

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tasmar, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tolkapooni.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kahvatu- või helekollast värvi, kuusnurkne, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „TASMAR“ ja „100“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Tasmar on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga patsientidel, kellel esinevad levodopa-ravile alluv idiopaatiline Parkinsoni tõbi ja motoorsed fluktuatsioonid ning kellel ei ole efektiivsed või kes ei talu teisi katehool-*O*-metüültransferaasi (COMT) inhibiitoreid (vt lõik 5.1). Potentsiaalselt eluohtliku ägeda maksakahjustuse ohu tõttu ei tohiks Tasmar'it kasutada esimese valiku täiendava ravimina lisaks ravile levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kuna Tasmar'it kasutatakse ainult kombinatsioonis levodopa/benserasiidi ja levodopa/karbidopaga, kehtivad nende levodopa preparaatide kasutamise juhised ka nende samaaegsel kasutamisel koos Tasmar'iga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Lapsed*

Tasmar'it ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse või efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu. Puudub asjakohane kasutus lastel ja noorukitel.

##### *Eakad*

Tasmar'i annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

##### *Maksakahjustus (vt lõik 4.3)*

Tasmar on vastunäidustatud patsientidele, kellel on maksahaigus või kõrgeenenud maksaensüümide tase.

##### *Neerukahjustus (vt lõik 5.2)*

Tasmar'i annuse kohandamine ei ole vajalik kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30 ml / min või üle selle). Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens

<30 ml/min) patsiente tuleks ravida ettevaatusega. Informatsiooni tolkapooni taluvuse kohta nende patsientide seas ei ole saadaval (vt lõik 5.2).

#### Manustamisviis

Ravi Tasmar'iga määratakse retseptiga ja lubatud teostada arstide järelvalve all, kellel on kauaaegne kogemus kaugelearenenud Parkinsoni tõve ravis.

Tasmar'it manustatakse suukaudselt kolm korda päevas.

Tasmar'it võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Tasmar tabletid on õhukese polümeerikattega ja tuleb alla neelata tervelt, kuna tolkapoonil on mõru maitse.

Tasmar'it võib kombineerida kõigi levodopa / benserasiidi ja levodopa / karbidopa ravimvormidega (vt ka lõik 4.5).

Päeva esimene Tasmar'i annus tuleb võtta koos päeva esimese levodopa preparaadi annusega ning järgnevad annused umbes 6 ja 12 tundi hiljem. Tasmar'it võib võtta koos söögiga või ilma (vt lõik 5.2).

Tasmar'i soovitatav annus on 100 mg kolm korda ööpäevas, alati lisatuna ravile levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga. Vaid erandjuhtudel, kui oodatav kliiniline kasu ületab maksareaktsioonide suurenenud riski, võib annust suurendada 200 mg-ni kolm korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui kokku kolm nädalat kestnud ravi (sõltumata annusest) järgselt ei ilmne 200 mg annuse kasutamisel oodatud ravitoime suurenemist, tuleb ravi Tasmar'iga lõpetada.

Mitte ületada maksimaalset raviannust 200 mg kolm korda ööpäevas, kuna suuremate annuste kasutamisel ei ole ilmnenud ravitoime suurenemist.

Maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne Tasmar-ravi alustamist ning seejärel iga 2 nädala tagant esimesel raviaastal, iga 4 nädala järel järgneva 6 kuu jooksul ning seejärel iga 8 nädala tagant. Kui annust suurendatakse 200 mg-ni kolm korda ööpäevas, tuleb maksaensüümide aktiivsust määrata enne annuse suurendamist ning seejärel eespool toodud sagedusega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ravi Tasmar'iga tuleb samuti lõpetada juhul, kui ALAT (alaniinaminotransferaasi) ja/või ASAT (aspartaaminotransferaasi) aktiivsus ületab normi ülemise piiri või ilmnevad maksapuudulikkuse tekkele viitavad sümptomid (vt lõik 4.4).

#### Levodopa annuse korrigeerimine Tasmar-ravi ajal

Kuna Tasmar vähendab levodopa lammutamist organismis, võivad Tasmar-ravi alustamisel ilmnedavad levodopa kontsentratsiooni suurenemisest tingitud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes vajas üle 70% patsientidest levodopa ööpäevase annuse vähendamist, kui see ületas 600 mg või kui patsientidel esinesid enne ravi alustamist mõõdukad või rasked düskineesiad.

Levodopa ööpäevast annust vähendati keskmiselt umbes 30% võrra patsientidel, kes vajasid levodopa annuse vähendamist. Tasmar-ravi alustamisel tuleb kõiki patsiente teavitada levodopa liiga kõrge annusega kaasnevatest sümptomitest ning mida sellisel juhul teha.

#### Levodopa annuse korrigeerimine Tasmar-ravi lõpetamisel

Järgnevad soovitusel põhinevad farmakoloogilistel andmetel ja neid ei ole hinnatud kliinilistes uuringutes. Levodopa annust ei ole vaja vähendada juhul, kui Tasmar-ravi lõpetatakse kõrvaltoimete tõttu, mis on tingitud levodopa liiga suurest kontsentratsioonist. Ent kui Tasmar-ravi lõpetatakse muudel põhjustel kui levodopa liiga suur kontsentratsioon, võib osutada vajalikuks levodopa annuse suurendamine sama või suurema annuseni kui enne Tasmar-ravi alustamist, eriti kui patsiendil on Tasmar-ravi alustamisel levodopa annust oluliselt vähendatud. Kõigil juhtudel tuleb patsiente teavitada levodopa liiga madala annusega kaasnevatest sümptomitest ja mida sellisel juhul teha. Levodopa annust tuleb tõenäoliselt korrigeerida 1...2 päeva jooksul pärast Tasmar-ravi lõpetamist.

### **4.3 Vastunäidustused**

- ülitundlikkus tolkapooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;

- maksahaigus või maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- raske düskineesia;
- anamneesis maliigne neuroleptosündroom (NMS) ja/või mittetraumaatiline rabdomüolüüs või hüpertermia;
- feokromotsütoom;
- ravi mitteselektiivsete monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tasmar-ravi tohib alustada ainult kaugelearenenud Parkinsoni tõve ravile spetsialiseerunud arst, et tagada õige riski ja kasu suhte hindamine. Tasmar'it ei tohi määrata enne põhjalikku riskide kaalumist ning patsiendi informeerimist nendest.

Tasmar'i kasutamine tuleb lõpetada juhul, kui sõltumata annusest ravi alustamisele järgneva 3 nädala jooksul ei ilmne märkimisväärset ravivastust.

##### Maksakahjustus

Harvaesineva, kuid potentsiaalselt eluohtliku ägeda maksakahjustuse ohu tõttu on Tasmar'i kasutamine näidustatud vaid levodopa-ravile alluva idiopaatilise Parkinsoni tõve ja motoorsete fluktuatsioonidega patsientidel, kellel ei ole efektiivsed või kes ei talu teisi COMT inhibiitoreid. Maksaensüümide aktiivsuse regulaarne määramine ei prognoosi usaldusväärselt fulminantse hepatiidi teket. Ent üldjuhul arvatakse, et ravimist tingitud maksakahjustuse varajane avastamine koos kahtlusala ravimi kohese ärajätmisega suurendab paranemise tõenäosust. Maksakahjustus on kõige sagedamini tekkinud 1...6 kuud pärast Tasmar-ravi alustamist. Lisaks on harvadel juhtudel teatatud hilisest hepatiidi tekkest umbes 18 kuud pärast ravi algust. Samuti tuleb märkida, et naispatsientidel võib olla suurem oht maksakahjustuse tekkeks (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist: Tasmar'it ei tohi määrata, kui esinevad kõrvalekalded maksafunktsiooni testides või maksafunktsiooni häire sümptomid. Kui Tasmar'it siiski määratakse, tuleb patsienti informeerida, millised on maksakahjustusele viitavad sümptomid, mille ilmnemisel on koheselt vaja võtta ühendust arstiga.

Ravi ajal: maksafunktsiooni tuleb kontrollida iga 2 nädala järel esimesel raviaastal, iga 4 nädala järel järgneva 6 kuu jooksul ning seejärel iga 8 nädala tagant. Kui annust suurendatakse 200 mg-ni kolm korda ööpäevas, tuleb maksaensüümide aktiivsust määrata enne annuse suurendamist ning seejärel eespool toodud sagedusega. Kui ALAT ja/või ASAT aktiivsus ületab normivahemiku ülempiiri või esinevad algavale maksapuudulikkusele viitavad sümptomid (püsiv iiveldus, väsimus, letargia, isutus, ikterus, tume uriin, sügelus ja valulikkus paremal pool ülakõhus), tuleb Tasmar'i kasutamine otsekohe lõpetada.

Kui ravi lõpetatakse: patsientidel, kellel tekib Tasmar-ravi ajal äge maksakahjustus ja kellel jäetakse ravim ära, võib olla suurem oht maksakahjustuse tekkeks Tasmar'i uuesti kasutuselevõtmisel. Seetõttu ei tohi neil patsientidel tavaliselt ravi uuesti alustada.

##### Maliigne neuroleptiline sündroom

Parkinsoni tõvega patsientidel tekib maliigne neuroleptiline sündroom sagedamini dopamiinergiliste ravimitega ravi katkestamisel või lõpetamisel. Seetõttu, kui Tasmar'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt ilmnevad vastavad sümptomid, peab arst kaaluma patsiendi levodopa annuse suurendamist (vt lõik 4.2).

Tasmar-raviga on seostatud maliigse neuroleptilise sündroomi üksikjuhte. Sümptomid on tavaliselt ilmnunud Tasmar-ravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist. Maliigset neuroleptilist sündroomi iseloomustavad motoorsed sümptomid (rigiidsus, müokloonus ja treemor), vaimse seisundi muutused (agitatsioon, segasus, stuupor ja kooma), kehatemperatuuri tõus, autonoomne düsfunktsioon (ebastabiilne vererõhk, tahhükardia) ja seerumi kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla müolüüsi tagajärg.

Maliigse neuroleptilise sündroomi diagnoosi tuleb kaaluda isegi juhul, kui ei esine kõiki ülalkirjeldatud leide. Sellise diagnoosi korral tuleb Tasmar-ravi koheselt lõpetada ning patsienti hoolikalt jälgida.

Enne ravi alustamist: maliigse neuroleptilise sündroomi ohu vähendamiseks ei määrata Tasmar'it patsientidele, kellel esineb raske düskineesia või on anamneesis maliigne neuroleptiline sündroom, kaasa arvatud rabdomüolüüs või hüpertermia (vt lõik 4.3). Korraga mitut erinevat kesknärvisüsteemi (KNS) mõjutavat ravimit (nt antidepressandid, neuroleptikumid, antikoliinergilised ravimid) saavatel patsientidel võib olla suurem oht maliigse neuroleptilise sündroomi tekkeks.

#### Impulsside kontrolli häire

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsside kontrollimise häirete tekke suhtes. Patsiendid ja hooldajad peavad olema teadlikud, et impulsside kontrollimise häirete käitumuslike sümptomite hulka dopamiini agonistide ja/või teiste dopamiinergiliste ravimitega, nt Tasmar koos levodopaga ravitavatel patsientidel, kuuluvad patoloogiline mägurlus, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, kompulsivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömisööstud ja kompulsivne söömine. Selliste sümptomite ilmnemisel tuleb ravi üle vaadata.

#### Düskineesia, iiveldus ja muud levodopaga seotud kõrvaltoimed

Suurenenud võib levodopaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus. Need kõrvaltoimed taanduvad sageli levodopa annuse vähendamisel (vt lõik 4.2).

#### Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes tekkis kõhulahtisus 16% ja 18% patsientidest, kes said vastavalt 100 mg ja 200 mg kolm korda ööpäevas, võrreldes 8%-ga platseebot saanud patsientidel. Tasmar'iga seotud kõhulahtisus tekkis tavaliselt 2...4 kuud pärast ravi alustamist. Kõhulahtisuse tõttu katkestas uuringu 5% ja 6% patsientidest, kes said vastavalt 100 mg ja 200 mg kolm korda ööpäevas, võrreldes 1%-ga platseebot saanud patsientidel.

#### Koostoime benserasiidiga

Koostoime võimaluse tõttu suure annuses benserasiidi ja tolkapooni vahel (mis põhjustab benserasiidi kontsentratsiooni suurenemist) tuleb kuni täiendava informatsiooni selgumiseni patsiente jälgida annusega seotud kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

#### MAO inhibiitorid

Tasmar'it ei tohi kasutada koos mitteselektiivsete monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (nt fenelsiin ja tranüülsüpromiin). MAO-A ja MAO-B inhibiitorite kombinatsioon on samaväärne mitteselektiivse MAO inhibeerimisega, mistõttu neid ei tohi kasutada koos Tasmar'i ja levodopa preparaatidega (vt ka lõik 4.5). Selektiivseid MAO-B inhibiitoreid ei tohi Tasmar-ravi ajal kasutada soovitatust suuremates annustes (nt selegiliin 10 mg ööpäevas).

#### Varfariin

Kuna kliinilised andmed varfariini ja tolkapooni kombineerimise kohta on piiratud, tuleb nende ravimite kooskasutamise ajal jälgida hüübimisnäitajaid.

#### Patsientide erigrupid

Raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min) patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Puuduvad andmed tolkapooni talutavuse kohta nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

#### Tasmar sisaldab laktoosi ja naatriumi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Neist sagedasimad on suurenenud düskineesia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, minestus, ortostaatilised häired, kõhukinnisus, unehäired, somnolentsus, hallutsinatsioonid.

Levodopa kasutamist on seostatud somnolentsuse ja äkilise uinumise episoodidega. Väga harva on kirjeldatud äkilist uinumist igapäevase tegevuse ajal, mõnel juhul ilma sellest teadlik olemata või ilma eelnenud hoiatavate nähtudeta. Patsiente tuleb sellest teavitada ja soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitsemisel levodopa-ravi ajal. Patsiendid, kellel on tekkinud somnolentsus ja/või äkilise uinumise episood, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitsemisest (vt lõik 4.7). Peale selle võib kaaluda levodopa annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Katehhoodid ja teised katehhood-O-metüültransferaasi (COMT) vahendusel metaboliseeruvad ravimid  
Tolkapoon võib mõjutada COMTi vahendusel metaboliseeruvate ravimite farmakokineetikat. Ei ole täheldatud toimet COMTi substraadi karbidopa farmakokineetikale. Täheldatud on koostoimet benserasiidiga, mis võib põhjustada benserasiidi ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni suurenemist. Selle toime ulatus sõltus benserasiidi annusest. Benserasiidi plasmakontsentratsiooni väärtused olid pärast tolkapooni ja benserasiidi(25 mg)/levodopa samaaegset manustamist samas vahemikus kui pärast ainult levodopa/benserasiidi manustamist. Samas võib benserasiidi plasmakontsentratsioon pärast tolkapooni ja benserasiidi(50 mg)/levodopa samaaegset manustamist saavutada suuremad väärtused kui tavaliselt pärast levodopa/benserasiidi manustamist. Ei ole uuritud tolkapooni toimet teiste COMTi vahendusel metaboliseeruvate ravimite (nt  $\alpha$ -metüüldopa, dobutamiin, apomorfiin, adrenaliin ja isoprenaliin) farmakokineetikale. Silmas tuleb pidada kõrvaltoimeid, mis on tingitud nende ravimite arvatavast plasmakontsentratsiooni suurenemisest Tasmar'iga kombineerimisel.

##### Tolkapooni toime teiste ravimite metabolismile

*in vitro* afiinsuse tõttu tsütokroom CYP2C9 suhtes võib tolkapoon mõjutada ravimite toimet, mille kliirens sõltub sellest ensüümist (nt tolbutamiid ja varfariin). Koostoimeuuringus ei muutnud tolkapoon tolbutamiidi farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline tsütokroom CYP2C9-ga seotud kliiniliselt oluliste koostoimete teke.

Kuna varfariini ja tolkapooni kombineerimise kohta on kliinilisi andmeid vähe, tuleb nende ravimite samaaegsel kasutamisel kontrollida hüübimisnäitajaid.

##### Katehhoodamiinide sisaldust suurendavad ravimid

Kuna tolkapoon mõjutab katehhoodamiinide metabolismi, on teoreetiliselt võimalikud koostoimed teiste katehhoodamiinide sisaldust suurendavate ravimitega.

Kui Tasmar'it manustati koos levodopa/karbidopa ja desipramiiniga, ei ilmnenud vererõhu, pulsisageduse ega desipramiini plasmakontsentratsiooni olulist muutust. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus suurenes vähesel määral. Need kõrvaltoimed olid prognoositavad kõigi kolme eraldi ravimi teadaolevate kõrvaltoimete põhjal. Seetõttu peab olema ettevaatlik tugevatoimeliste noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (nt desipramiin, maprotiliin või venlafaksiin) manustamisel Parkinsoni tõvega patsientidele, kes saavad ravi Tasmar'i ja levodopa preparaatidega.

Kliinilistes uuringutes oli Tasmar'it/levodopa preparaate saavatel patsientidel kõrvaltoimete profiil sarnane sõltumata sellest, kas neile manustati või ei manustatud samaaegselt ka selegiliini (MAO-B inhibiitor).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed tolkapooni kasutamise kohta rasedatel naistel. Seetõttu tohib Tasmar'it raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

### Imetamine

Loomkatsetes eritus tolkapoon rinnapiima.

Tolkapooni ohutus imikutel ei ole teada; seetõttu ei tohi Tasmar-ravi ajal last rinnaga toita.

### Fertiilsus

Rottidel ja küülikutel täheldati pärast tolkapooni manustamist toksilist toimet embrüole/lootele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimestele on teadmata.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kliinilistes uuringutes ei ole ilmnenud Tasmar'i ebasoodsat toimet patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ent patsiente tuleb teavitada sellest, et nende autojuhtimise ja masinatega töötamise võime võib alaneda Parkinsoni tõve sümptomite tõttu.

COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Patsiente, kes saavad ravi levodopaga ja kellel esineb somnolentsust ja/või äkilise uinumise episoode, tuleb teavitada, et nad hoiduksid autojuhtimisest ja tegevustest, mille puhul võib tähelepanuvõime vähenemine seada neid ennast või teisi tõsise vigastuse või surma ohtu (nt masinatega töötamisel), kuni korduvad episoodid ja somnolentsus on taandunud (vt ka lõik 4.4).

## 4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis on loetletud Tasmar'i kasutamisega seoses kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mida esines sagedamini kui platseebot saanud patsientidel. COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Neist sagedasimad on suurenenud düskineesia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, minestus, ortostaatilised häired, kõhukinnisus, unehäired, unisus, hallutsinatsioonid.

Ainus kõrvaltoime, mille tõttu lõpetati kliinilistes uuringutes sageli ravi Tasmar'iga, oli kõhulahtisus (vt lõik 4.4).

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Järgnevas tabelis on toodud Tasmar'iga võimalikult seotud kõrvaltoimed, mis saadi Parkinsoni tõvega patsientidel läbiviidud paralleelgruppides, platseebokontrollitud randomiseeritud uuringutest.

Kokkuvõte Tasmar'iga võimalikult seotud kõrvaltoimetest, mille esinemissagedus baseerub III faasi platseebokontrollitud uuringutel:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvalnähud
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unehäired
		Unenägude sageduse kasv
		Unisus
		Segasus
		Hallutsinatsioon
	Harv	Impulsi kontrolli häired* (libiido suurenemine, hüperseksuaalsus, patoloogiline hasartmängurlus, kompulsivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömissõõstud, kompulsivne söömine (vt lõik 4.4))
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düskineesia
		Düstoonia
		Peavalu
		Pearinglus
		Unisus
		Ortostaatilised kaebused
	Harv	Maliigne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4)
	Sage	Hüpokineesia
		Minestus
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
		Kõhulahtisus
	Sage	Oksendamine
		Kõhukinnisus
		Suukuivus
		Valu kõhu piirkonnas
		Düspepsia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Anoreksia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Suurenenud higistamine
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Uriini värvuse muutus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Valu rinnus
		Gripilaadne haigus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksarakkude kahjustus, harvadel juhtudel fataalse lõpuga* (vt lõik 4.4)
Uuringud	Sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus (ALT)

**\* Kõrvaltoimed, mille sagedust ei olnud võimalik hinnata kliiniliste uuringute käigus (st kõrvaltoime ei ilmnenud kliiniliste uuringute käigus vaid alles turuletulekujärgselt), on märgitud tärniga (\*) ja esinemissageduse kategooria on arvatud vastavalt EL juhisele.**

#### Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine üle 3 x normivahemiku ülempiirist tekkis 1% patsientidest, kes said 100 mg Tasmar'it kolm korda ööpäevas, ning 3% patsientidest, kes said 200 mg kolm korda ööpäevas. ALAT aktiivsuse suurenemist esines umbes kaks korda sagedamini naistel. See ilmnis tavaliselt 6...12 nädala jooksul pärast ravi alustamist ning ei põhjustanud kliinilisi



sümptomeid. Umbes pooltel juhtudel taastus esialgne maksaensüümide aktiivsus spontaanselt Tasmar-ravi jätkamisel. Ülejäänutel taastus ravieelne maksaensüümide aktiivsus pärast ravi katkestamist.

#### Maksarakkude kahjustus

Turustamisjärgselt on teatatud harvadest raske maksakahjustuse juhtudest, mis lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

#### Maliigne neuroleptiline sündroom

Üksikutel juhtudel on maliigsele neuroleptilisele sündroomile viitavaid sümptomeid (vt lõik 4.4) kirjeldatud pärast Tasmar'i annuse vähendamist või ravi lõpetamist ning pärast Tasmar'i kasutuselevõtmist, kui sellega kaasnes teiste samaaegselt kasutatavate dopamiinergiliste ravimite annuse oluline vähendamine. Lisaks on täheldatud maliigsele neuroleptilisele sündroomile või raskele düskineesiale järgnenud rabdomüolüüsi.

#### Uriini värvuse muutus

Tolkapoon ja tema metaboliidid on kollased ning võivad põhjustada patsiendi uriini värvuse ohutut intensiivistumist.

#### Impulsside kontrolli häire

Sümptomid, mis võivad dopamiini agonistide ja/või teiste dopamiinergiliste ravimitega, nt Tasmar koos levodopaga ravitaval patsientidel esineda, on patoloogiline mängurlus, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, kompulsivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömisööstud ja kompulsivne söömine (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üksikjuhtudel on kirjeldatud tolkapooni tablettide juhuslikku või tahtlikku üleannustamist. Ent nende juhtude kliiniline pilt oli sedavõrd erinev, et nende põhjal ei saa teha üldisi järeldusi.

Tervete eakate vabatahtlikega läbiviidud ühenädalases uuringus oli suurim inimestele manustatud tolkapooni annus 800 mg kolm korda päevas, koos või ilma levodopa samaaegse manustamiseta. Selle annuse puhul oli tolkapooni maksimaalne plasmakontsentratsioon keskmiselt 30 µg/ml (võrreldes väärtustega 3 ja 6 µg/ml vastavalt pärast 100 mg ja 200 mg tolkapooni manustamist kolm korda ööpäevas). Täheldati iiveldust, oksendamist ja pearinglust, eriti levodopa samaaegsel kasutamisel.

#### Üleannustamise ravi

Soovitav on hospitaliseerimine. Näidustatud on üldtoetav ravi. Ühendi füüsikalise-keemiliste omaduste põhjal ei ole hemodialüüs suure tõenäosusega efektiivne.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: parkinsonismivastased ained, teised dopaminergilised ained, ATC-kood: N04BX01

#### Toimemehhanism

Tolkapoon on suukaudselt manustatav selektiivne ja pöörduva toimega katehool-*O*-metüültransferaasi (COMT) inhibiitor. Manustatuna koos levodopa ja aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitoriga (AADC-I), tagab see levodopa stabiilsema

plasmakontsentratsiooni, vähendades levodopa metabolismi 3-metoksü-4-hüdroksü-L-fenüülalaniiniks (3-OMD).

3-OMD kõrget plasmakontsentratsiooni on Parkinsoni tõvega patsientidel seostatud vähese ravivastusega levodopale. Tolkapoon vähendab märkimisväärselt 3-OMD moodustumist.

#### Farmakodünaamilised toimed

Uuringutest tervete vabatahtlikega on ilmnenu, et pärast suukaudset manustamist inhibeerib tolkapoon pöörduvalt inimese erütrotsüütide COMT aktiivsust. See on tihedalt seotud tolkapooni plasmakontsentratsiooniga. Tolkapooni 200 mg annuse puhul on erütrotsüütide COMT aktiivsuse maksimaalne inhibeerimine keskmiselt üle 80%. Tasmar'i manustamisel annuses 200 mg kolm korda päevas on minimaalse kontsentratsiooni perioodil erütrotsüütide COMT aktiivsus 30...45% ilma tolerantsuse tekketa.

Pärast tolkapooni ärajätmist täheldati erütrotsüütide COMT aktiivsuse mööduvat suurenemist kõrgemale ravieelsetest väärtustest. Parkinsoni tõvega patsientidel läbiviidud uuring aga kinnitas, et pärast ravi lõpetamist ei esine olulist muutust levodopa farmakokineetika või patsiendi ravivastuse osas levodopale ravieelsete näitajatega võrreldes.

Kui Tasmar'it manustatakse koos levodopaga, suureneb levodopa suhteline biosaadavus (*AUC*) ligikaudu kaks korda. See on tingitud L-dopa kliirensi vähenemisest, mille tulemuseks on levodopa terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaja ( $t_{1/2}$ ) pikenedamine. Levodopa keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja selle saabumise aeg ( $t_{max}$ ) üldjuhul ei muutunud. Toime ilmneb pärast esimest manustamist. Tervetel vabatahtlikel ja Parkinsoni tõvega patsientidel teostatud uuringud on kinnitanud, et maksimaalse toime tagab tolkapooni annus 100...200 mg. Tolkapooni toimel väheneb märkimisväärselt ja annusest sõltuvalt 3-OMD plasmakontsentratsioon, kui tolkapooni manustati koos levodopa/AADC-I-ga (aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitor) (benserasiid või karbidopa).

Tolkapooni toime levodopa farmakokineetikale on sarnane levodopa/benserasiidi ja levodopa/karbidopa kõigi ravimvormide puhul; see ei sõltu levodopa annusest, levodopa/AADC-I (benserasiidi või karbidopa) suhtest ning prolongeeritud toimega ravimvormide kasutamisest.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistest platseebokontrolliga topeltpimeuuringutest on ilmnenu OFF-aja oluline umbes 20...30% vähenemine ja ON-aja sarnane pikenedamine, millega kaasneb sümptomite raskuse vähenemine Tasmar-ravi saavatel fluktuatsioonidega patsientidel. Uuriija üldhinnang ravi efektiivsusele näitas samuti olulist paranemist.

Ühes topeltpimeuuringus võrreldi Tasmar'it entakapooniga Parkinsoni tõvega patsientidel, kellele esines optimaalse levodopa-ravi ajal vähemalt 3-tunnine OFF-aeg päevas. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kellele ON-aeg pikenes 1 või enama tunni võrra (vt tabel 1).

**Tabel 1 Topeltpimeuuringu esmane ja teisene tulemusnäitaja**

	Entakapoon N=75	Tolkapoon N=75	p väärtus	95% CI
<b>Esmane tulemusnäitaja</b>				
ON-aja $\geq$ 1-tunnise pikenedamisega patsientide arv (protsent)	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Teisene tulemusnäitaja</b>				
Mööduka või märkimisväärselt paranemisega patsientide arv (protsent)	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Paranenud esmase ja teise tulemusnäitajaga patsientide arv (protsent)	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Terapeutilises vahemikus on tolkapooni farmakokineetika lineaarne ning ei sõltu levodopa/AADC-I (benserasiidi või karbidopa) samaaegsest manustamisest.

### Imendumine

Tolkapoon imendub kiiresti,  $t_{\max}$  on ligikaudu 2 tundi. Suukaudsel manustamisel on absoluutne biosaadavus umbes 65%. Tolkapooni manustamisel annuses 100 mg või 200 mg kolm korda ööpäevas ravimi kuhjumist ei teki. Nende annuste kasutamisel on  $C_{\max}$  vastavalt umbes 3 ja 6 µg/ml. Toit aeglustab ja vähendab tolkapooni imendumist, kuid koos toiduga manustatud tolkapooni annuse suhteline biosaadavus on siiski 80...90%.

### Jaotumine

Tolkapooni jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) on väike (9 l). Tolkapoon ei jaotu laialdaselt kudedesse, kuna on suurel määral seondunud plasmavalkudega (> 99,9%). *In vitro* katsed on näidanud, et tolkapoon seondub peamiselt seerumi albumiiniga.

### Biotransformatsioon/eritumine

Enne eritumist metaboliseerub tolkapoon peaaegu täielikult, vaid väga väike kogus (0,5% annusest) eritub muutumatul kujul uriiniga. Tolkapoon metaboliseerub põhiliselt konjugatsiooni teel inaktiivseks glükuroniidiks. Lisaks metüleerub ühend COMTi vahendusel 3-O-metüültolkapooniks ja metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 ja 2A6 vahendusel primaarseks alkoholiks (metüülrühma hüdroksüleerumine), mis seejärel oksüdeerub karboksüülhappeks. Oletatavaks amiiniks redutseerumine ning järgnev *N*-atsetüleerumine tekib vähesel määral. Pärast suukaudset manustamist eritub 60% ravimiga seotud materjalist uriiniga ja 40% roojaga.

Tolkapoon on madala ekstraktsioonisuhtega ravim (ekstraktsioonisuhe = 0,15), millel on mõõdukas süsteemne kliirens (umbes 7 l/t). Tolkapooni  $t_{1/2}$  on ligikaudu 2 tundi.

### Maksakahjustus

Turustamisjärgselt täheldatud maksakahjustuse ohu tõttu on Tasmari vastunäidustatud maksahaiguse või maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral. Maksakahjustusega patsientidel teostatud uuringust on ilmnenu, et mõõdukas mittetsirrotiline maksahaigus ei mõjuta tolkapooni farmakokineetikat. Ent mõõduka tsirrotilise maksahaigusega patsientidel vähenes seondumata tolkapooni kliirens peaaegu 50%. Selle tulemusena võib kahekordselt suurene da seondumata ravimi keskmine kontsentratsioon.

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole tolkapooni farmakokineetikat uuritud. Ent kliinilistes uuringutes on populatsiooni farmakokineetikat kasutades uuritud seost neerufunktsiooni ja tolkapooni farmakokineetika vahel. Enam kui 400 patsiendilt saadud andmed on kinnitanud, et neerufunktsioon ei mõjuta tolkapooni farmakokineetikat laias kreatiniini kliirensi väärtuste (30...130 ml/min) vahemikus. Seda võib seletada fakt, et uriiniga eritub vaid ebaoluline kogus tolkapoonist ning põhimetaboliit tolkapoonglükuroniid eritub nii uriini kui sapiga (roojaga).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

### Kartsinogenees, mutagenees

24-kuulises kartsinogeensusuuringus tekkisid neeru epiteeliaalsed kasvaja d (adenoomid või kartsinoomid) 3% ja 5% rottidest vastavalt keskmise ja suure annuse grupis. Väikese annuse grupis aga neerukahjustuse tunnuseid ei ilmnenu. Rottide kartsinogeensusuuringu suure annuse grupis täheldati emaka adenokartsinoomide esinemissageduse suurenemist. Hiirte ja koertega teostatud kartsinogeensusuuringutes sarnaseid neerukahjustuse leide ei täheldatud.

## Mutagenees

Mutageensustestides ei ole ilmnenud tolkapooni genotoksilist toimet.

## Reproduktsioonitoksilisus

Üksinda manustamisel ei olnud tolkapoon teratogeenne ega omanud toimet fertiilsusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba)

Mikrokristalne tselluloos

Povidoon K30

Naatriumtärklisglükolaat

Laktoosmonohüdraat

Talk

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Metüülhüdroksüpropüütselluloos

Talk

Kollane raudoksiid

Etüütselluloos

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin

Naatriumlaurüülsulfaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PE/PVDC blisterpakendid (30 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis).

Merevaikkollased klaaspudelid ilma niiskustimava aineta (30, 60, 100 või 200 õhukese polümeerikattega tabletti pudelis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park

Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997

Müügiloa uuendamise kuupäev: 31. august 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. juuli 2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tasmar, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tolkapooni.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranžikas- või pruunikaskollast värvi, kuusnurkne, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „TASMAR“ ja “200”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Tasmar on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga patsientidel, kellel esinevad levodopa-ravile alluv idiopaatiline Parkinsoni tõbi ja motoorsed fluktuatsioonid ning kellel ei ole efektiivsed või kes ei talu teisi katehool-*O*-metüültransferaasi (COMT) inhibiitoreid (vt lõik 5.1). Potentsiaalselt eluohtliku ägeda maksakahjustuse ohu tõttu ei tohiks Tasmar'it kasutada esimese valiku täiendava ravimina lisaks ravile levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kuna Tasmar'it kasutatakse ainult kombinatsioonis levodopa/benserasiidi ja levodopa/karbidopaga, kehtivad nende levodopa preparaatide kasutamise juhised ka nende samaaegsel kasutamisel koos Tasmar'iga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Lapsed*

Tasmar'it ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse või efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu. Puudub asjakohane kasutus lastel ja noorukitel.

##### *Eakad*

Tasmar'i annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

##### *Maksakahjustus (vt lõik 4.3)*

Tasmar on vastunäidustatud patsientidele, kellel on maksahaigus või kõrgenenud maksaensüümide tase.

##### *Neerukahjustus (vt lõik 5.2)*

Tasmar'i annuse kohandamine ei ole vajalik kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30 ml/min või üle selle). Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens

<30 ml/min) patsiente tuleks ravida ettevaatusega. Informatsiooni tolkapooni taluvuse kohta nende patsientide seas ei ole saadaval (vt lõik 5.2).

#### Manustamisviis

Ravi Tasmar'iga määratakse retseptiga ja on lubatud teostada arstide järelevalve all, kellel on piisav kogemus kaugelearenenud Parkinsoni tõve ravis.

Tasmar'it manustatakse suu kaudu kolm korda päevas.

Tasmar'it võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Tasmar tabletid on õhukese polümeerikattega ja tuleb alla neelata tervelt, kuna tolkapoonil on mõru maitse.

Tasmar'it võib kombineerida kõigi levodopa / benserasiidi ja levodopa / karbidopa ravimvormidega (vt ka lõik 4.5).

Päeva esimene Tasmar'i annus tuleb võtta koos päeva esimese levodopa preparaadi annusega ning järgnevad annused umbes 6 ja 12 tundi hiljem. Tasmar'it võib võtta koos söögiga või ilma (vt lõik 5.2).

Tasmar'i soovitatav annus on 100 mg kolm korda ööpäevas, alati lisatuna ravile levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga. Vaid erandjuhtudel, kui oodatav kliiniline kasu ületab maksareaktsioonide suurenenud riski, võib annust suurendada 200 mg-ni kolm korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui kokku kolm nädalat kestnud ravi (sõltumata annusest) järgselt ei ilmne 200 mg annuse kasutamisel oodatud ravitoime suurenemist, tuleb ravi Tasmar'iga lõpetada.

Mitte ületada maksimaalset raviannust 200 mg kolm korda ööpäevas, kuna suuremate annuste kasutamisel ei ole ilmnenud ravitoime suurenemist.

Maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne Tasmar-ravi alustamist ning seejärel iga 2 nädala tagant esimesel raviaastal, iga 4 nädala järel järgneva 6 kuu jooksul ning seejärel iga 8 nädala tagant. Kui annust suurendatakse 200 mg-ni kolm korda ööpäevas, tuleb maksaensüümide aktiivsust määrata enne annuse suurendamist ning seejärel eespool toodud sagedusega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ravi Tasmar'iga tuleb samuti lõpetada juhul, kui ALAT (alaniinaminotransferaasi) ja/või ASAT (aspartaaminotransferaasi) aktiivsus ületab normi ülemise piiri või ilmnevad maksapuudulikkuse tekkele viitavad sümptomid (vt lõik 4.4).

#### Levodopa annuse korrigeerimine Tasmar-ravi ajal

Kuna Tasmar vähendab levodopa lammutamist organismis, võivad Tasmar-ravi alustamisel ilmnedavad levodopa kontsentratsiooni suurenemisest tingitud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes vajas üle 70% patsientidest levodopa ööpäevase annuse vähendamist, kui see ületas 600 mg või kui patsientidel esinesid enne ravi alustamist mõõdukad või rasked düskineesiad.

Levodopa ööpäevast annust vähendati keskmiselt umbes 30% võrra patsientidel, kes vajasid levodopa annuse vähendamist. Tasmar-ravi alustamisel tuleb kõiki patsiente teavitada levodopa liiga kõrge annusega kaasnevatest sümptomitest ning mida sellisel juhul teha.

#### Levodopa annuse korrigeerimine Tasmar-ravi lõpetamisel

Järgnevad soovitusel põhinevad farmakoloogilistel andmetel ja neid ei ole hinnatud kliinilistes uuringutes. Levodopa annust ei ole vaja vähendada juhul, kui Tasmar-ravi lõpetatakse kõrvaltoimete tõttu, mis on tingitud levodopa liiga suurest kontsentratsioonist. Ent kui Tasmar-ravi lõpetatakse muudel põhjustel kui levodopa liiga suur kontsentratsioon, võib osutada vajalikuks levodopa annuse suurendamine sama või suurema annuseni kui enne Tasmar-ravi alustamist, eriti kui patsiendil on Tasmar-ravi alustamisel levodopa annust oluliselt vähendatud. Kõigil juhtudel tuleb patsiente teavitada levodopa liiga madala annusega kaasnevatest sümptomitest ja mida sellisel juhul teha. Levodopa annust tuleb tõenäoliselt korrigeerida 1...2 päeva jooksul pärast Tasmar-ravi lõpetamist.

### **4.3 Vastunäidustused**

- ülitundlikkus tolkapooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;

- maksahaigus või maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- raske düskineesia;
- anamneesis maligne neuroleptosündroom (NMS) ja/või mittetraumaatiline rabdomüolüüs või hüpertermia;
- feokromotsütoom;
- ravi mitteselektiivsete monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tasmar-ravi tohib alustada ainult kaugelearenenud Parkinsoni tõve ravile spetsialiseerunud arst, et tagada õige riski ja kasu suhte hindamine. Tasmar'it ei tohi määrata enne põhjalikku riskide kaalumist ning patsiendi informeerimist nendest.

Tasmar'i kasutamine tuleb lõpetada juhul, kui sõltumata annusest ravi alustamisele järgneva 3 nädala jooksul ei ilmne märkimisväärset ravivastust.

##### Maksakahjustus

Harvaesineva, kuid potentsiaalselt eluohtliku ägeda maksakahjustuse ohu tõttu on Tasmar'i kasutamine näidustatud vaid levodopa-ravile alluva idiopaatilise Parkinsoni tõve ja motoorsete fluktuatsioonidega patsientidel, kellel ei ole efektiivsed või kes ei talu teisi COMT inhibiitoreid. Maksaensüümide aktiivsuse regulaarne määramine ei prognoosi usaldusväärset fulminantse hepatiidi teket. Ent üldjuhul arvatakse, et ravimist tingitud maksakahjustuse varajane avastamine koos kahtlusala ravimi kohese ärajätmisega suurendab paranemise tõenäosust. Maksakahjustus on kõige sagedamini tekkinud 1...6 kuud pärast Tasmar-ravi alustamist. Lisaks on harvadel juhtudel teatatud hilisest hepatiidi tekkest umbes 18 kuud pärast ravi algust. Samuti tuleb märkida, et naispatsientidel võib olla suurem oht maksakahjustuse tekkeks (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist: Tasmar'it ei tohi määrata, kui esinevad kõrvalekalded maksafunktsiooni testides või maksafunktsiooni häire sümptomid. Kui Tasmar'it siiski määratakse, tuleb patsienti informeerida, millised on maksakahjustusele viitavad sümptomid, mille ilmnemisel on koheselt vaja võtta ühendust arstiga.

Ravi ajal: maksafunktsiooni tuleb kontrollida iga 2 nädala järel esimesel raviaastal, iga 4 nädala järel järgneva 6 kuu jooksul ning seejärel iga 8 nädala tagant. Kui annust suurendatakse 200 mg-ni kolm korda ööpäevas, tuleb maksaensüümide aktiivsust määrata enne annuse suurendamist ning seejärel eespool toodud sagedusega. Kui ALAT ja/või ASAT aktiivsus ületab normivahemiku ülempiiri või esinevad algavale maksapuudulikkusele viitavad sümptomid (püsiv iiveldus, väsimus, letargia, isutus, ikterus, tume uriin, sügelus ja valulikkus paremal pool ülakõhus), tuleb Tasmar'i kasutamine otsekohe lõpetada.

Kui ravi lõpetatakse: patsientidel, kellel tekib Tasmar-ravi ajal äge maksakahjustus ja kellel jäetakse ravim ära, võib olla suurem oht maksakahjustuse tekkeks Tasmar'i uuesti kasutuselevõtmisel. Seetõttu ei tohi neil patsientidel tavaliselt ravi uuesti alustada.

##### Maliigne neuroleptiline sündroom

Parkinsoni tõvega patsientidel tekib maliigne neuroleptiline sündroom sagedamini dopamiinergiliste ravimitega ravi katkestamisel või lõpetamisel. Seetõttu, kui Tasmar'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt ilmnevad vastavad sümptomid, peab arst kaaluma patsiendi levodopa annuse suurendamist (vt lõik 4.2).

Tasmar-raviga on seostatud maliigse neuroleptilise sündroomi üksikjuhte. Sümptomid on tavaliselt ilmnunud Tasmar-ravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist. Maliigset neuroleptilist sündroomi iseloomustavad motoorsed sümptomid (rigiidsus, müokloonus ja treemor), vaimse seisundi muutused (agitatsioon, segasus, stuupor ja kooma), kehatemperatuuri tõus, autonoomne düsfunktsioon (ebastabiilne vererõhk, tahhükardia) ja seerumi kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla müolüüsi tagajärg. Maliigse neuroleptilise sündroomi diagnoosi tuleb kaaluda isegi juhul,



kui ei esine kõiki ülalkirjeldatud leide. Sellise diagnoosi korral tuleb Tasmar-ravi koheselt lõpetada ning patsienti hoolikalt jälgida.

Enne ravi alustamist: maliigse neuroleptilise sündroomi ohu vähendamiseks ei määrata Tasmar'it patsientidele, kellel esineb raske düskineesia või on anamneesis maliigne neuroleptiline sündroom, kaasa arvatud rabdomüolüüs või hüpertermia (vt lõik 4.3). Korraga mitut erinevat kesknärvisüsteemi (KNS) mõjutavat ravimit (nt antidepressandid, neuroleptikumid, antikoliinergilised ravimid) saavatel patsientidel võib olla suurem oht maliigse neuroleptilise sündroomi tekkeks.

#### Impulsside kontrolli häire

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsside kontrollimise häirete tekke suhtes. Patsiendid ja hooldajad peavad olema teadlikud, et impulsside kontrollimise häirete käitumuslike sümptomite hulka dopamiini agonistide ja/või teiste dopamiinergiliste ravimitega, nt Tasmar koos levodopaga ravitavatel patsientidel, kuuluvad patoloogiline mängurlus, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, kompulsiivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömisööstud ja kompulsiivne söömine. Selliste sümptomite ilmnemisel tuleb ravi üle vaadata.

#### Düskineesia, iiveldus ja muud levodopaga seotud kõrvaltoimed

Suurenenud võib levodopaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus. Need kõrvaltoimed taanduvad sageli levodopa annuse vähendamisel (vt lõik 4.2).

#### Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes tekkis kõhulahtisus 16% ja 18% patsientidest, kes said vastavalt 100 mg ja 200 mg kolm korda ööpäevas, võrreldes 8%-ga platseebot saanud patsientidel. Tasmar'iga seotud kõhulahtisus tekkis tavaliselt 2...4 kuud pärast ravi alustamist. Kõhulahtisuse tõttu katkestas uuringu 5% ja 6% patsientidest, kes said vastavalt 100 mg ja 200 mg kolm korda ööpäevas, võrreldes 1%-ga platseebot saanud patsientidel.

#### Koostoime benserasiidiga

Koostoime võimaluse tõttu suures annuses benserasiidi ja tolkapooni vahel (mis põhjustab benserasiidi kontsentratsiooni suurenemist) tuleb kuni täiendava informatsiooni selgumiseni patsiente jälgida annusega seotud kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

#### MAO inhibiitorid

Tasmar'it ei tohi kasutada koos mitteselektiivsete monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (nt fenelsiin ja tranüülsüpromiin). MAO-A ja MAO-B inhibiitorite kombinatsioon on samaväärne mitteselektiivse MAO inhibeerimisega, mistõttu neid ei tohi kasutada koos Tasmar'i ja levodopa preparaatidega (vt ka lõik 4.5). Selektiivseid MAO-B inhibiitoreid ei tohi Tasmar-ravi ajal kasutada soovitatust suuremates annustes (nt selegiliin 10 mg ööpäevas).

#### Varfariin

Kuna kliinilised andmed varfariini ja tolkapooni kombineerimise kohta on piiratud, tuleb nende ravimite kooskasutamise ajal jälgida hüübimisnäitajaid.

#### Patsientide erigrupid

Raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min) patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Puuduvad andmed tolkapooni talutavuse kohta nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

#### Tasmar sisaldab laktoosi ja naatriumi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Neist sagedasimad on suurenenud düskineesia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, minestus, ortostaatilised häired, kõhukinnisus, unehäired, somnolentsus, hallutsinatsioonid.

Levodopa kasutamist on seostatud somnolentsuse ja äkilise uinumise episoodidega. Väga harva on kirjeldatud äkilist uinumist igapäevase tegevuse ajal, mõnel juhul ilma sellest teadlik olemata või ilma eelnenud hoiatavate nähtudeta. Patsiente tuleb sellest teavitada ja soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitsemisel levodopa-ravi ajal. Patsiendid, kellel on tekkinud somnolentsus ja/või äkilise uinumise episood, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitsemisest (vt lõik 4.7). Peale selle võib kaaluda levodopa annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Katehoolid ja teised katehool-O-metüültransferaasi (COMT) vahendusel metaboliseeruvad ravimid  
Tolkapoon võib mõjutada COMTi vahendusel metaboliseeruvate ravimite farmakokineetikat. Ei ole täheldatud toimet COMTi substraadi karbidopa farmakokineetikale. Täheldatud on koostoimet benserasiidiga, mis võib põhjustada benserasiidi ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni suurenemist. Selle toime ulatus sõltus benserasiidi annusest. Benserasiidi plasmakontsentratsiooni väärtused olid pärast tolkapooni ja benserasiidi(25 mg)/levodopa samaaegset manustamist samas vahemikus kui pärast ainult levodopa/benserasiidi manustamist. Samas võib benserasiidi plasmakontsentratsioon pärast tolkapooni ja benserasiidi(50 mg)/levodopa samaaegset manustamist saavutada suuremad väärtused kui tavaliselt pärast levodopa/benserasiidi manustamist. Ei ole uuritud tolkapooni toimet teiste COMTi vahendusel metaboliseeruvate ravimite (nt  $\alpha$ -metüüldopa, dobutamiin, apomorfiin, adrenaliin ja isoprenaliin) farmakokineetikale. Silmas tuleb pidada kõrvaltoimeid, mis on tingitud nende ravimite arvatavast plasmakontsentratsiooni suurenemisest Tasmar'iga kombineerimisel.

##### Tolkapooni toime teiste ravimite metabolismile

*in vitro* afiinsuse tõttu tsütokroom CYP2C9 suhtes võib tolkapoon mõjutada ravimite toimet, mille kliirens sõltub sellest ensüümist (nt tolbutamiid ja varfariin). Koostoimeuuringus ei muutnud tolkapoon tolbutamiidi farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline tsütokroom CYP2C9-ga seotud kliiniliselt oluliste koostoimete teke.

Kuna varfariini ja tolkapooni kombineerimise kohta on kliinilisi andmeid vähe, tuleb nende ravimite samaaegsel kasutamisel kontrollida hüübimisnäitajaid.

##### Katehoolamiinide sisaldust suurendavad ravimid

Kuna tolkapoon mõjutab katehoolamiinide metabolismi, on teoreetiliselt võimalikud koostoimed teiste katehoolamiinide sisaldust suurendavate ravimitega.

Kui Tasmar'it manustati koos levodopa/karbidopa ja desipramiini, ei ilmnenud vererõhu, pulsisageduse ega desipramiini plasmakontsentratsiooni olulist muutust. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus suurenes vähesel määral. Need kõrvaltoimed olid prognoositavad kõigi kolme eraldi ravimi teadaolevate kõrvaltoimete põhjal. Seetõttu peab olema ettevaatlik tugevatoimeliste noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (nt desipramiin, maprotiliin või venlafaksiin) manustamisel Parkinsoni tõvega patsientidele, kes saavad ravi Tasmar'i ja levodopa preparaatidega.

Kliinilistes uuringutes oli Tasmar'it/levodopa preparaate saavatel patsientidel kõrvaltoimete profiil sarnane sõltumata sellest, kas neile manustati või ei manustatud samaaegselt ka selegiliini (MAO-B inhibiitor).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed tolkapooni kasutamise kohta rasedatel naistel. Seetõttu tohib Tasmar'it raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

### Imetamine

Loomkatsetes eritus tolkapoon rinnapiima.

Tolkapooni ohutus imikutel ei ole teada; seetõttu ei tohi Tasmar-ravi ajal last rinnaga toita.

### Fertiilsus

Rottidel ja küülikutel täheldati pärast tolkapooni manustamist toksilist toimet embrüole/lootele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimestele on teadmata.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kliinilistes uuringutes ei ole ilmnenud Tasmar'i ebasoodsat toimet patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ent patsiente tuleb teavitada sellest, et nende autojuhtimise ja masinatega töötamise võime võib alaneda Parkinsoni tõve sümptomite tõttu.

COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Patsiente, kes saavad ravi levodopaga ja kellel esineb somnolentsust ja/või äkilise uinumise episoodide, tuleb teavitada, et nad hoiduksid autojuhtimisest ja tegevustest, mille puhul võib tähelepanuvõime vähenemine seada neid ennast või teisi tõsise vigastuse või surma ohtu (nt masinatega töötamisel), kuni korduvad episoodid ja somnolentsus on taandunud (vt ka lõik 4.4).

## 4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis on loetletud Tasmar'i kasutamisega seoses kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mida esines sagedamini kui platseebot saanud patsientidel. COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Neist sagedasimad on suurenenud düskineesia, iiveldus, oksendamise, kõhuvalu, minestus, ortostaatilised häired, kõhukinnisus, unehäired, unisus, hallutsinatsioonid.

Ainus kõrvaltoime, mille tõttu lõpetati kliinilistes uuringutes sageli ravi Tasmar'iga, oli kõhulahtisus (vt lõik 4.4).

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Järgnevas tabelis on toodud Tasmar'iga võimalikult seotud kõrvaltoimed, mis saadi Parkinsoni tõvega patsientidel läbiviidud paralleelgruppides, platseebokontrollitud randomiseeritud uuringutest.

Kokkuvõtte Tasmar'iga võimalikult seotud kõrvaltoimetest, mille esinemissagedus baseerub III faasi platseebokontrollitud uuringutel:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvalnähud
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unehäired
		Unenägude sageduse kasv
		Segasus
		Hallutsinatsioon
	Harv	Impulsi kontrolli häired* (libiido suurenemine, hüperseksuaalsus, patoloogiline hasartmängurlus, kompulsiiivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömissööstus, kompulsiiivne söömine (vt lõik 4.4))
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düskineesia
		Düstoonia
		Peavalu
		Pearinglus
		Unisus
		Ortostaatilised kaebused
	Harv	Maliigne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4)
	Sage	Hüpokineesia
		Minestus
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
		Kõhulahtisus
	Sage	Oksendamine
		Kõhukinnisus
		Suukuivus
		Valu kõhu piirkonnas
		Düspepsia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Anoreksia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Suurenenud higistamine
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Uriini värvuse muutus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Valu rinnus
		Gripilaadne haigus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksarakkude kahjustus, harvadel juhtudel fataalse lõpuga* (vt lõik 4.4)
Uuringud	Sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus (ALT)

**\* Kõrvaltoimed, mille sagedust ei olnud võimalik hinnata kliiniliste uuringute käigus (st kõrvaltoime ei ilmnenud kliiniliste uuringute käigus vaid alles turuletulekujärgselt), on märgitud tärniga (\*) ja esinemissageduse kategooria on arvatud vastavalt EL juhistele.**

#### Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine üle 3 x normivahemiku ülempiirist tekkis 1% patsientidest, kes said 100 mg Tasmar'it kolm korda ööpäevas, ning 3% patsientidest, kes said 200 mg kolm korda ööpäevas. ALAT aktiivsuse suurenemist esines umbes kaks korda sagedamini naistel. See ilmnis tavaliselt 6...12 nädala jooksul pärast ravi alustamist ning ei põhjustanud kliinilisi sümptomeid. Umbes pooltel juhtudel taastus esialgne maksaensüümide aktiivsus spontaanselt

Tasmar-ravi jätkamisel. Ülejäänutel taastus ravieelne maksaensüümide aktiivsus pärast ravi katkestamist.

#### Maksarakkude kahjustus

Turustamisjärgselt on teatatud harvadest raske maksakahjustuse juhtudest, mis lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

#### Maliigne neuroleptiline sündroom

Üksikutel juhtudel on maliigsele neuroleptilisele sündroomile viitavaid sümptomeid (vt lõik 4.4) kirjeldatud pärast Tasmar'i annuse vähendamist või ravi lõpetamist ning pärast Tasmar'i kasutuselevõtmist, kui sellega kaasnes teiste samaaegselt kasutatavate dopamiinergiliste ravimite annuse oluline vähendamine. Lisaks on täheldatud maliigsele neuroleptilisele sündroomile või raskele düskineesiale järgnenud rabdomüolüüsi.

#### Uriini värvuse muutus

Tolkapoon ja tema metaboliidid on kollased ning võivad põhjustada patsiendi uriini värvuse ohutut intensiivistumist.

#### Impulsside kontrolli häire

Sümptomid, mis võivad dopamiini agonistide ja/või teiste dopamiinergiliste ravimitega, nt Tasmar koos levodopaga ravitaval patsientidel esineda, on patoloogiline mängurlus, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, kompulsivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömisõostud ja kompulsivne söömine (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üksikjuhtudel on kirjeldatud tolkapooni tablettide juhuslikku või tahtlikku üleannustamist. Ent nende juhtude kliiniline pilt oli sedavõrd erinev, et nende põhjal ei saa teha üldisi järeldusi.

Tervete eakate vabatahtlikega läbiviidud ühenädalases uuringus oli suurim inimestele manustatud tolkapooni annus 800 mg kolm korda päevas, koos või ilma levodopa samaaegse manustamiseta. Selle annuse puhul oli tolkapooni maksimaalne plasmakontsentratsioon keskmiselt 30 µg/ml (võrreldes väärtustega 3 ja 6 µg/ml vastavalt pärast 100 mg ja 200 mg tolkapooni manustamist kolm korda ööpäevas). Täheldati iiveldust, oksendamist ja pearinglust, eriti levodopa samaaegsel kasutamisel.

#### Üleannustamise ravi

Soovitav on hospitaliseerimine. Näidustatud on üldtoetav ravi. Ühendi füüsikalise-keemiliste omaduste põhjal ei ole hemodialüüs suure tõenäosusega efektiivne.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: parkinsonismivastased ained, teised dopaminergilised ained, ATC-kood: N04BX01

#### Toimemehhanism

Tolkapoon on suukaudselt manustatav selektiivne ja pöörduva toimega katehool-*O*-metüültransferaasi (COMT) inhibiitor. Manustatuna koos levodopa ja aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitoriga (AADC-I), tagab see levodopa stabiilsema

plasmakontsentratsiooni, vähendades levodopa metabolismi 3-metoksü-4-hüdroksü-L-fenüülalaniiniks (3-OMD).

3-OMD kõrget plasmakontsentratsiooni on Parkinsoni tõvega patsientidel seostatud vähese ravivastusega levodopale. Tolkapoon vähendab märkimisväärselt 3-OMD moodustumist.

#### Farmakodünaamilised toimed

Uuringutest tervete vabatahtlikega on ilmnenu, et pärast suukaudset manustamist inhibeerib tolkapoon pöörduvalt inimese erütrotsüütide COMT aktiivsust. See on tihedalt seotud tolkapooni plasmakontsentratsiooniga. Tolkapooni 200 mg annuse puhul on erütrotsüütide COMT aktiivsuse maksimaalne inhibeerimine keskmiselt üle 80%. Tasmar'i manustamisel annuses 200 mg kolm korda päevas on minimaalse kontsentratsiooni perioodil erütrotsüütide COMT aktiivsus 30...45% ilma tolerantsuse tekketa.

Pärast tolkapooni ärajätmist täheldati erütrotsüütide COMT aktiivsuse mööduvat suurenemist kõrgemale ravieelsetest väärtustest. Parkinsoni tõvega patsientidel läbiviidud uuring aga kinnitas, et pärast ravi lõpetamist ei esine olulist muutust levodopa farmakokineetika või patsiendi ravivastuse osas levodopale ravieelsete näitajatega võrreldes.

Kui Tasmar'it manustatakse koos levodopaga, suureneb levodopa suhteline biosaadavus (*AUC*) ligikaudu kaks korda. See on tingitud L-dopa kliirensi vähenemisest, mille tulemuseks on levodopa terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaja ( $t_{1/2}$ ) pikenemine. Levodopa keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja selle saabumise aeg ( $t_{max}$ ) üldjuhul ei muutunud. Toime ilmneb pärast esimest manustamist. Tervetel vabatahtlikel ja Parkinsoni tõvega patsientidel teostatud uuringud on kinnitanud, et maksimaalse toime tagab tolkapooni annus 100...200 mg. Tolkapooni toimel väheneb märkimisväärselt ja annusest sõltuvalt 3-OMD plasmakontsentratsioon, kui tolkapooni manustati koos levodopa/AADC-I-ga (aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitor) (benserasiid või karbidopa).

Tolkapooni toime levodopa farmakokineetikale on sarnane levodopa/benserasiidi ja levodopa/karbidopa kõigi ravimvormide puhul; see ei sõltu levodopa annusest, levodopa/AADC-I (benserasiidi või karbidopa) suhtest ning prolongeeritud toimega ravimvormide kasutamisest.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus:

Kliinilistest platseebokontrolliga topeltpimeuuringutest on ilmnenu OFF-aja oluline umbes 20...30% vähenemine ja ON-aja sarnane pikenemine, millega kaasneb sümptomite raskuse vähenemine Tasmar-ravi saavatel fluktuatsioonidega patsientidel. Uuriija üldhinnang ravi efektiivsusele näitas samuti olulist paranemist.

Ühes topeltpimeuuringus võrreldi Tasmar'it entakapooniga Parkinsoni tõvega patsientidel, kellel esines optimaalse levodopa-ravi ajal vähemalt 3-tunnine OFF-aeg päevas. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kellel ON-aeg pikenes 1 või enama tunni võrra (vt tabel 1).

**Tabel 1 Topeltpimeuuringu esmane ja teisene tulemusnäitaja**

	Entakapoon N=75	Tolkapoon N=75	p väärtus	95% CI
<b>Esmane tulemusnäitaja</b>				
ON-aja $\geq$ 1-tunnise pikenemisega patsientide arv (protsent)	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Teisene tulemusnäitaja</b>				
Mööduka või märkimisväärselt paranemisega patsientide arv (protsent)	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Paranenud esmase ja teisese tulemusnäitajaga patsientide arv (protsent)	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Terapeutilises vahemikus on tolkapooni farmakokineetika lineaarne ning ei sõltu levodopa/AADC-I (benserasiidi või karbidopa) samaaegsest manustamisest.

### Imendumine

Tolkapoon imendub kiiresti,  $t_{max}$  on ligikaudu 2 tundi. Suukaudsel manustamisel on absoluutne biosaadavus umbes 65%. Tolkapooni manustamisel annuses 100 mg või 200 mg kolm korda ööpäevas ravimi kuhjumist ei teki. Nende annuste kasutamisel on  $C_{max}$  vastavalt umbes 3 ja 6 µg/ml. Toit aeglustab ja vähendab tolkapooni imendumist, kuid koos toiduga manustatud tolkapooni annuse suhteline biosaadavus on siiski 80...90%.

### Jaotumine

Tolkapooni jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) on väike (9 l). Tolkapoon ei jaotu laialdaselt kudedesse, kuna on suurel määral seondunud plasmavalkudega (> 99,9%). *In vitro* katsed on näidanud, et tolkapoon seondub peamiselt seerumi albumiiniga.

### Biotransformatsioon/eritumine

Enne eritumist metaboliseerub tolkapoon peaaegu täielikult, vaid väga väike kogus (0,5% annusest) eritub muutumatul kujul uriiniga. Tolkapoon metaboliseerub põhiliselt konjugatsiooni teel inaktiivseks glükuroniidiks. Lisaks metüleerub ühend COMTi vahendusel 3-O-metüültolkapooniks ja metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 ja 2A6 vahendusel primaarseks alkoholiks (metüülrühma hüdroksüleerumine), mis seejärel oksüdeerub karboksüülhappeks. Oletatavaks amiiniks redutseerumine ning järgnev *N*-atsetüleerumine tekib vähesel määral. Pärast suukaudset manustamist eritub 60% ravimiga seotud materjalist uriiniga ja 40% roojaga.

Tolkapoon on madala ekstraktsioonisuhtega ravim (ekstraktsioonisuhe = 0,15), millel on mõõdukas süsteemne kliirens (umbes 7 l/t). Tolkapooni  $t_{1/2}$  on ligikaudu 2 tundi.

### Maksakahjustus

Turustamisjärgselt täheldatud maksakahjustuse ohu tõttu on Tasmari vastunäidustatud maksahaiguse või maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral. Maksakahjustusega patsientidel teostatud uuringust on ilmnenu, et mõõdukas mittetsirrotiline maksahaigus ei mõjuta tolkapooni farmakokineetikat. Ent mõõduka tsirrotilise maksahaigusega patsientidel vähenes seondumata tolkapooni kliirens peaaegu 50%. Selle tulemusena võib kahekordselt suurene da seondumata ravimi keskmine kontsentratsioon.

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole tolkapooni farmakokineetikat uuritud. Ent kliinilistes uuringutes on populatsiooni farmakokineetikat kasutades uuritud seost neerufunktsiooni ja tolkapooni farmakokineetika vahel. Enam kui 400 patsiendilt saadud andmed on kinnitanud, et neerufunktsioon ei mõjuta tolkapooni farmakokineetikat laias kreatiniini kliirensi väärtuste (30...130 ml/min) vahemikus. Seda võib seletada fakt, et uriiniga eritub vaid ebaoluline kogus tolkapoonist ning põhimetaboliit tolkapoonglükuroniid eritub nii uriini kui sapiga (roojaga).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

### Kartsinogenees, mutagenees

24-kuulises kartsinogeensusuuringus tekkisid neeru epiteeliaalsed kasvaja d (adenoomid või kartsinoomid) 3% ja 5% rottidest vastavalt keskmise ja suure annuse grupis. Väikese annuse grupis aga neerukahjustuse tunnuseid ei ilmnenu. Rottide kartsinogeensusuuringu suure annuse grupis täheldati emaka adenokartsinoomide esinemissageduse suurenemist. Hiirte ja koertega teostatud kartsinogeensusuuringutes sarnaseid neerukahjustuse leide ei täheldatud.

## Mutagenees

Mutageensustestides ei ole ilmnenud tolkapooni genotoksilist toimet.

## Reproduktsioonitoksilisus

Üksinda manustamisel ei olnud tolkapoon teratogeenne ega omanud toimet fertiilsusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba)

Mikrokristalne tselluloos

Povidoon K30

Naatriumtärklisglükolaat

Laktoosmonohüdraat

Talk

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Metüülhüdroksüpropüütselluloos

Talk

Kollane raudoksiid

Etüütselluloos

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin

Naatriumlaurüülsulfaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PE/PVDC blisterpakendid (30 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis).

Merevaikkollased klaaspudelid ilma niiskustimava aineta (100 õhukese polümeerikattega tabletti pudelis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Viartis Healthcare Limited



Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/044/004-6

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997

Müügiloa uuendamise kuupäev: 31. august 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. juuli 2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

• **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Pudeli karp ja etikett

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tasmar 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Tolcaponum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tolkapooni.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti  
200 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne.  
Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Ärge murdke või purustage tabletti.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tasmar 100 mg (on asjakohane vaid välispakendi korral)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Blisterpakendite karp**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tasmar 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Tolcaponum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tolkapooni.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne.  
Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Ärge murdke või purustage tabletti.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST**



**TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tasmar 100 mg (on asjakohane vaid välispakendi korral)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Blisterpakend**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tasmar 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Tolcaponum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Viartis Healthcare Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****Pudeli karp ja etikett****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tasmar 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Tolcaponum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tolkapooni.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne.  
Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Ärge murdke või purustage tabletti.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/97/044/006 100 tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tasmar 200 mg (on asjakohane vaid välispakendi korral)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Blisterpakendite karp**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tasmar 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Tolcaponum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tolkapooni.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.  
Täiendava informatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne.  
Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Ärge murdke või purustage tabletti.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tasmar 200 mg (on asjakohane vaid välispakendi korral)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Blisterpakend**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tasmar 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Tolcaponum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Viartis Healthcare Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Tasmar 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid tolcapoon (*tolcaponium*)

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Tasmar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tasmar'i võtmist
3. Kuidas Tasmar'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tasmar'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Tasmar ja milleks seda kasutatakse**

Parkinsonismi raviks. Tasmar'it kasutatakse koos ravimiga levodopa (levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopana).

Tasmar'it kasutatakse juhul, kui ükski teine alternatiivne ravim ei suuda stabiliseerida teie Parkinsoni tõbe.

Parkinsoni tõve raviks, kui te juba võtate levodopat.

Katehhool-*O*-metüültransferaas (COMT), organismiomane valk (ensüüm), lammutab levodopat.

Tasmar blokeerib selle ensüümi ja sellega aeglustab levodopa lammutamist. See tähendab, et Tasmar'i kasutamine koos levodopaga (levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopa preparaadina) peaks viima teie Parkinsoni tõve sümptomite paranemiseni.

#### **2. Mida on vaja teada enne Tasmar'i kasutamist**

##### **Tasmar'it ei tohi võtta**

- kui teil on maksahaigus või suurenenud maksaensüümide aktiivsus;
- kui teil on rasked tahtmatud sundliigutused (düskineesia);
- kui teil on kunagi olnud raskekujuline lihaste jäikus, palavik või segasusseisund (maliigne neuroleptiline sündroom (NMS)) ja/või kui teil esineb skeletilihaste kahjustumine (mittetraumaatiline rabdomüolüüs) või palavik (hüpertermia);
- kui olete tolkapooni või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline;
- kui teil on teatud liiki kasvaja neerupealises (feokromotsütoom);
- kui te võtate teatud ravimeid, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse raviks, mida nimetatakse mitteselektiivseteks monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoriteks.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Tasmar'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge alustage Tasmar'i kasutamist enne, kui arst:

- on kirjeldanud Tasmar-raviga kaasnevaid ohte
- on selgitanud vajalikke meetmeid nende ohtude vähendamiseks
- on vastanud teie võimalikele tekkinud küsimustele

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda. Arst arutleb teiega Tasmar'i raseduse-aege võtmisega kaasuvaid riske ja ravist saadavat kasu. Imikutel ei ole Tasmar'i toimet uuritud. Ravi ajal Tasmar'iga ei tohi te last imetada.

Rääkige oma arstile, kui teie või teie perekond/hooldaja märkab teis tungi või iha käituda teile ebatavalisel moel, või kui te ei suuda vastu panna impulssidele, ajendile või kiusatusele teha midagi, mis võib teid ennast või teisi kahjustada. Sellist käitumist nimetatakse impulsside kontrollimise häireteks ja siia võivad kuuluda hasartmängusõltuvus, liigsöömine või arutu rahakulutamine, ebatavaliselt kõrge sugutung või mure suurenenud seksuaalsete mõtete või tunnete suhtes. Arstil võib tekkida vajadus teie raviskeem üle vaadata.

Teile määratakse Tasmar'it ainult juhul, kui ükski teine alternatiivne ravim ei suuda piisavalt kontrollida teie Parkinsoni tõbe.

Lisaks võib arst lõpetada teie ravi Tasmar'iga, kui 3 nädala möödudes ei ole ilmnenud piisavat paranemist, mis õigustaks ravi jätkamisega kaasnevaid riske.

### **Maksakahjustus**

Tasmar võib põhjustada harvaesinevat, kuid potentsiaalselt eluohtlikku maksakahjustust. Maksakahjustus on sagedamini tekkinud pärast esimest ja enne kuuendat ravikuud. Samuti tuleb märkida, et naispatsientidel võib olla suurem oht maksakahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb kaaluda järgmiste vältivate meetmete rakendamist.

Enne ravi alustamist:

Maksakahjustuse ohu vähendamiseks ei tohi te Tasmar'it kasutada juhul, kui

- te põete maksahaigust
  - enne ravi alustamist tehtud vereanalüüsid (maksaensüümide ALAT (alaniinaminotransferaas) ja ASAT (aspartaaminotransferaas) määramine) näitavad maksatalitluse häireid.

Ravi ajal:

Ravi ajal tehakse vereanalüüsid järgmise intervalliga:

- esimesel 12 ravikuul iga 2 nädala järel,
- järgneva 6 kuu jooksul iga 4 nädala järel,
- seejärel edasise ravi jooksul iga 8 nädala järel.

Kui nendes vereanalüüsides ilmnevad kõrvalekalded, siis ravi lõpetatakse.

Ravi Tasmar'iga võib mõnikord põhjustada maksatalitluse häireid. Kui teil tekivad sellised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu (eriti maksapiirkonnas paremal pool ülakõhus), isutus, nõrkus, palavik, tume uriin, ikterus (naha ja silmavalgete kollasus) või tavalisest kergemini tekkiv väsimus, peate otsekohe ühendust võtma oma arstiga.

Kui teid on juba Tasmar'iga ravitud ning teil on ravi ajal tekkinud äge maksakahjustus, ei tohi te ravi Tasmar'iga uuesti alustada.

### **MNS (maliigne neuroleptiline sündroom)**

Maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) sümptomid võivad ilmnedu Tasmar-ravi ajal.

MNS-ile on iseloomulikud mõned või kõik järgnevad sümptomid:

- tugev lihasjäikus, lihaste, käte või jalgade tõmbused ning lihaste valulikkus. Lihaskahjustus võib mõnikord põhjustada uriini tumenemist.
- muud tähtsad sümptomid on kõrge palavik ja vaimne segasus.

Harva võib Tasmar'i või teiste parkinsonismivastaste ravimite annuse järsu vähendamise või ravi lõpetamise järgselt tekkida raskekujuline lihasjäikus, palavik või vaimne segasus. Kui see juhtub, tuleb sellest teavitada oma arsti.

Tuleb kaaluda järgmiste vältivate meetmete rakendamist.

Enne ravi alustamist:

Vähendamaks MNS-i ohtu, ei tohi te Tasmar'it kasutada juhul, kui teil on arsti sõnul raske düskineesia (tahtmatud ehk sundliigutused) või te olete kunagi põdenud haigust, mis võis olla MNS. Informeerige oma arsti kõigist kasutatavatest retsepti- ja käsimüügiravimitest, kuna MNS-i oht võib suureneeda, kui te kasutate teatud ravimeid.

Ravi ajal:

Kui teil tekivad ülalkirjeldatud sümptomid, mis võivad teie arvates olla MNS-i tunnused, teatage neist otsekohe oma arstile.

Ärge lõpetage arsti teadmata ravi Tasmar'i või mistahes muu Parkinsoni tõve ravimiga, kuna see võib viia MNS-i ohu suurenemiseni.

### **Teavitage oma arsti ka:**

- kui teil on mõni muu haigus peale Parkinsoni tõve,
- kui te olete allergiline teiste ravimite, toidu- või värvainete suhtes,
- varsti pärast Tasmar-ravi alustamist ja ravi ajal võivad teil tekkida levodopast põhjustatud sümptomid nagu tahtmatud liigutused (düskineesia) ja iiveldus.

Kui te tunnete ennast halvasti, võtke ühendust oma arstiga, kuna te võite vajada levodopa annuse vähendamist.

### **Lapsed ja noorukid**

Tasmar'i ei soovitata alla 18-aastastel lastel kasutada, sest puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta. Lastel ja noorukitel kasutamiseks ei ole sobivat näidustust.

### **Muud ravimid ja Tasmar**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate ,olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (käsimüügiravimeid ja taimseid ravimeid).

Palun informeerige oma arsti kõigist teistest ravimitest, mida kasutate, eriti kui te võtate:

- antidepressante,
- *alfa*-metüül dopat (kasutatakse vererõhu alandamiseks),
- apomorfiini (kasutatakse Parkinsoni tõve korral),
- dobutamiini (kasutatakse kroonilise südamehaiguse raviks),
- adrenaliini ja isoprenaliini (mõlemaid kasutatakse südamelihase infarkti korral) kohta.
- varfariini tüüpi antikoagulante (verehüübimist takistavad ravimid). Sellisel juhul võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida, kui hästi teie veri hüübib.

Kui te lähete haiglasse või kui teile määratakse mõni uus ravim, teavitage arsti Tasmar'i võtmisest.

### **Tasmar koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Tasmar'it võib võtta koos toiduga või ilma.

Tasmar'it tuleb võtta 1 klaasitäie veega.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust. Arst arutab teiega Tasmar'i raseduse ajal kasutamisega seotud riske ja kasu.

Imikutel ei ole Tasmar'i toimet uuritud. Tasmar-ravi ajal ei tohi te last rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kuna Parkinsoni tõi võib kahjustada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, arutage seda oma arstiga.

Tasmar avaldab mõju Parkinsoni tõve sümptomitele. Tasmar'i kasutamine koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega võib põhjustada ülemäärast uimasust (somniaolentsust) ja äkilise

uinumise episoode (te võite ootamatult uinuda). Seetõttu peate hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest, kuni korduvad episoodid ja ülemäärane unisus on taandunud.

### **Tasmar sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

### **3. Kuidas Tasmar’it võtta**

Võtke Tasmar’it alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga või apteekriga.

#### Annus ja manustamise sagedus

Arst alustab ravi alati standardannusega 1 tablett kolm korda ööpäevas (100 mg (1 tablett)).

Kui ravi alustamisele järgneva 3 nädala jooksul ei ilmne paranemist, tuleb Tasmar’i kasutamine lõpetada.

Ravitoime parandamiseks võib arst annust suurendada 2 tabletti 3 korda päevas (200 mg 3 korda päevas), kui annuse suurendamisest saadav kasu aitab teie parkinsonitõve sümptomeid hoida paremini kontrolli all ja see kaalub üles kõrvaltoimete võimaliku tõusu. Suurema annuse kasutamisel võivad kõrvaltoimed tihti olla rasked ja haarata maksa. Kui kokku 3 nädala pärast ei ole suurema annuse kasutamine andnud oodatud toimet, lõpetab arst Tasmar-ravi.

Tasmar-ravi alustamisel ja ravi ajal võib teie levodopa annus vajada muutmist. Arst ütleb teile, mida teha.

#### **Kuidas ravimit võtta:**

Neelake Tasmar alla koos klaasitäie veega.

Tablette ei tohi poolitada ega purustada.

Tasmar’i esimene tablett tuleb võtta hommikul koos teie teise parkinsonismivastase ravimi “levodopa“ annusega.

Tasmar’i järgmised annused tuleb võtta 6 ja 12 tundi hiljem.

<b>Aeg</b>	<b>Annus</b>	<b>Märkus</b>
Hommik	Tasmar’i 1 õhukese polümeerikattega tablett	Koos päeva esimese levodopa annusega
Päeva jooksul	Tasmar’i 1 õhukese polümeerikattega tablett	
Õhtu	Tasmar’i 1 õhukese polümeerikattega tablett	

#### **Kui te võtate Tasmar’it rohkem kui ette nähtud**

Kontaktkeeruge otsekohe oma arsti, apteekri või haiglaga, kuna te võite vajada viivitamatult arstiabi. Kui teie ravimit võtab kogemata keegi teine, võtke otsekohe ühendust arsti või haiglaga, kuna see inimene võib vajada viivitamatult arstiabi.

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, pearinglus ja hingamisraskused.

#### **Kui te unustate Tasmar’it võtta**

Võtke ravim sisse niipea kui meelde tuleb ning seejärel jätkake ravimi võtmist tavalistel aegadel. Kuid kui järgmise annuse võtmise aeg on juba ees, ärge võtke kahekordset annust, et unustatud annus tasa teha. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata. Kui te olete unustanud võtta mitu annust, palun informeerige sellest oma arsti ja järgige tema soovitusi.

### Kui te lõpetate Tasmari võtmise

Ärge vähendage ravimi annust ega lõpetage ravi, kui arst ei ole nii määranud. Ärge vähendage ravimi annust ega lõpetage ravi, kui arst ei ole nii määranud. Tasmari-ravi kestuse osas tuleb alati järgida arsti ettekirjutusi.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgmiselt:

Väga sage:	Esineb enam kui 1 kasutajal 10st
Sage:	Esineb kuni 1 kasutajal 10st
Aeg-ajalt:	Esineb kuni 1 kasutajal 100st
Harv:	Esineb kuni 1 kasutajal 1000st
Väga harv:	Esineb kuni 1 kasutajal 10000st
Teadmata:	Sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

#### Õelge oma arstile või apteekrile niipea kui võimalik

- kui te **ei tunne end** Tasmari'i võtmise ajal **hästi**
- kui teil esineb **iiveldust, oksendamist, kõhuvalu, isu kaotust, nõrkust, palavikku, uriini tumenemist või nahakollasust**, sest aeg-ajalt on täheldatud maksatalitluse häireid ja mõnikord rasket maksapõletikku
- kui te märkate, et teie **uriin on tume**, sest see võib olla lihas- või maksakahjustuse tunnus. Igasugune muu uriini kollasemaks muutumine on enamasti ohutu.
- kui teil tekib **püsiv või raske kõhulahtisus**.

Varsti pärast Tasmari-ravi alustamist ja ravi ajal võivad teil tekkida levodopa poolt põhjustatud sümptomid, nagu tahtmatud ehk sundliigutused ja iiveldus. Seega, kui te ennast halvasti tunnete, siis võtke ühendust oma arstiga, kuna teie levodopa annus võib vajada muutmist.

#### Teised võimalikud kõrvaltoimed:

##### Väga sage:

- tahtmatud liigutused (düskineesia),
- iiveldus, isu langus, kõhulahtisus,
- peavalu, pearinglus
- unehäired, unetus,
- pearinglus püsti seistes, (ortostaatilised kaebused),
- vaimne segasus ja hallutsinatsioonid,
- liigutuste häired koos tahtmatute lihasspasmide või lihastoonuse häirega (düstoonia),
- unenägude sageduse kasv.

##### Sage:

- valu rinnus,
- kõhukinnisus, düspepsia, kõhuvalu, oksendamine, suukuivus,
- minestamine,
- suurem higistamine,
- gripilaadsed sümptomid,
- vähenenud tahtlikud ja tahtmatud liigutused (hüpokineesia),
- ülemiste hingamisteede infektsioonid,
- spetsiifiliste maksaensüümide aktiivsuse tõus,
- uriini värvuse muutus.

##### Aeg-ajalt:

- maksakahjustus, mis harvadel juhtudel on lõppenud surmaga

**Harv:**

- raskekujuline lihasjäikus, palavik või vaimne segasus (maliigne neuroleptiline sündroom) parkinsonismivastaste ravimite annuse järsu vähendamise või ravi lõpetamise järgselt.
- impulsiivse kontrolli häired (võimetus vastu panna impulsile teha midagi, mis võib olla kahjulik).  
See võib hõlmata:
  - o tugevat impulssi liigseks hasartmänguruseks hoolimata tõsiselt mõjuvatest tagajärgedest isendale või perekonnale.
  - o muutunud või suurenenud seksuaalne huvi ja käitumine, mis valmistab tõsist muret teile endale või teistele, näiteks suurenenud sugutung.
  - o Kontrollimatu ostlemine või rahakulutamine
  - o Liigsöömissööstud (suure koguse toidu söömine lühikese aja jooksul) või kompulsiiivne söömine (süüakse rohkem toitu, kui tavaliselt või rohkem, kui seda vajatakse teie näljatunde kustutamiseks).

**Rääkige oma arstile, kui te täheldate sellist käitumist; ta arutleb teiega, milliste meetoditega saab neid sümptomeid kontrollida või vähendada.**

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Tasmar'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Tasmar'it, kui märkate, et tabletid on kahjustatud.

**6. Pakendi sisu ja muu teave****Mida Tasmar sisaldab**

- Toimeaine on tolkapoon (100 mg igas õhukese polümeerikattega tablettis).
- Abiained on:
  - Tableti sisu: kaltsiumvesinikfosfaat, mikrokristalne tselluloos, povidoon K30, naatriumtärklisglükolaat, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 "Tasmar sisaldab laktoosi"), talk, magneesiumstearaat.
  - Tableti kate: metüülhüdrosüpropüültselluloos, talk, kollane raudoksiid, etüültselluloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, naatriumlaurüülsulfaat.

**Kuidas Tasmar välja näeb ja pakendi sisu**

Tasmar on kahvatu- või helekollast värvi ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett. Tableti ühele küljele on pressitud „TASMAR“ ja „100“. Tasmar on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena, mis sisaldavad 100 mg tolkapooni. Tabletid on blisterpakendites, 30 või 60 tabletti pakendis ja klaaspudelites, 30, 60, 100 või 200 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloo hoidja**

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Nederland**

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

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Liivalaia 13/15  
10118 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Τηλ: +30 210 6 77 5690

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Guglgasse 15  
A-1110 Wien  
Tel: + 43 1 86 390

**España**

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

**France**

Viatriis Médical  
Bis place de la Défense  
Tour Trinity  
92400 Courbevoie  
Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 18711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Meda Pharma S.p.A.  
Via Felice Casati, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 0261246921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

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

**Lietuva**

Meda Pharma SIA  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
ul. Postępu 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 7.4  
1990-095 Lisboa  
Tel:+351 214 127 200

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Tel: +46 8 630 1900

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.





## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Tasmar 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid tolcapoon (*tolcaponium*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tasmar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tasmar'i võtmist
3. Kuidas Tasmar'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tasmar'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Tasmar ja milleks seda kasutatakse**

Parkinsonismi raviks. Tasmar'it kasutatakse koos ravimiga levodopa (levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopana).

Tasmar'it kasutatakse juhul, kui ükski teine alternatiivne ravim ei suuda stabiliseerida teie Parkinsoni tõbe.

Parkinsoni tõve raviks, kui te juba võtate levodopat.

Katehhool-O-metüültransferaas (COMT), organismiomane valk, lammutab Parkinsoni tõve raviks kasutatavat ravimit levodopat. Tasmar blokeerib selle ensüümi ja aeglustab sellega levodopa lammutamist. See tähendab, et Tasmar'i kasutamine koos levodopaga (levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopa preparaadina) peaks viima teie Parkinsoni tõve sümptomite paranemiseni.

#### **2. Mida on vaja teada enne Tasmar'i kasutamist**

##### **Tasmar'it ei tohi võtta**

- kui teil on maksahaigus või suurenenud maksaensüümide aktiivsus;
- kui teil on rasked tahtmatud ehk sundliigutused (düskineesia);
- kui teil on kunagi olnud raskekujuline lihaste jäikus, palavik või segasusseisund (maliigne neuroleptiline sündroom (NMS)) ja/või kui teil esineb skeletilihaste kahjustumine (mittetraumaatiline rabdomüolüüs) või palavik (hüpertermia);
- kui olete tolkapooni või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline;
- kui teil on teatud liiki kasvaja neerupealises (feokromotsütoom);
- kui te võtate teatud ravimeid, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse raviks, mida nimetatakse mitteselektiivseteks monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoriteks.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Tasmar'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge alustage Tasmar'i kasutamist enne, kui arst:

- on kirjeldanud Tasmar-raviga kaasnevaid ohte
- on selgitanud vajalikke meetmeid nende ohtude vähendamiseks
- on vastanud teie võimalikele tekkinud küsimustele

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda. Arst arutleb teiega Tasmar'i raseduse-aege võtmisega kaasuvaid riske ja ravist saadavat kasu. Imikutel ei ole Tasmar'i toimet uuritud. Ravi ajal Tasmar'iga ei tohi te last imetada.

Rääkige oma arstile, kui teie või teie perekond/hooldaja märkab teie tunni või iha käituda teile ebatavalisel moel, või kui te ei suuda vastu panna impulssidele, ajendile või kiusatusele teha midagi, mis võib teid ennast või teisi kahjustada. Sellist käitumist nimetatakse impulsside kontrollimise häireteks ja siia võivad kuuluda hasartmängusõltuvus, liigsöömine või arutu rahakulutamine, ebatavaliselt kõrge sugutung või mure suurenenud seksuaalsete mõtete või tunnete suhtes. Arstil võib tekkida vajadus teie raviskeemi üle vaadata.

Teile määratakse Tasmar'it ainult juhul, kui ükski teine alternatiivne ravim ei suuda piisavalt kontrollida teie Parkinsoni tõbe.

Lisaks võib arst lõpetada teie ravi Tasmar'iga, kui 3 nädala möödudes ei ole ilmnenud piisavat paranemist, mis õigustaks ravi jätkamisega kaasnevaid riske.

### **Maksakahjustus**

Tasmar võib põhjustada harvaesinevat, kuid potentsiaalselt eluohtlikku maksakahjustust. Maksakahjustus on sagedamini tekkinud pärast esimest ja enne kuuendat ravikuud. Samuti tuleb märkida, et naispatsientidel võib olla suurem oht maksakahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb kaaluda järgmiste vältivate meetmete rakendamist.

Enne ravi alustamist:

Maksakahjustuse ohu vähendamiseks ei tohi te Tasmar'it kasutada juhul, kui

- te põete maksahaigust
  - enne ravi alustamist tehtud vereanalüüsid (maksaensüümide ALAT (alaniinaminotransferaas) ja ASAT (aspartaaminotransferaas) määramine) näitavad maksatalitluse häireid.

Ravi ajal:

Ravi ajal tehakse vereanalüüsid järgmise intervalliga:

- esimesel raviaastal iga 2 nädala järel,
- järgneva kuue kuu jooksul iga 4 nädala järel
- seejärel edasise ravi jooksul iga 8 nädala järel

Kui nendes vereanalüüsides ilmnevad kõrvalekalded, siis ravi lõpetatakse.

Ravi Tasmar'iga võib mõnikord põhjustada maksatalitluse häireid. Kui teil tekivad sellised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu (eriti maksapiirkonnas paremal pool ülakõhus), isutus, nõrkus, palavik, tume uriin, ikterus (naha ja silmavalgete kollasus) või tavalisest kergemini tekkiv väsimus, peate otsekohe ühendust võtma oma arstiga.

Kui teid on juba Tasmar'iga ravitud ning teil on ravi ajal tekkinud äge maksakahjustus, ei tohi te ravi Tasmar'iga uuesti alustada.

### **MNS (maliigne neuroleptiline sündroom)**

Maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) sümptomid võivad ilmnedagi Tasmar-ravi ajal.

MNS-le on iseloomulikud mõned või kõik järgnevad sümptomid:

- tugev lihaskõvumus, lihaste, käte või jalgade tõmbused ning lihaste valulikkus. Lihaskahjustus võib mõnikord põhjustada uriini tumenemist.
- muud tähtsad sümptomid on kõrge palavik ja vaimne segasus.

Väga harva võib Tasmar'i või teiste parkinsonismivastaste ravimite annuse järsku vähendamise või ravi lõpetamise järgselt tekkida raskekujuline lihaskõvumus, palavik või vaimne segasus. Kui see juhtub, tuleb sellest teavitada oma arsti.

Tuleb kaaluda järgmiste vältivate meetmete rakendamist.

Enne ravi alustamist:

Vähendamaks MNS-i ohtu, ei tohi te Tasmar'it kasutada juhul, kui teil on arsti sõnul raske düskineesia (tahtmatud ehk sundliigutused) või te olete kunagi põdenud haigust, mis võis olla MNS.

Informeerige oma arsti kõigist kasutatavatest retsepti- ja käsimüügiravimitest, kuna MNS-i oht võib suureneeda, kui te kasutate teatud ravimeid.

Ravi ajal:

Kui teil tekivad ülalkirjeldatud sümptomid, mis võivad teie arvates olla MNS-i sündroomi tunnused, teatage neist otsekohe oma arstile.

Ärge lõpetage arsti teadmata ravi Tasmar'i või mistahes muu Parkinsoni tõve ravimiga, kuna see võib viia MNS-i ohu suurenemiseni.

### **Teavitage oma arsti ka:**

- kui teil on mõni muu haigus peale Parkinsoni tõve.
- kui te olete allergiline teiste ravimite, toidu- või värvainete suhtes.
- varsti pärast Tasmar-ravi alustamist ja ravi ajal võivad teil tekkida levodopast põhjustatud sümptomid nagu tahtmatud liigutused (düskineesia) ja iiveldus.

Kui te tunnete ennast halvasti, võtke ühendust oma arstiga, kuna te võite vajada levodopa annuse vähendamist.

### **Lapsed ja noorukid**

Tasmar'i ei soovitata alla 18-aastastel lastel kasutada, sest puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta. Lastel ja noorukitel kasutamiseks ei ole sobivat näidustust.

### **Muud ravimid ja Tasmar**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (käsimüügiravimeid ja taimseid ravimeid).

Palun informeerige oma arsti kõigist teistest ravimitest, mida kasutate, eriti kui te võtate:

- antidepressantide,
- *alfa*-metüüldopa (kasutatakse vererõhu alandamiseks),
- apomorfiini (kasutatakse Parkinsoni tõve korral),
- dobutamiini (kasutatakse kroonilise südamehaiguse raviks),
- adrenaliini ja isoprenaliini (mõlemaid kasutatakse südamelihase infarkti korral) kohta.
- varfariini tüüpi antikoagulante (verehüübimist takistavad ravimid). Sellisel juhul võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida, kui hästi teie veri hüübib.

Kui te lähete haiglasse või kui teile määratakse mõni uus ravim, teavitage arsti Tasmar'i võtmisest.

### **Tasmar'i võtmine koos toidu ja joogiga**

Tasmar'it võib võtta koos toiduga või ilma.

Tasmar'it tuleb võtta 1 klaasitäie veega.

### **Rasedus ja imetamine**

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust. Arst arutab teiega Tasmar'i raseduse ajal kasutamisega seotud riske ja kasu.

Imikutel ei ole Tasmar'i toimet uuritud. Tasmar-ravi ajal ei tohi te last rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kuna Parkinsoni tõbi võib kahjustada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, arutage seda oma arstiga.

Tasmar avaldab mõju Parkinsoni tõve sümptomitele. Tasmar'i kasutamine koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega võib põhjustada ülemäärast uimasust (somniaolentsust) ja äkilise

uinumise episoode (te võite ootamatult uinuda). Seetõttu peate hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest, kuni korduvad episoodid ja ülemäärane unisus on taandunud.

### **Tasmar sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

### **3. Kuidas Tasmar’it võtta**

Võtke Tasmar’it alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga või apteekriga.

#### Annus ja manustamise sagedus

Arst alustab ravi alati standardannusega 1 tablett 3 korda ööpäevas (100 mg (1 tablett)).

Kui ravi alustamisele järgneva 3 nädala jooksul ei ilmne paranemist, tuleb Tasmar’i kasutamine lõpetada.

Ravitoime parandamiseks võib arst ainult siis annust suurendada (200 mg 3 korda päevas), kui annuse suurendamisest saadav kasu aitab teie parkinsonitõve sümptomeid hoida paremini kontrolli all ja see kaalub üles kõrvaltoimete võimaliku tõusu. Suurema annuse kasutamisel võivad kõrvaltoimed tihti olla rasked ja haarata maksa. Kui kokku 3 nädala pärast ei ole suurema annuse kasutamine andnud oodatud toimet, lõpetab arst Tasmar-ravi.

Tasmar-ravi alustamisel ja ravi ajal võib teie levodopa annus vajada muutmist. Arst ütleb teile, mida teha.

#### **Kuidas ravimit võtta:**

Neelake Tasmar alla koos klaasitäie veega.

Tablette ei tohi poolitada ega purustada.

Tasmar’i esimene tablett tuleb võtta hommikul koos teie teise parkinsonismivastase ravimi “levodopa“ annusega.

Tasmar’i järgmised annused tuleb võtta 6 ja 12 tundi hiljem.

<b>Aeg</b>	<b>Annus</b>	<b>Märkus</b>
Hommik	Tasmar’i 1 õhukese polümeerikattega tablett	Koos päeva esimese levodopa annusega
Päeva jooksul	Tasmar’i 1 õhukese polümeerikattega tablett	
Õhtu	Tasmar’i 1 õhukese polümeerikattega tablett	

#### **Kui te võtate Tasmar’it rohkem kui ette nähtud**

Kontakteeruge otsekohe oma arsti, apteekri või haiglaga, kuna te võite vajada viivitamatult arstiabi. Kui teie ravimit võtab kogemata keegi teine, võtke otsekohe ühendust arsti või haiglaga, kuna see inimene võib vajada viivitamatult arstiabi.

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, pearinglus ja hingamisraskus.

#### **Kui te unustate Tasmar’it võtta**

Võtke ravim sisse niipea kui meelde tuleb ning seejärel jätkake ravimi võtmist tavalistel aegadel. Kuid kui järgmise annuse võtmise aeg on juba ees, ärge võtke kahekordset annust, et unustatud annus tasa teha. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata. Kui te olete unustanud võtta mitu annust, palun informeerige sellest oma arsti ja järgige tema soovitusi.

### Kui te lõpetate Tasmari võtmise

Ärge vähendage ravimi annust ega lõpetage ravi, kui arst ei ole nii määranud. Ärge vähendage ravimi annust ega lõpetage ravi, kui arst ei ole nii määranud. Tasmari-ravi kestuse osas tuleb alati järgida arsti ettekirjutusi.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgmiselt:

Väga sage:	Esineb enam kui 1 kasutajal 10st
Sage:	Esineb kuni 1 kasutajal 10st
Aeg-ajalt:	Esineb kuni 1 kasutajal 100st
Harv:	Esineb kuni 1 kasutajal 1000st
Väga harv:	Esineb kuni 1 kasutajal 10000st
Teadmata:	Sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

#### Õelge oma arstile või apteekrile niipea kui võimalik

- kui te **ei tunne end** Tasmari'i võtmise ajal **hästi**
- kui teil esineb **iiveldust, oksendamist, kõhuvalu, isu kaotust, nõrkust, palavikku, uriini tumenemist või nahakollasust**, sest üksikjuhtudel on täheldatud maksatalitluse häireid ja mõnikord rasket maksapõletikku.
- kui te märkate, et teie **uriin on tume**, sest see võib olla lihas- või maksakahjustuse tunnus. Igasugune muu uriini kollasemaks muutumine on enamasti ohutu.
- kui teil tekib **püsiv või raske kõhulahtisus**.

Varsti pärast Tasmari-ravi alustamist ja ravi ajal võivad teil tekkida levodopa poolt põhjustatud sümptomid, nagu tahtmatud ehk sundliigutused ja iiveldus. Seega, kui te ennast halvasti tunnete, siis võtke ühendust oma arstiga, kuna teie levodopa annus võib vajada muutmist.

#### Teised võimalikud kõrvaltoimed:

##### Väga sage:

- tahtmatud liigutused (düskineesia),
- iiveldus, isu langus, kõhulahtisus,
- peavalu, pearinglus
- unehäired, unetus,
- pearinglus püsti seistes, (ortostaatilised sümptomid),
- vaimne segasus ja hallutsinatsioonid
- liigutuste häired koos tahtmatute lihasspasmide või lihastoonuse häirega (düstoonia),
- unenägude sageduse kasv

##### Sage:

- valu rinnus,
- kõhukinnisus, düspepsia, kõhuvalu, oksendamine, suukuivus,
- minestamine,
- suurem higistamine,
- gripilaadsed sümptomid,
- vähenenud tahtlikud ja tahtmatud liigutused (hüpokineesia),
- ülemiste hingamisteede infektsioonid,
- spetsiifiliste maksaensüümide aktiivsuse tõus,
- uriini värvuse muutus.

##### Aeg-ajalt:

- maksakahjustus, mis harvadel juhtudel on lõppenud surmaga

**Harv:**

- raskekujuline lihasjäikus, palavik või vaimne segasus (maliigne neuroleptiline sündroom) parkinsonismivastaste ravimite annuse järsu vähendamise või ravi lõpetamise järgselt.
- impulsikontrolli häired (võimetus vastu panna impulsile teha midagi, mis võib olla kahjulik). See võib hõlmata:
  - o tugevat impulssi liigseks hasartmänguruseks hoolimata tõsiselt mõjuvatest tagajärgedest iseendale või perekonnale.
  - o muutunud või suurenenud seksuaalne huvi ja käitumine, mis valmistab tõsist muret teile endale või teistele, näiteks suurenenud sugutung.
  - o Kontrollimatu ostlemine või rahakulutamine
  - o Liigsöömissööstud (suure koguse toidu söömine lühikese aja jooksul) või kompulsivne söömine (süüakse rohkem toitu, kui tavaliselt või rohkem, kui seda vajatakse teie näljatunde kustutamiseks).

**Rääkige oma arstile, kui te täheldate sellist käitumist; ta arutleb teiega, milliste meetoditega saab neid sümptomeid kontrollida või vähendada.**

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Tasmar'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Tasmar'it, kui märkate, et tabletid on kahjustatud.

**6. Pakendi sisu ja muu teave****Mida Tasmar sisaldab**

- Toimeaine on tolkapoon (200 mg igas õhukese polümeerikattega tablettis).
- Abiained on:
  - Tableti sisu: kaltsiumvesinikfosfaat, mikrokristalne tselluloos, povidoon K30, naatriumtärklisglükolaat, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 "Tasmar sisaldab laktoosi"), talk, magneesiumstearaat.
  - Tableti kate: metüülhüdrosüpropüültselluloos, talk, kollane raudoksiid, etüültselluloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, naatriumlaurüülsulfaat.

**Kuidas Tasmar välja näeb ja pakendi sisu**

Tasmar on oranžikas- või pruunikaskollast värvi ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett. Tableti ühele küljele on pressitud „TASMAR“ ja „200“. Tasmar on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena, mis sisaldavad 200 mg tolkapooni. Tabletid on blisterpakendites, 30 või 60 tabletti pakendis ja klaaspudelites, 100 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Viatris Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park

Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Nederland**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Liivalaia 13/15  
10118 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Guglgasse 15  
A-1110 Wien  
Tel: + 43 1 86 390

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Τηλ: +30 210 6 77 5690

**Polska**

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



**España**

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

**France**

Viatriis Médical  
Bis place de la Défense  
Tour Trinity  
92400 Courbevoie  
Tél: +33 (0) 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 18711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Meda Pharma S.p.A.  
Via Felice Casati, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 0261246921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

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

**Lietuva**

Meda Pharma SIA  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

**Portugal**

BGP Products, Unipessoal, Lda.  
Av. D. João II,  
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4  
1990-095 Lisboa  
Tel: +351 214 127 200

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Tel: +46 8 630 1900

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.