Triacetin  
Natriumlaurilsulfat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tasmar finns i PVD/PE/PVDC blister (förpackningsstorlekar 30 och 60 filmdragerade tabletter) och i ambrafärgade glasburkar utan torkmedel (förpackningsstorlek 30, 60, 100 och 200 f filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 27 augusti 1997

Förnyat godkännande: 31 augusti 2004

Datum för senast förnyat godkännande: 21 jul 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tasmar 200 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg tolkapon.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje tablett innehåller 15 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Orangegula till brungula, hexagonala, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta "TASMAR" och "200" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tasmar är indicerat i kombination med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa för patienter med levodopa-känslig idiopatisk Parkinsons sjukdom och motoriska fluktuationer, som inte svarar på eller är intoleranta mot andra katekol-O-metyltransferas COMT-hämmare (se avsnitt 5.1). Eftersom det finns en risk för potentiellt dödlig akut leverskada ska Tasmar inte betraktas som ett förstahandsval vid tilläggsterapi till levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Eftersom Tasmar endast ska användas i kombination med levodopa/benserazid och levodopa/karbidopa gäller förskrivningsinformationen för dessa levodopapreparat även vid samtidig användning med Tasmar.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Pediatrik population*

Tasmar rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt. Det finns ingen relevant indikation för användning av Tasmar till barn och ungdomar.

##### *Äldre patienter*

För äldre patienter rekommenderas inga dosjusteringar.

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3)*

Tasmar är kontraindicerat till patienter med leversjukdom eller förhöjda leverenzymmer.

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion: (se avsnitt 5.2)*

För patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30 ml/min eller högre) rekommenderas inga dosjusteringar av Tasmar. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) skall behandlas med försiktighet. Det finns ingen tillgänglig information om hur tolkapon tolereras hos dessa patienter (se avsnitt 5.2)

#### Administreringsätt

Användningen av Tasmars är begränsad till förskrivning och kontroll av läkare som har erfarenhet av behandling av avancerad Parkinsons sjukdom.

Tasmars administreras oralt tre gånger dagligen. Tasmars kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Tasmartabletterna är filmdragerade och bör sväljas hela eftersom tolkapon har en bitter smak.

Tasmars kan kombineras med alla läkemedel innehållande levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se även avsnitt 4.5).

Den första dosen Tasmars för dagen bör tas tillsammans med den första dosen av levodopapreparatet för dagen och de följande doserna bör tas ungefär 6 respektive 12 timmar senare. Tasmars kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Den rekommenderade dosen för Tasmars är 100 mg tre gånger dagligen, och ges alltid som tillägg till levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Enbart under exceptionella omständigheter, när den förväntade och stegvis ökande kliniska förbättringen motiverar den ökade risken för leverreaktioner, kan dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om inte en klar klinisk förbättring kan ses inom 3 veckor efter behandlingsstart (oavsett dos) ska behandlingen med Tasmars avbrytas. Den maximala terapeutiska dosen på 200 mg tre gånger dagligen får inte överskridas, eftersom det inte finns några belegg för att högre doser ger någon ytterligare klinisk effekt.

Leverfunktionen ska kontrolleras före start av behandling med Tasmars och sedan kontrolleras varannan vecka under det första behandlingsåret, var 4:e vecka under de följande 6 månaderna och var 8:e vecka därefter. Om dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen bör leverenzymerna kontrolleras innan dosökningen och sedan enligt samma frekvens som anges ovan. (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Behandling med Tasmars ska också avbrytas om ALAT (alanin-aminotransferas) och/eller ASAT (aspartat-aminotransferas) överstiger den övre normalgränsen eller om symtom eller statusfynd tyder på begynnande leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

#### Justering av levodopa under Tasmarsbehandling:

Eftersom Tasmars minskar nedbrytningen av levodopa i kroppen kan biverkningar, som beror på ökade levodopakoncentrationer, förekomma vid start av behandling med Tasmars. I kliniska prövningar behövde dygnsdosen av levodopa minskas hos fler än 70% av de patienter vars dagliga levodopaintag var >600 mg, eller om patienterna hade måttlig eller svår dyskinesi innan behandlingsstart.

I kliniska prövningar var minskningen av den dagliga levodopadosen i genomsnitt ca 30% hos de patienter för vilka en justering av levodopadosen var nödvändig. När Tasmarsbehandling inleds bör alla patienter bli informerade både om vilka symtom för höga levodopadoser ger och vad som bör göras om dessa symtom uppträder.

#### Justering av levodopa när Tasmars utsätts:

Följande förslag baseras på farmakologiska överväganden och har inte utvärderats i kliniska studier. Levodopadosen ska inte minskas när Tasmarsbehandlingen avbryts på grund av biverkningar som beror på för mycket levodopa. När Tasmarsbehandlingen avbryts på grund av andra skäl än för mycket levodopa måste dock levodopadosen ökas till nivåer som är lika med eller högre än före Tasmarsbehandlingsstart, speciellt om patienten hade stora minskningar av dosen av levodopa när Tasmars sattes in. I samtliga fall ska patienterna instrueras om symtom på för lite levodopa och vad som bör göras om dessa symtom uppträder. Justeringar av levodopadosen krävs med stor sannolikhet inom 1-2 dagar efter avbrytande av Tasmarsbehandling.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (tolkapon) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Tecken på leversjukdom eller förhöjda leverenzzymer
- Svår dyskinesi
- Tidigare anamnes på malignt neuroleptikasyndrom (NMS) och/eller icke-traumatisk rabdomyolys eller hypertermi.
- Feokromocytom
- Behandling med icke selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare

#### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

För att säkerställa en rimlig bedömning av förhållandet risk-nytta, får behandling med Tasmar endast inledas av läkare som har erfarenhet av behandling av avancerad Parkinsons sjukdom. Tasmar ska inte förskrivas innan en fullständig och informativ diskussion om riskerna har förts med patienten.

Behandling med Tasmar ska avbrytas om inte en avsevärd klinisk förbättring har observerats inom tre veckor efter behandlingens start oavsett dos.

##### Leverskada:

Eftersom det finns en risk för sällsynta men potentiellt dödliga akuta leverskador, är Tasmar enbart indicerat för behandling av patienter med levodopa-känslig idiopatisk Parkinsons sjukdom och motoriska fluktuationer som inte svarar på eller är intoleranta mot andra COMT-hämmare. Regelbunden kontroll av leverenzzymer kan inte tillförlitligt prediktera förekomsten av fulminant hepatit. Det anses emellertid allmänt att en tidig upptäckt av läkemedelsinducerad leverskada tillsammans med omedelbar utsättning av det misstänkta läkemedlet ökar möjligheterna för tillfrisknande. Leverskador har oftast uppträtt mellan 1 månad och 6 månader efter behandlingstart. Dessutom har sent uppträdande hepatit efter ca 18 månaders behandling rapporterat i sällsynta fall. Det bör även noteras att kvinnliga patienter kan ha en högre risk för leverskada (se avsnitt 4.8).

Innan start av behandling: Om leverfunktionstesterna är onormala eller om det finns tecken på nedsatt leverfunktion, ska Tasmar inte förskrivas. Om Tasmar förskrivas ska patienten informeras om statusfynd och symtom som kan indikera en leverskada, och att kontakta läkaren omedelbart.

Under behandlingen: Leverfunktionen ska kontrolleras varannan vecka under det första behandlingsåret, var 4:e vecka under de följande 6 månaderna och var 8:e vecka därefter. Om dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen bör leverenzzymer kontrolleras innan dosökningen och sedan enligt samma frekvens som anges ovan. Behandlingen ska omedelbart avbrytas om ALAT och/eller ASAT överskrider den övre normalgränsen eller om symtom eller tecken på begynnande leverinsufficiens (ihållande illamående, trötthet, letargi, anorexi, gulsot, mörkfärgad urin, klåda och ömhet i den övre högra kvadranten) utvecklas.

Om behandlingen avbryts: Patienter som visar tecken på akut leverskada under Tasmarbehandling och vars behandling avbryts kan ha en ökad risk för leverskada om Tasmar återinsätts. Därför är sådana patienter inte aktuella för ny behandling.

##### Malignt neuroleptikasyndrom (NMS):

Hos Parkinsonpatienter uppträder NMS vid avbrytande eller utsättande av dopaminerg-förhöjande läkemedel. Om symtom uppträder vid avbrytande av Tasmar bör läkare därför överväga att öka patientens levodopados (se avsnitt 4.2).

Enstaka fallrapporter som överensstämmer med NMS har förknippats med Tasmarbehandling. Symtomen uppträder normalt under Tasmarbehandlingen eller kort efter att Tasmar har satts ut. NMS karakteriseras av motoriska symtom (rigiditet, myoklonus och tremor), förändringar i det mentala status (upprördhet, förvirring, stupor och koma), förhöjd kroppstemperatur, autonom dysfunktion (instabilt blodtryck, takykardi) och förhöjt serumkreatinfosfokinas (CPK), som kan vara en följd av myolys. Diagnosen NMS bör övervägas även om inte samtliga ovanstående symtom finns. Vid en sådan diagnos ska Tasmar omedelbart sättas ut och patienten ska noggrant följas upp.



Innan start av behandling: För att reducera risken för NMS ska Tasmar inte förskrivas till patienter som tidigare haft NMS inklusive rbdomyolys eller hypertermi (se avsnitt 4.3). Patienter som behandlas med ett flertal läkemedel som har effekt på olika delar av centrala nervsystemet (CNS) (t ex antidepressiva, neuroleptika, antikolinergika) kan ha en förhöjd risk för att utveckla NMS.

Impulskontrollstörning: Patienter bör regelbundet kontrolleras för utveckling av impulskontrollstörning. Patienter och vårdpersonal bör upplysas om att beteendemässiga symtom på impulskontrollstörning inkluderar patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässiga utgifter eller köp, hetsätning och tvångsmässigt ätande, dessa kan förekomma hos patienter som behandlats med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar såsom Tasmar i samband med levodopa behandling. Översyn av behandlingen rekommenderas om sådana symtom skulle utvecklas.

Dyskinesier, illamående och andra levodoparelaterade biverkningar: Patienter kan uppleva en ökning av de levodoparelaterade biverkningarna. Dessa biverkningar kan ofta lindras genom en minskning av levodopadosen (se avsnitt 4.2).

Diarré: I kliniska prövningar utvecklades diarré hos 16% respektive 18% av de patienter som fick Tasmar 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen, jämfört med 8% av de patienter som fick placebo. Diarré i samband med Tasmar började vanligtvis 2 till 4 månader efter påbörjad behandling. Diarré orsakade utsättning av läkemedlet hos 5% respektive 6% av de patienter som fick Tasmar 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen, jämfört med 1% av de patienter som fick placebo.

Interaktion med benserazid: På grund av interaktion mellan höga doser benserazid och tolkapon (vilket resulterar i ökade nivåer av benserazid) bör förskrivaren vara observant på dosrelaterade biverkningar, tills mer erfarenhet har erhållits (se avsnitt 4.5).

MAO-hämmare: Tasmar bör inte ges samtidigt med icke-selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare (t ex fenelzin och tranylcypromin). Kombinationen MAO-A och MAO-B hämmare är likvärdig med icke-selektiv MAO-hämning och bör därför inte ges tillsammans med Tasmar och levodopapreparat (se även avsnitt 4.5). Selektiva MAO-B hämmare bör inte ges i högre doser än rekommenderat (t ex selegilin 10 mg/dag) vid samtidig administrering med Tasmar.

Warfarin: Eftersom klinisk information avseende kombinationen av warfarin och tolkapon är begränsad bör koagulationsparametrar kontrolleras när dessa läkemedel ges samtidigt.

Särskilda patientgrupper: Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) bör behandlas med försiktighet. Det finns ingen information om hur tolkapon tolereras i dessa populationer (se avsnitt 5.2).

Laktosintolerans: Tasmar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Tasmar, som är en COMT-hämmare, är känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. De vanligast förekommande av dessa är ökad dyskinesi, illamående, kräkningar, buksmärta, synkope, ortostatiska besvär, förstoppning, sömnstörningar, sömnhet, hallucinationer.

Levodopa har förknippats med sömnhet och episoder av plötslig insomning. I mycket sällsynta fall har plötslig insomning under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan medvetenhet eller varningssignaler, rapporterats. Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet när de kör bil eller

använder maskiner under behandling med levodopa. Patienter som har upplevt sömnhighet och/eller episoder av plötslig insomning måste avhålla sig från att köra bil eller använda maskiner. Dessutom bör en minskning av levodopadosen eller avbrytande av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.7).

Katekoler och andra läkemedel metaboliserade av katekol-O-metyltransferas (COMT): Tolkapon kan påverka farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av COMT. Ingen effekt har observerats på farmakokinetiken av COMT-substratet karbidopa. Interaktion har observerats med benserazid, vilket kan leda till ökade nivåer av benserazid och dess aktiva metabolit. Uppnådd effekt var beroende av benseraziddosen. Plasmakoncentrationen av benserazid, som observerades efter samtidig administrering av tolkapon och benserazid-25 mg/levodopa, var fortfarande inom de värden som observerats med enbart levodopa/benserazid. Efter samtidig administrering av tolkapon och benserazid-50 mg/levodopa, kan däremot plasmakoncentrationerna av benserazid öka och hamna över de nivåer som vanligtvis observeras med enbart levodopa/benserazid. Tolkapons effekt på farmakokinetiken hos andra läkemedel som metaboliseras med hjälp av COMT såsom  $\alpha$ -metyldopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin och isoprenalin har inte undersökts. Förskrivaren bör vara observant på biverkningar som orsakas av en förmodad ökning av plasmanivåerna av dessa läkemedel i kombination med Tasmar.

Effekten av tolkapon på andra läkemedels metabolism: På grund av affiniteten till *CYP2C9 in vitro*, kan tolkapon interagera med läkemedel vars clearance är beroende av denna metaboliseringsväg t ex tolbutamid och warfarin. I en interaktionsstudie ändrade tolkapon inte farmakokinetiken hos tolbutamid. Kliniskt relevanta interaktioner där *CYP2C9* är involverat synes därför osannolik.

Eftersom den kliniska informationen är begränsad avseende kombinationen mellan warfarin och tolkapon, bör koagulationsparametrarna följas vid samtidig behandling med dessa läkemedel.

Läkemedel som ökar mängden katekolaminer: Eftersom tolkapon interagerar med metabolismen av katekolaminer, är en interaktion med andra läkemedel som påverkar katekolaminnivåer teoretiskt möjlig.

När Tasmar gavs tillsammans med levodopa/karbidopa och desipramin, förekom ingen signifikant förändring av blodtrycket, pulsfrekvensen eller plasmakoncentrationen av desipramin. Totalt sett ökade frekvensen biverkningar något. Dessa biverkningar var förutsägbara baserat på den kända biverkningsprofilen hos vardera av dessa tre läkemedel separat. Försiktighet bör därför iakttagas när potenta noradrenalinåterupptagshämmare såsom desipramin, maprotilin eller venlafaxin administreras till Parkinson-patienter som behandlas med Tasmar och levodopapreparat.

I kliniska prövningar har patienter som fått Tasmar/levodopapreparat rapporterat en liknande biverkningsprofil oberoende av om dessa administrerats tillsammans med selegilin (en MAO-B hämmare) eller inte.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användningen av tolkapon hos gravida kvinnor. Därför bör Tasmar endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna med behandlingen överväger de potentiella riskerna för fostret.

### Amning

I djurstudier utsöndrades tolkapon i modersmjölk.

Säkerheten av tolkapon hos spädbarn är okänd, och kvinnor bör därför inte amma under behandling med Tasmar.

### Fertilitet

Embryonal-fosterutvecklingstoxicitet hos råttor och kaniner har observerats efter administrering av tolkapon (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Kliniska studier har inte givit några belegg för att Tasmar negativt påverkar patientens förmåga att köra eller att använda maskiner. Patienten bör ändå upplysas om att förmågan att köra bil och hantera maskiner kan vara nedsatt på grund av de symtom som Parkinsons sjukdom ger.

Tasmar, som är en COMT-hämmare, är känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. Patienter som behandlas med levodopa och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker ska informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter, då sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. vid hantering av maskiner), till dess att attackerna eller somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste observerade biverkningarna förknippade med användning av Tasmar, vilka förekommer mer frekvent än hos placebobehandlade patienter, listas i nedanstående tabell. Tasmar, som är en COMT-hämmare, är dock känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. De vanligast förekommande av dessa är ökad dyskinesi, illamående, kräkningar, buksmärta, synkope, ortostatiska besvär, förstoppning, sömnstörningar, sömnhet, hallucinationer.

Den enda biverkan som vanligtvis medfört utsättande av Tasmar i kliniska prövningar var diarré (se avsnitt 4.4).

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Erfarenhet av Tasmar från parallella, placebokontrollerade, randomiserade studier på patienter med Parkinsons sjukdom redovisas i följande tabell, vilken listar biverkningar med ett potentiellt samband med Tasmar.

En sammanfattning av potentiella Tasmar-relaterade biverkningar, med grovt räknade incidensnivåer, från placebokontrollerade prövningar i fas III:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion i övre luftvägarna
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Sömnstörningar
		Starkt ökat drömmande
		Somnolens
		Förvirring
		Hallucination
	Sällsynta	Impulskontrollstörning* (Ökad libido,

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		hypersexualitet, patologiskt spelberoende, tvångsmässiga utgifter eller köp, hetsätning och tvångsmässigt ätande (se avsnitt 4.4))
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dyskinesi
		Dystoni
		Huvudvärk
		Yrsel
		Somnolens
		Ortostatism
	Sällsynta	Maligt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4)
	Vanliga	Hypokinesi
		Synkope
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
		Diarré
	Vanliga	Kräkningar
		Förstoppning
		Muntorrhet
		Buksmärta
		Dyspepsi
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ökad transpiration
Njurar och urinvägar	Vanliga	Missfärgad urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Bröstsmärta
		Influensa liknande sjukdom
Lever- och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatocellulär skada, i sällsynta fall med dödlig utgång* (se avsnitt 4.4)
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT)

\*: Biverkningar för vilka ingen frekvens kan beräknas från kliniska studier (dvs. där en viss biverkning inte har observerats i kliniska prövningar, men rapporterats efter lansering) är markerade med en asterisk (\*), och frekvensen har beräknats i enlighet med EU-riktlinjer.

#### Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas

Förhöjda ALAT-nivåer till mer än tre gånger över den övre normalgränsen förekom hos 1% av de patienter som fick 100 mg Tasmar tre gånger dagligen, och hos 3% av de patienter som fick 200 mg tre gånger dagligen. Förhöjda nivåer var ungefär dubbelt så vanligt hos kvinnor. Denna ökning uppträdde vanligtvis inom 6 till 12 veckor efter påbörjad behandling och var inte förknippad med några kliniska statusfynd eller symtom. Hos ungefär hälften av dessa patienter återgick transaminasvärdena spontant till de ursprungliga nivåerna under fortsatt behandling med Tasmar. Hos de övriga patienterna återgick transaminasvärdena till ursprungsnivåerna efter avslutad behandling.

#### Hepatocellulär skada

Sällsynta fall av svår hepatocellulär skada som lett till dödsfall har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

#### Malignt neuroleptikasyndrom

Enstaka patientfall med symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter minskning eller avbrytande av Tasmarbehandling och efter introduktion av Tasmar, när detta åtföljdes av en signifikant dosreduktion av andra samtidigt administrerade dopaminerga läkemedel. Rabdomyolys, sekundärt till NMS eller svår dyskinesi, har även observerats.

Missfärgning av urinen: Tolkapon och dess metaboliter är gula och kan förorsaka en ofarlig intensifiering av färgen på patientens urin.

Impulskontrollstörning: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässiga utgifter eller köp, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopamin agonister och/eller andra dopaminerga behandlingar såsom Tasmar i samband med levodopa behandling (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Isolerade fall av antingen oavsiktliga eller avsiktliga överdoseringar med tolkapontabletter har rapporterats. De kliniska omständigheterna kring dessa fall är dock så olikartade att ingen generell slutsats kan dras från dem.

Den högsta dosen av tolkapon som administrerats till människa är 800 mg tre gånger dagligen, både med och utan samtidig administrering av levodopa, vilket skedde under en veckas prövning utförd på äldre, friska försökspersoner. Vid denna dos var den maximala tolkaponkoncentrationen i plasma ca 30 µg/ml (jämfört med 3 µg/ml och 6 µg/ml vid 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen av tolkapon). Illamående, kräkningar och yrsel observerades, framför allt i kombination med levodopa.

Tillvägagångssätt vid överdosering: Sjukhusvård rekommenderas. Allmänt understödande behandling är indicerad. Baserat på de fysikalisk-kemiska egenskaperna hos substansen, är det osannolikt att hemodialys skulle förbättra tillståndet.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, övriga dopaminerga medel,  
ATC-kod: N04BX01

#### Verkningsmekanism

Tolkapon är en oralt aktiv, selektiv och reversibel katekol-O-metyltransferas (COMT) hämmare. Samtidig administrering av levodopa och en aromatisk aminosyra dekarboxylashämmare (AADC-I) leder till en mer stabil levodopanivå i plasma genom en minskning av levodopas metabolism till 3-metoxy-4-hydroxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Höga plasmanivåer av 3-OMD har förknippats med ett begränsat kliniskt svar på levodopabehandlingen hos Parkinson-patienter. Tolkapon reducerar markant bildningen av 3-OMD.

### Farmakodynamisk effekt

Studier på friska försökspersoner har visat att tolkapon reversibelt hämmar erythrocyt COMT-aktiviteten efter oral administrering. Hämmningen är nära relaterad till tolkavons plasmakoncentration. En tolkapon dos på 200 mg ger en maximal hämning av i genomsnitt mer än 80% av erythrocyt COMT-aktiviteten. Vid dosering med Tasmar 200 mg tre gånger dagligen är hämmningen av erythrocyt COMT som lägst 30-45%, utan någon toleransutveckling.

En tillfällig förhöjning av erythrocyt COMT-aktiviteten, vilken översteg värdet före behandlingen, har observerats efter utsättande av tolkapon. I en studie på Parkinson-patienter bekräftades att efter avslutad behandling förekom ingen signifikant förändring av levodopas farmakokinetik eller av patientens kliniska svar på levodopa jämfört med utgångsläget.

När Tasmar administreras tillsammans med levodopa fördubblas approximativt den relativa biotillgängligheten (AUC) av levodopa. Detta beror på en minskning i clearance av L-dopa vilken orsakar en förlängning av den terminala eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) hos levodopa. I huvudsak var den genomsnittliga maximala levodopakoncentrationen ( $C_{max}$ ) i plasma och tiden fram till maximum ( $t_{max}$ ) opåverkade. Effekten inträder efter första dosen. Studier på friska försökspersoner och Parkinson-patienter har bekräftat att maximal effekt inträder efter 100-200 mg tolkapon. Nivåerna av 3-OMD i plasma var dosberoende och minskade markant när tolkapon gavs tillsammans med levodopa/AADC-I (aromatisk aminosyra dekarboxylshämmare) (benserazid eller karbidopa).

Tolkavons effekt på levodopas farmakokinetik är densamma för alla levodopa/benserazid och levodopa/karbidopapreparat. Detta innebär att den är oberoende av levodopados, förhållandet levodopa/dekarboxylshämmare (AADC-I) (benserazid eller karbidopa) och användningen av depåberedningar.

### Klinisk Effekt och Säkerhet

Dubbel-blinda, placebokontrollerade kliniska prövningar har visat en signifikant minskning av OFF-tiden med ca 20-30% och en liknande ökning av ON-tiden, följt av minskad svårighetsgrad av symtomen hos fluktuerande patienter som får Tasmar. Prövarnas helhetsbedömning av effekten visade också på en signifikant förbättring.

En dubbel-blind prövning jämförde Tasmar med entakapon hos patienter med Parkinsons sjukdom vilka hade åtminstone tre timmars OFF-tid per dag på en optimerad levodopa-behandling. Det primära utfallet bestod av andelen patienter med en ökning av ON-tiden på 1 eller fler timmar (se Tabell 1).

**Tabell 1. Primärt och sekundärt utfall av dubbel-blind prövning.**

	Entakapon n=75	Tolkapon n=75	p-värde	95% CI
<b>Primärt utfall</b>				
Antal (andel) med $\geq 1$ timmes respons av ON-tid	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Sekundärt utfall</b>				
Antal (andel) med måttlig eller markant förbättring	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Antal (andel) förbättrade avseende både primärt och sekundärt utfall	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Inom det terapeutiska intervallet är farmakokinetiken för tolkapon linjär och oberoende av samtidig administrering av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa).

Absorption: Tolkapon absorberas snabbt med ett  $t_{max}$  på ca 2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten vid oral administrering är ca 65%. Tolkapon ackumuleras inte vid dosering 100 eller 200 mg tre gånger dagligen. Vid dessa doser är  $C_{max}$  ca 3  $\mu\text{g/ml}$  respektive 6  $\mu\text{g/ml}$ . Födointag försenar och

minskar absorptionen av tolkapon men den relativa biotillgängligheten av en tolkapondos tagen i samband med måltid är fortfarande 80-90%.

Distribution: Distributionsvolymen ( $V_{ss}$ ) av tolkapon är liten (9 l). Tolkapon distribueras inte i någon större omfattning till vävnader på grund av den höga plasmaproteinbindningen (>99,9%). *In vitro*-studier har visat att tolkapon i huvudsak binds till serumalbumin.

Metabolism/eliminering: Tolkapon metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring och endast en liten mängd (0,5% av dosen) utsöndras oförändrad i urinen. Huvudsaklig metaboliseringsväg för tolkapon är konjugering till inaktiv glukuronid. Dessutom metyleras föreningen av COMT till 3-O-metyl-tolkapon och metaboliseras av cytokromerna P450 3A4 och P450 2A6 till en primär alkohol (hydroxylering av metylgruppen), som senare även oxideras till karboxylsyra. Reduktion till en förmodad (putativ) amin och påföljande N-acetylering förekommer i mindre omfattning. Efter peroral administrering utsöndras 60% av läkemedlet och dess metaboliter i urinen och 40% i feces.

Tolkapon är ett lågextraktionsläkemedel (extraktionsförhållande = 0,15) med ett måttligt systemiskt clearance på ca 7 l/h. Halveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) för tolkapon är ca 2 timmar.

Nedsatt leverfunktion: Tasmor är kontraindicerat för patienter med leversjukdom eller förhöjda leverenzymmer p.g.a. risken för leverskada som observerats under användning. En prövning utförd på patienter med nedsatt leverfunktion har visat att måttlig icke-cirrotisk leversjukdom inte påverkar farmakokinetiken hos tolkapon. Däremot minskade clearance av obundet tolkapon med nästan 50% hos patienter med måttlig cirrotisk leversjukdom. Denna minskning kan fördubbla den genomsnittliga koncentrationen av obundet läkemedel.

Nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken hos tolkapon har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Relationen mellan njurfunktionen och farmakokinetiken hos tolkapon har dock undersökts med hjälp av populationsfarmakokinetik under kliniska prövningar. Uppgifter från mer än 400 patienter har visat att trots en stor variation i kreatininclearancevärden (30-130 ml/min) påverkades inte farmakokinetiken hos tolkapon av njurfunktionen. Förklaringen till detta kan vara att endast en obetydlig mängd av oförändrat tolkapon utsöndras i urinen och huvudmetaboliten, tolkapon-glukuroniden, utsöndras både i urin och via gallan (feces).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet, mutagenes: I en 24 månaders karcinogenicitetsstudie fick 3% och 5% av råttorna i mellan- respektive högdosgrupperna njurepitelcellstumörer (adenom eller karcinom). Inga tecken på njurtoxicitet sågs dock i lågdosgruppen. En ökad incidens av livmoderadenokarcinom återfanns i högdosgruppen i karcinogenicitetsstudien på råttor. Inga liknande fynd på njure sågs i karcinogenicitetsstudierna på mus eller hund.

Mutagenes: En komplett serie av mutagenicitetsstudier visade att Tolkapon inte är genotoxiskt.

Reproduktionstoxicitet: När endast tolkapon gavs, visade det sig varken vara teratogent eller ha några relevanta effekter på fertiliteten.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:  
Kalciumvätefosfat

Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K30  
Natriumstärkelseglykolat  
Laktos  
Talk  
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hydroxipropylmetylcellulosa  
Talk  
Gul järnoxid  
Etylcellulosa  
Titandioxid  
Triacetin  
Natriumlaurilsulfat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tasmar finns i PVD/PE/PVDC blister (förpackningsstorlekar 30 och 60 filmdragerade tabletter) och i ambrafärgade glasburkar utan torkmedel (förpackningsstorlek 100 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna

Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/044/004-6

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**



Datum för första godkännandet: 27 augusti 1997  
Förnyat godkännande: 31 augusti 2004  
Datum för senast förnyat godkännande: 21 jul 2014

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

• **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**Yttre kartong och etikett till glasburk, 30, 60, 100, 200 filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Tasmar 100 mg filmdragerade tabletter  
Tolkapon

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tolkapon

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos  
Se bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
200 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning. Oral användning  
Tabletterna ska sväljas hela. Får ej delas eller krossas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tasmar 100 mg (gäller endast den yttre förpackningen)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre kartong för blisterförpackningar [30 och 60 filmdragerade tabletter]

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tasmar 100 mg filmdragerade tabletter  
Tolkapon

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tolkapon

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning. Oral användning  
Tabletterna ska sväljas hela. Får ej delas eller krossas.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

### 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

### 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Meda AB  
Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna



Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/044/001 30 tabletter

EU/1/97/044/002 60 tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tasmar 100 mg (gäller endast den yttre förpackningen)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tasmar 100 mg filmdragerade tabletter  
Tolkapon

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Meda AB.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Yttre kartong och etikett till glasburk, 100 filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Tasmar 200 mg filmdragerade tabletter  
Tolkapon

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg tolkapon

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos  
Se bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning. Oral användning  
Tabletterna ska sväljas hela. Får ej delas eller krossas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Meda AB

Pipers väg 2A  
S-170 09 Solna  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/044/006 100 tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tasmar 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNER FÖRPACKNINGEN**

**Yttre kartong och blisterförpackning, 30 och 60 filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tasmar 200 mg filmdragerade tabletter  
Tolkapon

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg tolkapon  
Tolkapon 200 mg

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos  
Se bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning. Oral användning  
Tabletterna ska sväljas hela. Får ej delas eller krossas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Meda AB  
Pipers väg 2A

S-170 09 Solna  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tasmar 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tasmar 200 mg filmdragerade tabletter  
Tolkapon

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Meda AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

Tasmar 100 mg filmdragerade tabletter  
Tolkapon

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tasmar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tasmar
3. Hur du tar Tasmar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tasmar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Tasmar är och vad det används för**

Vid behandling av Parkinsons sjukdom används Tasmar tillsammans med läkemedlet levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa).

Tasmar används när alla andra alternativa mediciner inte kan stabilisera din Parkinsons sjukdom.

Du tar redan levodopa för att behandla din Parkinsons sjukdom.

Ett naturligt protein (enzym) som förekommer i din kropp, Katekol-O-metyltransferas (COMT), bryter ned levodopa. Tasmar blockerar det här enzymet och fördröjer därmed nedbrytningen av levodopa.

Detta innebär att du kan komma att uppleva en förbättring av dina symtom av Parkinsons sjukdom när Tasmar tas tillsammans med levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa).

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Tasmar**

##### **Ta inte Tasmar:**

- om du har leversjukdom eller förhöjda leverenzzymer
- om du har svåra ofrivilliga rörelser (dyskinesi)
- om du tidigare har haft svåra symtom på muskelstelhet, feber eller mental förvirring (neuroleptiskt malignt syndrom, NMS) och/eller om du har skador på skelettmuskelvävnad (icke-traumatisk rabdomyolys) eller feber (hypertermi).
- om du är överkänslig (allergisk) mot den aktiva substansen tolkapon eller mot något av övriga innehållsämnen i Tasmar
- om du har en särskild typ av tumör i binjuremärgen (feokromocytom)
- om du tar ett speciellt läkemedel för att behandla depression och ångest som kallas icke selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Tasmar.

Du ska inte påbörja din behandling med Tasmar innan din läkare

- har beskrivit riskerna med behandlingen med Tasmar,
- har beskrivit de åtgärder som är nödvändiga att vidta för att minimera dessa risker,
- har svarat på alla frågor som du har.

- om du är gravid eller har för avsikt att bli gravid. Din läkare kommer att diskutera riskerna och fördelarna med att ta Tasmar under graviditet. Effekterna av Tasmar har inte studerats hos spädbarn. Du bör inte amma ditt barn under behandling med Tasmar.

Tala om för läkaren om du, din familj eller vårdpersonal märker att du utvecklar drifter eller begär så att du beter dig på ett sätt som är ovanligt för dig eller att du inte kan motstå impulser, drifter eller frestelsen att utföra vissa aktiviteter som kan skada dig eller andra. Dessa beteenden kallas impuls kontrollstörningar och kan inkludera spelberoende, överdrivet ätande eller spenderande, en onormalt hög sexualdrift eller upptagenhet av ökade sexuella tankar eller känslor. Din läkare kan behöva se över dina behandlingar.

Du ska bara behandlas med Tasmar om din Parkinsonsjukdom inte kan kontrolleras ordentligt med andra behandlingsmetoder.

Dessutom kommer din läkare att avbryta behandlingen med Tasmar om du inte efter tre veckor får en förbättring som är tillräcklig för att motivera riskerna med att fortsätta behandlingen.

### **Leverskada:**

Tasmar kan i sällsynta fall orsaka potentiellt dödliga leverskador. Leverskada har i de flesta fall förekommit efter 1 månad och före 6 månader. Det bör också noteras att kvinnliga patienter kan ha en högre risk för leverskada. Därför ska följande förebyggande åtgärder beaktas:

Innan behandlingen påbörjas:

För att minska risken för leverskada ska du inte använda Tasmar om

- du har en leversjukdom
- blodprover tagna före behandlingens start visar leverpåverkan (prover på alanin-aminotransferas (ALAT) och aspartat-aminotransferas (ASAT)).

Under behandlingen:

Bloodprover kommer att tas med följande mellanrum under behandlingen:

- varannan vecka under de första tolv månadernas behandling
- var fjärde vecka under de därpå följande sex månadernas behandling
- därefter var åttonde vecka vid fortsatt behandling.

Behandlingen kommer att avbrytas om proverna blir onormala.

Behandlingen med Tasmar kan ibland ge störningar på leverfunktionen. Därför bör du omedelbart kontakta din läkare om du upplever symtom såsom illamående, kräkningar, ont i magen (speciellt vid det övre högra området ovanför levern), aptitlöshet, svaghet, feber, mörkfärgning av urinen eller gulsot (gul hud eller gula ögon) eller om du lättare blir trött.

Om du redan har behandlats med Tasmar och fått en akut leverskada under behandlingen ska du inte börja med Tasmar igen.

### **NMS (neuroleptiskt malignt syndrom):**

Symtom på neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) kan uppstå under behandling med Tasmar.

NMS består av några eller samtliga av följande symtom:

- svår muskelstelhet, ryckningar i muskler, armar och ben, samt ömhet i musklerna. Muskelskador kan ibland orsaka mörkfärgad urin
- andra viktiga symtom är hög feber och mental förvirring.

Om du avbryter eller avslutar behandlingen med Tasmar eller andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom abrupt, kan du i sällsynta fall uppleva svåra symtom i form av muskelstelhet, feber eller mental förvirring. Om detta inträffar ska du kontakta din läkare.

Följande förebyggande åtgärder måste beaktas.

Innan behandlingen påbörjas:

För att reducera risken för NMS ska du inte använda Tasmar om din läkare säger att du har svåra ofrivilliga rörelser (dyskinesi) eller en tidigare sjukdom som kan ha varit NMS.

Informera din läkare om alla receptbelagda och receptfria läkemedel som du tar, eftersom risken för NMS kan öka om du tar vissa läkemedel.

Under behandlingen:

Om du får symtom som beskrivs ovan och som du tror kan vara NMS bör du omedelbart informera din läkare om dessa symtom.

Avbryt inte behandlingen med Tasmar eller någon annan Parkinsonmedicin utan att informera din läkare, eftersom det kan öka risken för NMS.

#### **Informera även din läkare:**

- om du har någon annan sjukdom än Parkinsons sjukdom
- om du är allergisk mot andra läkemedel, födoämnen eller färgämnen
- om du snart efter påbörjad behandling och under din behandling med Tasmar får symtom som kan vara orsakade av levodopa, såsom ofrivilliga rörelser (dyskinesi) och illamående.

Kontakta din läkare om du inte mår bra eftersom du kan behöva ta mindre levodopa.

#### **Barn och ungdomar**

Tasmar rekommenderas inte för användning till barn under 18 år på grund av otillräckliga data gällande säkerhet och effekt. Det finns ingen relevant indikation för användning till barn och ungdomar.

#### **Andra läkemedel och Tasmar**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturmedel.

Informera din läkare om alla andra läkemedel som du tar, speciellt:

- läkemedel mot depression
- alfa-metyldopa (används vid högt blodtryck)
- apomorfin (används vid Parkinsons sjukdom)
- dobutamin (används vid behandling av hjärtsvikt)
- adrenalin (används vid hjärtattacker) och isoprenalin (används vid hjärtattacker)
- antikoagulantia av typen warfarin (som förhindrar blodproppar). I detta fall kan din läkare ta regelbundna blodprover för att kontrollera hur lätt ditt blod koagulerar.

Om du blir inlagd på sjukhus eller om du får ett nytt läkemedel utskrivet måste du berätta för din läkare att du tar Tasmar.

#### **Tasmar med mat och dryck och alkohol**

Tasmar kan tas med eller utan mat.

Tasmar ska tas med ett glas vatten.

#### **Graviditet och amning och fertilitet**

Du måste berätta för din läkare om du är gravid eller har för avsikt att bli gravid. Din läkare kommer att berätta om fördelarna och riskerna med att ta Tasmar under graviditet.

Effekten av Tasmar har inte undersökts på spädbarn. Du bör inte amma ditt barn under behandling med Tasmar.

#### **Körförmåga och användning av maskiner:**

Eftersom din förmåga att köra bil eller handskas med maskiner kan påverkas av Parkinsons sjukdom bör du rådgöra med din läkare.

Tasmar påverkar dina symtom vid Parkinsons sjukdom.

Tasmar använt tillsammans med dina andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom kan orsaka överdriven dåsigheit (sömnighet) och episoder av plötslig insomning (du kan plötsligt somna). Du måste därför avhålla dig från att köra bil eller använda maskiner tills sådana återkommande episoder och överdriven dåsigheit har upphört.

### **Tasmar innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkare innan du tar denna medicin.

### **3. Hur du tar Tasmar**

Ta alltid Tasmar enligt läkarens anvisningar. Du bör kontrollera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Dosering och administreringsfrekvens

Din läkare ska alltid börja din behandling med standarddosen 1 tablett (100 mg) tre gånger dagligen. Om ingen förbättring ses inom 3 veckor efter start av behandlingen, ska behandling med Tasmar avslutas.

För att öka effekten ska din läkare bara öka dosen till 2 tabletter tre gånger dagligen (200 mg tre gånger dagligen) om förbättringen av dina symtom på Parkinsons sjukdom överväger den förväntade ökningen av biverkningar. Biverkningarna vid den högre dosen kan ofta vara allvarliga och påverka din lever. Om du inte blir bättre på den högre dosen efter totalt 3 veckors behandling ska din läkare avbryta din behandling med Tasmar.

När du börjar ta Tasmar och under behandling med Tasmar, kan din levodopados behöva förändras. Din läkare ger dig råd om detta.

#### **Hur du tar läkemedlet:**

Svälj Tasmar med ett glas vatten.

Dela eller krossa inte tabletterna.

Du ska ta den första tabletten Tasmar på morgonen med ditt andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom 'levodopa'.

Du ska ta följande doser av Tasmar 6 och 12 timmar senare.

<b>Tidpunkt</b>	<b>Dos</b>	<b>Anm</b>
Morgon	1 filmdragerad tablett Tasmar	Tillsammans med den första dagliga dosen 'levodopa'
Under dagen	1 filmdragerad tablett Tasmar	
Kväll	1 filmdragerad tablett Tasmar	

#### **Om du har tagit för stor mängd av Tasmar**

Kontakta läkare, apotek eller sjukhus omedelbart eftersom du kan behöva akut medicinsk vård. Om någon annan person av misstag tar din medicin, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus eftersom den personen kan behöva akut medicinsk vård.

Symtom på överdosering kan visa sig i form av illamående, kräkningar, yrsel och andningssvårigheter.

#### **Om du har glömt att ta Tasmar**

Ta den så fort du kommer ihåg och fortsätt sedan att ta den på de vanliga tidpunkterna. Om du inom kort ska ta nästa dos, ska du dock inte kompensera för glömd dos. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för glömda enstaka doser. Om du har glömt att ta flera doser efter varandra, informera din läkare och följ de råd som ges till dig.

### Om du slutar att ta Tasmar

Minska eller avsluta inte behandlingen om inte din läkare sagt att du ska göra det. Följ alltid din läkares instruktioner om hur länge din behandling med Tasmar ska pågå.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen av eventuella biverkningar anges med nedanstående konvention:

Mycket vanliga:	kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer
Vanliga:	kan förekomma upp till 1 av 10 personer
Mindre vanliga	kan förekomma upp till 1 av 100 personer
Sällsynta:	kan förekomma upp till 1 av 1 000 personer
Mycket sällsynta:	kan förekomma upp till 1 av 10 000 personer
Ej kända:	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### Tala snarast om för din läkare eller apotekspersonal:

- om du **inte mår bra** när du tar Tasmar.
- om du får symtom såsom **illamående, kräkningar, buksmärta, minskad aptit, svaghet, feber, mörkfärgning av urinen eller gulsot** eftersom störningar av leverns funktion, ibland allvarlig hepatit, har observerats i ovanliga fall
- om du noterar **mörkfärgning av urinen** eftersom detta kan vara ett tecken på muskel- eller leverskada. All annan gul missfärgning av urinen är ofta ofarlig
- om du får **ihållande eller kraftig diarré**.

Strax efter att du påbörjat behandling med Tasmar eller under behandling med Tasmar, kan du få symtom orsakade av levodopa, t.ex. ofrivilliga rörelser eller illamående. Om du känner dig dålig ska du därför kontakta läkare eftersom levodopadosen kan behöva förändras.

#### Andra eventuella biverkningar:

##### Mycket vanliga:

- ofrivilliga rörelser (dyskinesi)
- illamående, nedsatt aptit, diarré
- huvudvärk, yrsel
- sömnbesvär, sömnighet
- ostadighetskänsla när du står, svimning (blodtrycksfall)
- mental förvirring och hallucinationer
- rörelsestörningar med ofrivilliga muskelspasmer eller felställningar (dystoni)
- starkt ökat drömmande

##### Vanliga:

- bröstsmärta
- förstoppning, känslig mage, magont, kräkningar, muntorrhet
- svimning
- ökad svettning
- influensaliknande symtom
- minskade frivilliga och ofrivilliga rörelser (hypokinesi)
- övre luftvägsinfektion
- ökning av vissa levervärden

- missfärgning av urinen

### **Mycket sällsynta:**

- leverskada, i sällsynta fall med dödlig utgång

### **Mindre vanliga:**

- allvarliga symptom på muskelstelhet, feber eller mental förvirring (neuroleptiskt malignt syndrom) om behandlingen mot Parkinson plötsligt minskas eller avslutas
- impuls kontrollstörning (oförmåga att motstå impuls att utföra aktiviteter som kan vara skadliga).

Detta kan omfatta:

- Stark impuls till överdrivet spelande trots allvarliga konsekvenser för dig eller din familj.
- Förändrat eller ökad sexuellt intresse och beteende av betydande bekymmer för dig eller andra, till exempel en ökad sexlust.
- Okontrollerbar shopping eller spenderande.
- Hetsätning (att äta stora mängder mat på kort tid) eller tvångsmässigt ätande (äter mer mat än vanligt och mer än vad som behövs för att tillfredsställa din hunger)

**Tala om för din läkare om du upplever något av dessa beteenden, läkaren kommer att diskutera sätt att hantera eller minska dessa symptom.**

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V\\*](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Tasmar ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte Tasmar om du ser att tablettorna är skadade.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Det aktiva innehållsämnet är tolkapon (100 mg i varje filmdragerad tablett)
- Övriga innehållsämnen är:  
Tablettkärnan: kalciumvätefosfat, mikrokristallin cellulosa, povidon K30, natriumstärkelseglykolat, laktos, talk, magnesiumstearat.  
Filmdrageringen: hydroxipropylmetylcellulosa, talk, gul järnoxid, etylcellulosa, titandioxid, triacetin, natriumlaurilsulfat.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tasmar är en svagt ljusgul, oval filmdragerad tablett. ”TASMAR” och ”100” är märkt på den ena sidan. Tasmar tillhandahålls som filmdragerade tabletter innehållande 100 mg tolkapon. Tasmar finns tillgängligt som blisterförpackningar i förpackningsstorlekar om 30 och 60 tabletter och som glasburkar i en förpackningsstorlek om 30, 60, 100 och 200 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

### Tillverkare:

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

### 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

### Lietuva

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

### България

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

### 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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Parda tn 4  
10151 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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. Postepu 21 B  
02-676 Warszawa  
Tel: +48 22 5466400

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

Meda Oy  
Vaisialantie 4/ Vaisialavägen 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

**Denna bipacksedel ändrades senast:**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

Tasmar 200 mg filmdragerade tabletter  
Tolkapon

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tasmar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tasmar
3. Hur du tar Tasmar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tasmar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Tasmar är och vad det används för**

Vid behandling av Parkinsons sjukdom används Tasmar tillsammans med läkemedlet levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa).

Tasmar används när alla andra alternativa mediciner inte kan stabilisera din Parkinsons sjukdom.

Du tar redan levodopa för att behandla din Parkinsons sjukdom.

Ett naturligt protein (enzym) som förekommer i din kropp, Katekol-O-metyltransferas (COMT), bryter ned levodopa. Tasmar blockerar det här enzymet och fördröjer därmed nedbrytningen av levodopa.

Detta innebär att du kan komma att uppleva en förbättring av dina symtom av Parkinsons sjukdom när Tasmar tas tillsammans med levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa).

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Tasmar**

##### **Ta inte Tasmar:**

- om du har leversjukdom eller förhöjda leverenzzymer
- om du har svåra ofrivilliga rörelser (dyskinesi)
- om du tidigare har haft svåra symtom på muskelstelhet, feber eller mental förvirring (neuroleptiskt malignt syndrom, NMS) och/eller om du har skador på skelettmuskelvävnad (icke-traumatisk rabdomyolys) eller feber (hypertermi)
- om du är överkänslig (allergisk) mot den aktiva substansen tolkapon eller mot något av övriga innehållsämnen i Tasmar
- om du har en särskild typ av tumör i binjuremärgen (feokromocytom)
- om du tar ett speciellt läkemedel för att behandla depression och ångest som kallas icke selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Tasmar.

Du ska inte påbörja din behandling med Tasmar innan din läkare

- har beskrivit riskerna med behandlingen med Tasmar,
- har beskrivit de åtgärder som är nödvändiga att vidta för att minimera dessa risker,
- har svarat på alla frågor som du har.

- om du är gravid eller har för avsikt att bli gravid. Din läkare kommer att diskutera riskerna och fördelarna med att ta Tasmar under graviditet. Effekterna av Tasmar har inte studerats hos spädbarn. Du bör inte amma ditt barn under behandling med Tasmar.

Tala om för läkaren om du, din familj eller vårdpersonal märker att du utvecklar drifter eller begär så att du beter dig på ett sätt som är ovanligt för dig eller att du inte kan motstå impulser, drifter eller frestelsen att utföra vissa aktiviteter som kan skada dig eller andra. Dessa beteenden kallas impuls kontrollstörningar och kan inkludera spelberoende, överdrivet ätande eller spenderande, en onormalt hög sexualdrift eller upptagenhet av ökade sexuella tankar eller känslor. Din läkare kan behöva se över dina behandlingar.

Du ska bara behandlas med Tasmar om din Parkinsonsjukdom inte kan kontrolleras ordentligt med andra behandlingsmetoder.

Dessutom kommer din läkare att avbryta behandlingen med Tasmar om du inte efter tre veckor får en förbättring som är tillräcklig för att motivera riskerna med att fortsätta behandlingen.

### **Leverskada:**

Tasmar kan i sällsynta fall orsaka potentiellt dödliga leverskador. Leverskada har i de flesta fall förekommit efter 1 månad och före 6 månader. Det bör också noteras att kvinnliga patienter kan ha en högre risk för leverskada. Därför ska följande förebyggande åtgärder beaktas:

Innan behandlingen påbörjas:

För att minska risken för leverskada ska du inte använda Tasmar om

- du har en leversjukdom
- blodprover tagna före behandlingens start visar leverpåverkan (prover på alanin-aminotransferas (ALAT) och aspartat-aminotransferas (ASAT)).

Under behandlingen:

Blodprover kommer att tas med följande mellanrum under behandlingen:

- varannan vecka under de första tolv månadernas behandling
- var fjärde vecka under de därpå följande sex månadernas behandling
- därefter var åttonde vecka vid fortsatt behandling.

Behandlingen kommer att avbrytas om proverna blir onormala.

Behandlingen med Tasmar kan ibland ge störningar på leverfunktionen. Därför bör du omedelbart kontakta din läkare om du upplever symtom såsom illamående, kräkningar, ont i magen (speciellt vid det övre högra området ovanför levern), aptitlöshet, svaghet, feber, mörkfärgning av urinen eller gulsot (gul hud eller gula ögon) eller om du lättare blir trött.

Om du redan har behandlats med Tasmar och fått en akut leverskada under behandlingen ska du inte börja med Tasmar igen.

### **NMS (neuroleptiskt malignt syndrom):**

Symtom på neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) kan uppstå under behandling med Tasmar.

NMS består av några eller samtliga av följande symtom:

- svår muskelstelhet, ryckningar i muskler, armar och ben, samt ömhet i musklerna. Muskelskador kan ibland orsaka mörkfärgad urin.
- andra viktiga symtom är hög feber och mental förvirring.

Om du avbryter eller avslutar behandlingen med Tasmar eller andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom abrupt, kan du i sällsynta fall uppleva svåra symtom i form av muskelstelhet, feber eller mental förvirring. Om detta inträffar ska du kontakta din läkare.

Följande förebyggande åtgärder måste beaktas.

Innan behandlingen påbörjas:

För att reducera risken för NMS ska du inte använda Tasmar om din läkare säger att du har svåra ofrivilliga rörelser (dyskinesi) eller en tidigare sjukdom som kan ha varit NMS. Informera din läkare om alla receptbelagda och receptfria läkemedel som du tar, eftersom risken för NMS kan öka om du tar vissa läkemedel.

Under behandlingen:

Om du får symtom som beskrivs ovan och som du tror kan vara NMS bör du omedelbart informera din läkare om dessa symtom. Avbryt inte behandlingen med Tasmar eller någon annan Parkinsonmedicin utan att informera din läkare, eftersom det kan öka risken för NMS.

#### **Informera även din läkare:**

- om du har någon annan sjukdom än Parkinsons sjukdom
- om du är allergisk mot andra läkemedel, födoämnen eller färgämnen
- om du snart efter påbörjad behandling och under din behandling med Tasmar får symtom som kan vara orsakade av levodopa, såsom ofrivilliga rörelser (dyskinesi) och illamående.

Kontakta din läkare om du inte mår bra eftersom du kan behöva ta mindre levodopa.

#### **Barn och ungdomar**

Tasmar rekommenderas inte för användning till barn under 18 år på grund av otillräckliga data gällande säkerhet och effekt. Det finns ingen relevant indikation för användning till barn och ungdomar.

#### **Andra läkemedel och Tasmar**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturmedel.

Informera din läkare om alla andra läkemedel som du tar, speciellt:

- läkemedel mot depression
- alfa-metyldopa (används vid högt blodtryck)
- apomorfin (används vid Parkinsons sjukdom)
- dobutamin (används vid behandling av hjärtsvikt)
- adrenalin (används vid hjärtattacker) och isoprenalin (används vid hjärtattacker)
- antikoagulantia av typen warfarin (som förhindrar blodproppar). I detta fall kan din läkare ta regelbundna blodprover för att kontrollera hur lätt ditt blod koagulerar.

Om du blir inlagd på sjukhus eller om du får ett nytt läkemedel utskrivet måste du berätta för din läkare att du tar Tasmar.

#### **Tasmar med mat och dryck och alkohol**

Tasmar kan tas med eller utan mat.

Tasmar ska tas med ett glas vatten.

#### **Graviditet och amning och fertilitet**

Du måste berätta för din läkare om du är gravid eller har för avsikt att bli gravid. Din läkare kommer att berätta om fördelarna och riskerna med att ta Tasmar under graviditet.

Effekten av Tasmar har inte undersökts på spädbarn. Du bör inte amma ditt barn under behandling med Tasmar.

### **Körförmåga och användning av maskiner:**

Eftersom din förmåga att köra bil eller handskas med maskiner kan påverkas av Parkinsons sjukdom bör du rådgöra med din läkare.

Tasmar påverkar dina symtom vid Parkinsons sjukdom.

Tasmar använt tillsammans med dina andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom kan orsaka överdriven dåsigheit (sömnighet) och episoder av plötslig insomning (du kan plötsligt somna). Du måste därför avhålla dig från att köra bil eller använda maskiner tills sådana återkommande episoder och överdriven dåsigheit har upphört.

### **Tasmar innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Tasmar**

Ta alltid Tasmar enligt läkarens anvisningar. Du bör kontrollera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Dosering och administreringsfrekvens

Din läkare ska alltid börja din behandling med standarddosen 1 tablett (100 mg) tre gånger dagligen. Om ingen förbättring ses inom 3 veckor efter start av behandlingen, ska behandling med Tasmar avslutas.

För att öka effekten ska din läkare bara öka dosen till 2 tabletter tre gånger dagligen (200 mg tre gånger dagligen) om förbättringen av dina symtom på Parkinsons sjukdom överväger den förväntade ökningen av biverkningar. Biverkningarna vid den högre dosen kan ofta vara allvarliga och påverka din lever. Om du inte blir bättre på den högre dosen efter totalt 3 veckors behandling ska din läkare avbryta din behandling med Tasmar.

När du börjar ta Tasmar och under behandling med Tasmar, kan din levodopados behöva förändras. Din läkare ger dig råd om detta.

### **Hur du tar läkemedlet:**

Svälj Tasmar med ett glas vatten.

Dela eller krossa inte tabletterna.

Du ska ta den första tabletten Tasmar på morgonen med ditt andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom 'levodopa'.

Du ska ta följande doser av Tasmar 6 och 12 timmar senare.

<b>Tidpunkt</b>	<b>Dos</b>	<b>Anm</b>
Morgon	1 filmdragerad tablett Tasmar	Tillsammans med den första dagliga dosen 'levodopa'
Under dagen	1 filmdragerad tablett Tasmar	
Kväll	1 filmdragerad tablett Tasmar	

### **Om du har tagit för stor mängd av Tasmar**

Kontakta läkare, apotek eller sjukhus omedelbart eftersom du kan behöva akut medicinsk vård. Om någon annan person av misstag tar din medicin, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus eftersom den personen kan behöva akut medicinsk vård.

Symtom på överdosering kan visa sig i form av illamående, kräkningar, yrsel och andningssvårigheter.

### Om du har glömt att ta Tasmar:

Ta den så fort du kommer ihåg och fortsätt sedan att ta den på de vanliga tidpunkterna. Om du inom kort ska ta nästa dos, ska du dock inte kompensera för glömd dos. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för glömda enstaka doser. Om du har glömt att ta flera doser efter varandra, informera din läkare och följ de råd som ges till dig.

### Om du slutar att ta Tasmar

Minska eller avsluta inte behandlingen om inte din läkare sagt att du ska göra det. Följ alltid din läkares instruktioner om hur länge din behandling med Tasmar ska pågå.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen av eventuella biverkningar anges med nedanstående konvention:

Mycket vanliga:	kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer
Vanliga:	kan förekomma upp till 1 av 10 personer
Mindre vanliga	kan förekomma upp till 1 av 100 personer
Sällsynta:	kan förekomma upp till 1 av 1 000 personer
Mycket sällsynta:	kan förekomma upp till 1 av 10 000 personer
Ej kända:	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

### Tala snarast om för din läkare eller apotekspersonal:

- om du **inte mår bra** när du tar Tasmar.
- om du får symtom såsom **illamående, kräkningar, buksmärta, minskad aptit, svaghet, feber, mörkfärgning av urinen eller gulsot** eftersom störningar av leverns funktion, ibland allvarlig hepatit, har observerats i ovanliga fall
- om du noterar **mörkfärgning av urinen** eftersom detta kan vara ett tecken på muskel- eller leverskada. All annan gul missfärgning av urinen är ofta ofarlig
- om du får **ihållande eller kraftig diarré**.

Strax efter att du påbörjat behandling med Tasmar eller under behandling med Tasmar, kan du ha symtom orsakade av levodopa, t.ex. ofrivilliga rörelser eller illamående. Om du känner dig dålig ska du kontakta läkare eftersom levodopadosen kan behöva förändras.

### Andra eventuella biverkningar:

#### Mycket vanliga:

- ofrivilliga rörelser (dyskinesi)
- illamående, nedsatt aptit, diarré
- huvudvärk, yrsel
- sömnbesvär, sömnighet
- ostadighetskänsla när du står, svimning (blodtrycksfall)
- mental förvirring och hallucinationer
- rörelsestörningar med ofrivilliga muskelspasmer eller felställningar (dystoni)
- starkt ökat drömmande

#### Vanliga:

- bröstsmärta
- förstoppning, känslig mage, magont, kräkningar, muntorrhet

- svimning
- ökad svettning
- influensaliknande symtom
- minskade frivilliga och ofrivilliga rörelser (hypokinesi)
- övre luftvägsinfektion
- ökning av vissa levervärden
- missfärgning av urinen

#### **Mycket sällsynta:**

- leverskada, I sällsynta fall med dödlig utgång

#### **Mindre vanliga:**

- allvarliga symptom på muskelstelhet, feber eller mental förvirring (neuroleptiskt malignt syndrom) om behandlingen mot Parkinson plötsligt minskas eller avslutas
- impuls kontrollstörning (oförmåga att motstå impuls att utföra aktiviteter som kan vara skadliga).

Detta kan omfatta:

- Stark impuls till överdrivet spelande trots allvarliga konsekvenser för dig eller din familj.
- Förändrat eller ökad sexuellt intresse och beteende av betydande bekymmer för dig eller andra, till exempel en ökad sexlust.
- Okontrollerbar shopping eller spenderande.
- Hetsätning (att äta stora mängder mat på kort tid) eller tvångsmässigt ätande (äter mer mat än vanligt och mer än vad som behövs för att tillfredsställa din hunger)

**Tala om för din läkare om du upplever något av dessa beteenden, läkaren kommer att diskutera sätt att hantera eller minska dessa symptom.**

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V\***. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Hur Tasmar ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte Tasmar om du ser att tablettorna är skadade.

### **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

#### **Innehållsdeklaration**

- Det aktiva innehållsämnet är tolkapon (200 mg i varje filmdragerad tablett)
- Övriga innehållsämnena är:  
Tablettkärnan: kalciumvätefosfat, mikrokristallin cellulosa, povidon K30, natriumstärkelseglykolat, laktosmonohydrat, talk, magnesiumstearat.  
Filmdrageringen: hydroxipropylmetylcellulosa, talk, gul järnoxid, etylcellulosa, titandioxid, triacetin, natriumlaurilsulfat.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tasmar är en orangegul till brungul, oval filmdragerad tablett. "TASMAR" och "200" är märkt på den ena sidan. Tasmar tillhandahålls som filmdragerade tabletter innehållande 200 mg tolkapon. Tasmar finns tillgängligt som blisterförpackningar i förpackningsstorlekar om 30 och 60 tabletter och som glasburkar i en förpackningsstorlek om 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

### Tillverkare:

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

### 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

### Lietuva

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

### България

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

### 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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

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



**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 Αλιμος  
Τηλ: +30 210 6 77 5690

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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. Postepu 21 B  
02-676 Warszawa  
Tel: +48 22 5466400

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast den:**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu/>.