

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 100 mg tolkaponia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Kellertävä/vaaleankeltainen, kuusikulmion muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkinnät "TASMAR" ja "100".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tasmar yhdistettynä joko levodopa/benseratsidiin tai levodopa/karbidopaan on tarkoitettu idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, silloin kun potilas vastaa levodopahoitoon ja hänellä on tilanvaihteluita, ja hoito muilla katekoli-*O*-metyylitransferaasin (COMT) estäjillä on ollut tehoton, tai potilas ei siedä muita COMT-estäjiä (ks. kohta 5.1). Koska henkeä uhkaavan, akuutin maksavaurion riski on olemassa, Tasmaria ei pidetä ensisijaisena lisälääkkeenä levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopahoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tasmar on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdessä levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopa-valmisteiden kanssa, joten näiden levodopavalmisteiden valmisteyhteenvedot pätevät myös niiden käyttöön samanaikaisesti Tasmarin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Tasmarin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Lapsille ja nuorille relevantteja käyttöaiheita ei ole.

Iäkkäät

Tasmar-annosta ei ole tarpeen suositella säädettäväksi eri tavalla iäkkäille potilaille.

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3)

Tasmar on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksasairaus tai kohonneita maksaentsyymisarvoja.

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)

Tasmar-annoksen muuttamista ei suositella lievistä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Potilaan hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta, jos hänellä on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Tolkaponin siedettävyydestä näissä potilasryhmissä ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Tasmaria saa määrätä vain pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoitoon perehtynyt lääkäri, joka myös seuraa hoitoa.

Tasmar otetaan suun kautta kolmesti vuorokaudessa. Tasmar voidaan ottaa tyhjään vatsaan tai ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Tasmar-tabletit ovat kalvopäällysteisiä. Tolkaponin kitkerän maun takia tabletit on nieltävä kokonaisina.

Tasmar voidaan yhdistää kaikkiin levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopalaikemuotoihin (ks. myös kohta 4.5).

Päivän ensimmäinen Tasmar-annos otetaan yhdessä päivän ensimmäisen levodopavalmisteen kanssa ja seuraavat annokset noin 6 ja 12 tunnin kuluttua. Tasmar voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Tasmarin suositeltava annos on 100 mg kolme kertaa päivässä, annettuna aina lisähoitona levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopavalmisteen kanssa. Vain poikkeustapauksissa, joissa arvioitu kliininen lisähyöty on perusteltavissa lisääntyneeseen maksareaktion riskiin nähden, annos voidaan nostaa 200 mg:aan kolme kertaa päivässä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos huomattavaa kliinistä lisähyötyä ei ole havaittu kolmen hoitoviikon jälkeen (annoksesta riippumatta), Tasmarin käyttö pitäisi keskeyttää.

Suurinta terapeutista annosta (200 mg kolmesti päivässä) ei saa ylittää, koska suurempien annosten tuomasta lisätehosta ei ole näyttöä.

Maksan toiminta pitäisi tarkistaa ennen Tasmar-hoidon aloittamista ja jatkossa joka 2. viikko hoidon ensimmäisen vuoden ajan, joka 4. viikko seuraavan 6 kuukauden ajan ja tämän jälkeen joka 8. viikko. Jos annos nostetaan tasolle 200 mg x 3, maksaentsyymiarvot pitäisi määrittää ennen annoksen nostoa ja sen jälkeen alusta saakka samalla tiheydellä kuin edellä on esitetty (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tasmar-hoito on myös keskeytettävä, jos ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja/tai ASAT-arvot (aspartaattiaminotransferaasi) ylittävät viitealueen ylärajan tai, jos maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita ilmenee (ks. kohta 4.4).

Levodopan säätäminen Tasmar-hoidon aikana

Tasmar vähentää levodopan metaboloitumista kehossa; siksi kohonneista levodopapitoisuuksista johtuvia haittavaikutuksia saattaa ilmetä Tasmar-hoidon alussa. Kliinisissä tutkimuksissa yli 70 %:lla potilaista levodopa-annoksen alentaminen oli tarpeen, jos levodopan vuorokausiannos ylitti 600 mg tai jos heillä oli keskivaikeita tai vaikeita dyskinesioita ennen hoidon aloittamista.

Levodopa-annos pieneni keskimäärin 30 % niillä potilailla, joilla annoksen tarkistus oli tarpeen. Ennen Tasmar-hoidon aloittamista potilaille on kerrottava levodopan yliannoksen oireista ja mitä tehdään, jos niitä ilmenee.

Levodopan säätäminen Tasmar-hoidon jälkeen

Seuraavat ehdotukset perustuvat farmakologiseen harkintaan; niitä ei ole arvioitu kliinisissä kokeissa. Levodopa-annosta ei pitäisi pienentää, kun Tasmar-hoito keskeytetään liiallisista levodopapitoisuuksista johtuvien haittavaikutusten takia. Jos Tasmar-hoito keskeytetään jonkin muun syyn takia, levodopa-annosta on ehkä nostettava samalle tai korkeammalle tasolle kuin se oli ennen Tasmar-hoidon aloittamista, varsinkin jos potilaan levodopa-annosta alennettiin huomattavasti Tasmar-hoidon aloittamisen yhteydessä. Kaikissa tilanteissa potilaille on kerrottava liian matalien levodopapitoisuuksien oireista ja mitä tehdään, jos niitä ilmenee. Levodopan säätämisen tarve ilmenee todennäköisimmin 1–2 vuorokauden kuluessa Tasmar-hoidon keskeyttämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys tolkaponille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- Merkkejä maksasairaudesta tai kohonneet maksaentsyymisarvot
- Voimakas dyskinesia
- Aiempi sairastettu pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (NMS), ja/tai ei-traumaattinen rhabdomyolyysi tai hypertermia
- Feokromosytooma.
- Epäselektiivinen MAO-estäjä -hoito.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riski-hyötysuhteen riittävän tarkastelun varmistamiseksi Tasmaria saa määrätä vain pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Tasmaria ei saa määrätä, ennen kuin potilaan kanssa on käyty huolellista keskustelua hoitoon liittyvistä mahdollisista riskeistä.

Tasmarin käyttö pitäisi lopettaa, jos tuntuva kliinistä hyötyä ei ole havaittu kolmen hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

Maksavaurio

Koska harvinaisen, mutta henkeä uhkaavan, akuutin maksavaurion riski on olemassa, Tasmara on tarkoitettu vain idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, silloin kun potilas vastaa levodopahoitoon ja hänellä on tilanvaihteluita, ja hoito muilla COMT-estäjillä on ollut tehoton, tai potilas ei siedä muita COMT-estäjiä. Säännöllisen maksaentsyymiarvojen seurannan avulla ei voida luotettavasti ennustaa fulminantin hepatiitin ilmaantuvuutta. Yleisesti kuitenkin oletetaan lääkkeen aiheuttaman maksavaurion varhaisen havaitsemisen ja epäillyn lääkkeen välittömän poisvetämisen lisäävän toipumisen todennäköisyyttä. Maksavaurio on useimmiten ilmennyt 1–6 kuukauden kuluessa Tasmara-hoidon aloittamisesta. Lisäksi on joissakin harvoissa tapauksissa raportoitu myöhään, noin 18 kuukautta hoidon jälkeen ilmennyttä hepatiittia.

On myös huomioitava, että naispotilailla saattaa olla suurentunut maksavaurion riski (ks. kohta 4.8).

Ennen hoidon aloittamista: Tasmaria ei saa määrätä, jos potilaan maksa-arvot ovat poikkeavia tai jos hänellä on maksan vajaatoimintaan viittaavia oireita. Jos Tasmaria määrätään, on potilaan kanssa keskusteltava maksavauriosta mahdollisesti varoittavista oireista ja merkeistä. Lisäksi potilasta on kehoitettava heti ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmenee.

Hoidon aikana: Hoidon ensimmäisen vuoden ajan maksan toimintaa pitää seurata joka toinen viikko, seuraavan kuuden kuukauden ajan joka neljäs viikko ja tämän jälkeen joka kahdeksas viikko. Jos annosta nostetaan tasolle 200 mg x 3, maksaentsyymiarvot pitäisi määrittää ennen annoksen nostoa ja sen jälkeen alusta saakka samalla tiheydellä kuin edellä on esitetty. Hoito on heti keskeytettävä, jos ALAT- ja/tai ASAT-arvot ylittävät 1 x ULN (upper limit normal, viitealueen yläraja), tai jos potilas saa maksavaurioon viittaavia oireita (jatkovaa pahoinvointia, uupumusta, letargiaa, ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, tummaa virtsaa, kutinaa ja vatsan oikean yläneljänneksen arkuutta).

Jos hoito keskeytetään: Jos Tasmara-hoito on keskeytetty maksavaurioon viittaavien oireiden takia, potilaalla saattaa olla suurentunut maksavaurion riski, mikäli hoito aloitetaan uudestaan. Siksi hoidon uusimista ei pidä harkita näille potilaille.

NMS (neuroleptic malignant syndrome, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä)

Parkinsonin tautia sairastavat potilaat saavat NMS:n yleensä siinä vaiheessa, kun dopaminerginen lääkitys keskeytetään tai lopetetaan. Jos NMS:n oireita ilmenee Tasmara-hoidon keskeyttämisen jälkeen, lääkärin pitäisi harkita levodopa-annoksen nostamista (ks. kohta 4.2).

Yksittäisiä NMS:ään viittaavia tapauksia on liitetty Tasmara-hoitoon. Yleensä oireet voivat ilmetä Tasmara-hoidon aikana tai pian Tasmara-hoidon lopettamisen jälkeen. NMS:lle tyypillisiä piirteitä ovat motoriset oireet (jäykkäisyys, myoklonus ja vapina), muutokset psyykkisessä toimintakyvyssä (agitaatio, sekavuus, tokkuraisuus ja tajuttomuus), lämmön nousu, autonomisen järjestelmän häiriöt (epävakaa verenpaine, takykardia) sekä myolyysin seurauksena kohonnut seerumin kreatiiniinikinaasitaso (CK). Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän diagnoosi on pidettävä mielessä, vaikkakaan kaikkia edellä

mainittuja oireita ei ilmene. Jos diagnoosi tehdään, Tasmarin käyttö on heti keskeytettävä ja potilasta seurattava huolellisesti.

Ennen hoidon aloittamista: NMS:n riskin vähentämiseksi Tasmaria ei saa määrätä potilaille, joilla on voimakas dyskinesia tai aiempi sairastettu NMS mukaan lukien rbdomyolyysi tai hypertermia (ks. kohta 4.3). Muita ei tavoin keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä (esim. mielialalääkkeitä, neurolepteja, antikolinergeja) käytävillä potilailla saattaa olla isompi riski kehittää NMS.

Hillitsemishäiriöt

Potilaita on seurattava säännöllisesti hillitsemishäiriöiden varalta. Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, että hillitsemishäiriöihin liittyviä käytösoireita, mm. pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, hyperseksualiteettia, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi ilmetä, jos dopamiiniagonisteja ja/tai muita dopaminergisia lääkkeitä, kuten Tasmaria, käytetään samanaikaisesti levodopan kanssa. Jos potilaalla havaitaan näitä oireita, hoito on suositeltavaa arvioida uudelleen.

Dyskinesia, pahoinvointi ja muut levodopahoitoon liittyvät haittavaikutukset

Levodopahoitoon liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Näitä haittavaikutuksia voidaan usein lieventää levodopa-annosta pienentämällä (ks. kohta 4.2).

Ripuli

Kliinisissä tutkimuksissa ripulia kehittyi 16 %:lle potilaista, jotka saivat Tasmaria 100 mg kolme kertaa päivässä ja 18 %:lle potilaista, jotka saivat Tasmaria 200 mg kolme kertaa päivässä. Plaseboryhmässä ripulia esiintyi 8 %:lla potilaista. Tasmar-lääkitykseen liittyvä ripuli alkoi tavallisesti 2–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Ripulin takia lääkitä keskeytti 5 % potilaista, jotka saivat Tasmaria 100 mg kolme kertaa päivässä, ja vastaavasti 6 % potilaista, jotka saivat Tasmaria 200 mg kolme kertaa päivässä. Plaseboryhmän potilaista 1 % keskeytti hoidon.

Yhteisvaikutus benseratsidin kanssa

Koska suurten benseratsidien ja tolkaponin välillä on todettu benseratsidipitoisuuksien nousuun johtava yhteisvaikutus, hoitavan lääkärin pitäisi huomioida mahdolliset annosidonnaiset haittavaikutukset, kunnes lisätietoa on saatavissa (ks. kohta 4.5).

MAOn estäjät

Tasmaria ei saa käyttää yhdessä epäselektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa (esim. fenelstiini, tranyylysyproamiini). MAO-A:n ja MAO-B:n estäjät ovat yhdessä käytettynä rinnastettavissa epäselektiiviseen monoaminoksidaasin estoon eikä niiden yhdistelmää saisi siksi käyttää yhdessä Tasmarin tai levodopavalmisteiden kanssa (ks. myös kohta 4.5). Selektiivisiä MAO-B:n estäjiä ei saa käyttää suositusannoksia isompia annoksia (esim. selegiliini 10 mg vuorokaudessa) käytettäessä niitä yhdessä Tasmarin kanssa.

Varfariini

Varfariinin ja tolkaponin samanaikaisesta käytöstä on vain rajoitettua kliinistä tietoa, siksi hyytymisparametrit on tarkistettava käytettäessä näitä kahta lääkettä samanaikaisesti.

Eritisyryhmät

Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) kärsivien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tolkaponin siedettävyydestä tässä potilasryhmässä ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Tasmar sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

COMT-estäjänä Tasmarin tiedetään lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoidon jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin, joista yleisimmät ovat lisääntynyt dyskinesia, pahoinvointi, oksentaminen, vatsakipu, pyörtyminen, ortostaattiset vaikutukset, ummetus, unihäiriöt, uneliaisuus, aistiharhat.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista päiväsaikaan on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa. Joskus nämä äkilliset nukahtamiset ilmenivät ilman varoituksia, eikä potilas aina ollut tietoinen nukahtamistapahtumasta. Levodopaa käyttäville potilaille on kerrottava nukahtamisvaarasta ja heitä on neuvottava varovaisuuteen autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos potilas on kokenut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, hänen pitäisi välttää autolla ajamista ja koneiden käyttöä (ks. kohta 4.7). Annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista pitäisi myös harkita.

Katekolit ja muut katekoli-O-metyylitransferaasientsyymien (COMT) kautta metaboloituvat lääkeaineet

Tolkaponi saattaa vaikuttaa COMT-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Muutoksia karbidopan (COMT-substraatti) farmakokinetiikassa ei havaittu. Benseratsidin ja tolkaponin välillä on todettu yhteisvaikutus, joka voi johtaa benseratsidin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien nousuun. Vaikutuksen merkitys oli riippuvainen benseratsidipitoisuudesta. Tolkaponin ja yhdistelmän benseratsidi 25 mg + levodopa samanaikaisen annon jälkeen plasman benseratsidipitoisuudet olivat kuitenkin samoissa rajoissa kuin pelkällä yhdistelmällä benseratsidi + levodopa saavutetut pitoisuudet. Toisaalta tolkaponin ja yhdistelmän benseratsidi 50 mg + levodopa samanaikainen antaminen voi nostaa plasman benseratsidipitoisuuksia tasoille, jotka ovat korkeammat kuin pelkällä yhdistelmällä benseratsidi + levodopa yleensä saavutetut tasot. Tolkaponin vaikutusta muiden COMT-entsyymien kautta metaboloituvien aineiden farmakokinetiikkaan (esim. alfa-metyylidopa, dobutamiini, apomorfiini, adrenaliini ja isoprenaliini) ei ole tutkittu. Lääkäriin pitäisi tarkkailla mahdollisia haittavaikutuksia, jotka voivat johtua näiden lääkkeiden kohonneista plasmapitoisuuksista annettaessa niitä samanaikaisesti Tasmarin kanssa.

Tolkaponin vaikutukset muiden lääkeaineiden metaboliaan

Koska *in vitro* -tutkimuksissa tolkaponilla on todettu affiniteettiä sytokromi CYP2C9 -entsyymiin, tolkaponilla voi olla yhteisvaikutuksia tämän isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden (esim. tolbutamidi ja varfariini) kanssa. Tolkaponi ei kuitenkaan muuttanut tolbutamidin farmakokinetiikkaa yhteisvaikutustutkimuksessa. Kliinisesti merkittävien, sytokromi CYP2C9 -entsyymien vaikutuksen kautta syntyvien yhteisvaikutusten esiintyminen on siksi epätodennäköistä.

Tolkaponin ja varfariinin samanaikaisesta käytöstä on vain vähän kliinistä tietoa, joten veren hyytymistekijäparametreja on seurattava annettaessa näitä lääkeaineita samanaikaisesti.

Katekoliamiinitasoon vaikuttavat lääkeaineet

Koska tolkaponi vaikuttaa katekoliamiinien metaboliaan, yhteisvaikutukset ovat periaatteessa mahdollisia katekoliamiinitasoon vaikuttavien lääkeaineiden kanssa.

Tasmarin, levodopan/karbidopan ja desipramiinin samanaikainen käyttö ei ole johtanut merkittäviin muutoksiin verenpaineessa, syketiheydessä eikä plasman desipramiinipitoisuuksissa. Kaiken kaikkiaan haittavaikutusten ilmaantuvuus kuitenkin nousi hieman. Raportoidut haittavaikutukset olivat ennustettavissa kunkin kolmen lääkeaineen tunnetun haittavaikutusprofiilin perusteella. Varovaisuutta on siksi noudatettava Parkinsonin taudin potilailla, silloin kun voimakkaita noradrenaliinin soluunoton estäjiä, kuten desipramiinia, maprotiliiniä tai venlafaksiinia, yhdistetään Tasmar- ja levodopalääkitykseen.

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, ettei Tasmarin ja levodopavalmisteen haittavaikutusprofiili muuttunut, vaikka lääkitykseen lisättiin selegiliini (MAO-B-estäjä).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tolkaponin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tutkimustietoa. Siksi Tasmaria saa käyttää raskauden aikana ainoastaan tapauksissa, joissa mahdollinen hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Imetys

Eläinkokeissa tolkaponin on todettu erittyvän äidinmaitoon.

Tolkaponin turvallisuudesta imetettävillä lapsilla ei ole tietoa, joten Tasmari-hoidon aikana ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ja kaneilla on todettu embryotoksisuutta tolkaponin annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Potentiaalinen riski ihmiselle on tuntematon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia Tasmarin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Kliinisissä tutkimuksissa Tasmarin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti potilaan ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Potilaita on kuitenkin varoitettava siitä, että heidän ajokykynsä tai kykynsä käyttää koneita saattaa heikentyä Parkinsonin taudin oireiden vuoksi.

COMT-estäjänä Tasmarin tiedetään lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoiton jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin. Levodopaa käyttäviä potilaita, jotka ovat kokeneet uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, pitäisi neuvoa välttämään autolla ajamista ja toimintaa (esim. koneiden käyttö), jossa vireystason lasku voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vammautumisen tai kuolemanriskin. Autolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, kunnes toistuvia äkillisiä nukahtamistapahtumia ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Tasmari-hoidon yhteydessä yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita havaittiin useammin Tasmaria saaneilla potilailla kuin plasebo-ryhmässä, on esitetty edempänä olevassa taulukossa. COMT-estäjänä Tasmarin tiedetään kuitenkin lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoiton jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin, joista yleisimmät ovat lisääntynyt dyskinesia, pahoinvointi, oksentaminen, vatsakipu, pyörtyminen, ortostaattiset vaikutukset, ummetus, unihäiriöt, uneliaisuus, aistiharhat.

Ripuli oli ainoa haittavaikutus, joka kliinisissä tutkimuksissa yleensä johti Tasmari-lääkityksen keskeyttämiseen (ks. kohta 4.4).

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Tasmarilla tehtyjen rinnakkaisten, satunnaistettujen ja plasebokontroloitujen tutkimusten perusteella saatu tieto haittavaikutuksista, joiden syyssuhde Tasmariin on mahdollinen, on koottu seuraavaan taulukkoon.

Yhteenveto mahdollisesti Tasmariin liittyvistä haittavaikutuksista ja niiden karkeat ilmaantuvuustiheydet vaiheen III lumekontrolloiduissa tutkimuksissa:

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittatapahtumat
Infektiot	Yleiset	Ylähengitystieinfektiot
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	Unihäiriöt
		Epätavallisen runsaat unet
		Uneliaisuus
		Sekavuus
		Aistiharhat
	Harvinaiset	Impulssikontrollin häiriöt* (lisääntynyt libido, seksuaalinen yliaktiivisuus, pelihimo, pakonomainen tuhmaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen (ks. kohta 4.4))
Hermosto	Hyvin yleiset	Dyskinesia
		Dystonia
		Päänsärky
		Huimaus
		Uneliaisuus
		Ortostaattiset vaivat
	Harvinaiset	Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4)
	Yleiset	Hypokinesia
		Pyörtyminen
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi
		Ripuli
	Yleiset	Oksentelu
		Ummetus
		Suun kuivuminen
		Vatsakipu
		Dyspepsia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus
Iho ja ihonalainen kudus	Yleiset	Lisääntynyt hikoilu
Munuaiset ja virtsatie	Yleiset	Virtsan värimuutokset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Rintakipu
		Influenssan kaltainen sairaus
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksasoluvaurio, harvinaisissa tapauksissa fataali* (ks kohta 4.4.)
Tutkimukset	Yleiset	ALAT-arvon kohoaminen

** Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei ole voitu päätellä kliinisten tutkimusten perusteella (eli haittavaikutukset, joita ei esiintynyt tutkimusten aikana, vaan vasta valmisteen markkinoilletulon jälkeen) on merkitty tähdellä (*) ja niiden esiintymistiheys on laskettu EU-ohjeiston mukaan.*

Alaniiniaminotransferaasi-arvojen kohoaminen

ALAT-arvo ylitti 3 x ULN-arvon (upper limit normal, viitealueen yläraja) 1 %:lla potilaista, jotka saivat Tasmaria 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja 3 %:lla potilaista, jotka saivat 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Naispotilailla ALAT-arvojen kohoaminen oli noin kaksi kertaa todennäköisempää kuin miespotilailla. Arvojen kohoaminen ilmeni yleensä 6–12 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä siihen liittynyt kliinisiä oireita tai merkkejä. Noin puolessa tapauksista transaminaasitasot palautuivat itsestään lähtötilanteen tasolle Tasmari-hoidon jatkuessa. Loppuosalla transaminaasitasot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Maksasoluvaurio

Markkinoille tulon jälkeen on esiintynyt muutamia harvinaisia tapauksia, joissa on raportoitu kuolemaan johtavia, vakavia maksasoluvaurioita (ks. kohta 4.4).

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita Tasmari-lääkityksen vähentäneillä tai lopettaneilla potilailla tai tapauksissa, joissa potilaalle on aloitettu Tasmari-hoito ja muiden samanaikaisesti käytettyjen dopaminergisten lääkkeiden annoksia on pienennetty (ks. kohta 4.4). Lisäksi on raportoitu rhabdomyolyyisia pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän tai voimakkaan dyskinesian seurauksena.

Virtsan värjäytyminen

Tolkaponi ja sen metaboliitit ovat keltaisia ja voivat aiheuttaa vaaratonta virtsan keltaisuuden lisääntymistä.

Hillitsemishäiriöt

Pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, hyperseksualiteettia, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä saattaa ilmetä, jos dopamiiniagonisteja ja/tai muita dopaminergisiä lääkkeitä, kuten Tasmaria, käytetään samanaikaisesti levodopan kanssa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Muutamia joko tahattomia tai tahallisia tolkaponin yliannostustapauksia on raportoitu. Näiden tapausten kliiniset olosuhteet olivat kuitenkin niin erilaiset, että niiden perusteella ei voida vetää mitään yleisiä johtopäätöksiä.

Suurin ihmisille annettu tolkaponiannos on 800 mg kolme kertaa päivässä. Se annettiin iäkkäille terveille vapaaehtoisille koehenkilöille viikon kestäneessä tutkimuksessa joko levodopan kanssa tai ilman. Tällä annoksella tolkaponin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 30 µg/ml (vastaavasti 3 µg/ml annostuksella 100 mg kolme kertaa päivässä ja 6 µg/ml annostuksella 200 mg kolme kertaa päivässä). Pahoinvointia, oksentelua ja huimausta esiintyi varsinkin samanaikaisesti levodopahoitoa saavilla.

Yliannostuksen hoito

Yliannostustapauksissa suositellaan sairaalahoitoa ja yleisten hoitoperiaatteiden mukaisia toimenpiteitä. Aineen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet huomioiden hemodialyysistä ei todennäköisesti ole apua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, muut dopaminergit, ATC-koodi: N04BX01

Vaikutusmekanismi

Tolkaponi on suun kautta otettuna tehokas katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjä, jolla on selektiivinen ja palautuva vaikutus. Kun tolkaponia käytetään yhdessä levodopan ja aromaattisia aminohappoja dekarboksyloivan entsyymin (AADC-I) estäjän kanssa, se stabiloi plasman levodopapitoisuuksia vähentämällä levodopan biotransformaatiota 3-metoksi-4-hydroksi-L-fenyylialaniiniksi (3-OMD).

Plasman suurten 3-OMD-pitoisuuksien on havaittu olevan yhteydessä levodopahoidon huonoon vasteeseen Parkinsonin tautia sairastavilla. Tolkaponi vähentää huomattavasti 3-OMD:n muodostumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla ovat osoittaneet oraalisen tolkaponin estävän palautuvasti ihmisen punasolujen COMT-aktiivisuutta. Estovaikutus on voimakkaasti sidoksissa plasman tolkaponipitoisuuksiin. Maksimaalinen punasolujen COMT:n estovaikutus 200 mg:n Tasmarrannoksella on keskimäärin yli 80 %. Annostuksen ollessa 200 mg kolme kertaa päivässä punasolujen COMT:n estovaikutus on pienimmillään vähintään 30–45 %, eikä toleranssia kehity.

Tolkaponilääkityksen keskeyttämisen jälkeen on havaittu ohimenevää punasolujen COMT-aktiivisuuden nousua hoitoa edeltänyttä tasoa korkeammalle. Parkinsonin taudin potilailla suoritettu tutkimus kuitenkin osoitti, että tolkaponilääkityksen keskeyttäminen ei merkittävästi muuttanut levodopan farmakokinetiikkaa eikä potilaan levodopavastetta hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen verrattuna.

Annettaessa Tasmaria ja levodopaa samanaikaisesti levodopan biologinen hyötyosuus (AUC-arvo) nousee noin kaksinkertaiseksi. Tämä johtuu levodopan puhdistuman vähenemisestä ja johtaa eliminaation terminaalivaiheen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) pidentymiseen. Yleensä levodopan keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja sen saavuttamiseen tarvittava aika (t_{max}) eivät muutu. Vaikutus alkaa ensimmäisen annoksen jälkeen. Tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla ja Parkinsonin taudin potilailla ovat osoittaneet, että vaikutus on suurimmillaan 100–200 mg:n tolkaponianssella. Kun tolkaponia annetaan yhdessä levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjän (benseratsidi tai karbidopa) kanssa, plasman 3-OMD:n pitoisuuksissa havaitaan huomattavaa ja annoksesta riippuvaa laskua.

Tolkaponin vaikutus levodopan farmakokinetiikkaan on samanlainen kaikilla levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopavalmisteilla. Vaikutus ei riipu levodopan annoksesta, levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjän (benseratsidi tai karbidopa) suhteesta toisiinsa eikä pitkävaikutteisten valmisteiden käytöstä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaksoissokkoutetuissa plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu 20–30 %:n lyhenemistä OFF-ajassa ja samansuuruista ON-ajan pitenemistä sekä myös oireiden vaikeusasteen alenemista Tasmaria saavilla, tilanvaiheluista kärsivillä potilailla. Merkittävää paranemista havaittiin myös tutkijoiden tekemässä tehon kokonaisarviossa.

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa Tasmaria verrattiin entakaponiin potilasaineistossa, jossa Parkinsonin taudin potilailla oli vähintään kolme tuntia OFF-aikaa vuorokaudessa käyttäessään optimoitua levodopalääkitystä. Ensisijaisena tulosmuuttujana pidettiin potilasmäärää, jolla havaittiin ON-ajan pidentymistä tunnilla tai enemmän (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 Kaksoissokkoutetun tutkimuksen ensi- ja toissijaiset tulosmuuttujat

	Entakaponi n = 75	Tolkaponi n = 75	p-arvo	Ero 95 % CI
Ensijainen tulosmuuttuja				
Potilaat (osuus), joilla ON-aika piteni ≥ 1 h	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	-5,2; 26,6
Toissijainen tulosmuuttuja				
Potilaat (osuus), joilla ON-ajan kohtalainen tai selvä pidentyminen	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Potilaat (osuus), joilla parannusta sekä ensi-että toissijaisen muuttujan osalta	13 (17 %)	24 (32 %)	Ei sovelletta vissa	Ei sovelletta vissa

5.2 Farmakokinetiikka

Terapeuttisilla annoksilla tolkaponin farmakokinetiikka on lineaarinen ja riippumaton samanaikaisesta levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjälääkityksestä (benseratsidi tai karbidopa).

Imeytyminen

Tolkaponi imeytyy nopeasti, ja t_{\max} saavutetaan noin kahdessa tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 65 % oraaliosassa annostelussa. Tolkaponi ei kumuloidu annostuksen ollessa 100 mg tai 200 mg kolme kertaa päivässä. Tällöin C_{\max} on vastaavasti noin 3 $\mu\text{g/ml}$ ja 6 $\mu\text{g/ml}$. Ruoka hidastaa ja vähentää tolkaponin imeytymistä, mutta ruoan kanssa otetun tolkaponin suhteellinen biologinen hyötyosuus on kuitenkin 80–90 %.

Jakautuminen

Tolkaponin jakautumistilavuus on pieni ($V_{ss} = 9$ litraa). Tolkaponi ei jakaudu mainittavasti kudoksiin, mikä johtuu sen suuresta sitoutumisasteesta plasman proteiineihin (>99,9 %). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet tolkaponin sitoutuvan pääasiassa seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Tolkaponi metaboloituu lähes täydellisesti ennen poistumistaan elimistöstä. Ainoastaan hyvin pieni määrä (0,5 % annoksesta) erittyy muuttumattomana virtsaan. Tolkaponi metaboloituu pääasiallisesti konjugaation kautta inaktiiviseksi glukuronidiksi. Tämän lisäksi tolkaponi muuttuu COMT-metylaatioissa 3-O-metyylitolkaponiksi. Metyyliryhmä hydroksyloituu edelleen sytokromien P 450 3A4 ja P 450 2A6 vaikutuksesta primaarialkoholiksi, joka sitten hapettuu karboksyylihapoksi. Pelkistyminen amiiniksi on vähäistä, kuten myös sitä seuraava N-asetyloityminen. Oraalisen annostelun jälkeen noin 60 % yhdisteistä erittyy virtsaan ja 40 % ulosteeseen.

Tolkaponin ekstraktiosuhde on alhainen (0,15). Systeeminen puhdistuma on kohtalainen (noin 7 l/h). Tolkaponin $t_{1/2}$ on noin kaksi tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Maksavaurion riski on todettu markkinoille tulon jälkeen; siksi Tasmar on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksasairaus tai kohonneita maksaentsyymiarvoja. Maksan vajaatoimintapotilailla tehty tutkimus osoitti, että kohtalainen ei-irroottinen maksasairaus ei vaikuttanut tolkaponin farmakokinetiikkaan. Sitoutumattoman tolkaponin puhdistuma sen sijaan väheni melkein 50 %:lla kohtalaisessa kirroottisessa maksasairaudessa. Tämä voi johtaa sitoutumattoman tolkaponin keskimääräisen pitoisuuden kaksinkertaistumiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Tolkaponin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnassa. Kliinisten tutkimusten yhteydessä on kuitenkin tutkittu munuaisten toiminnan ja tolkaponin farmakokinetiikan suhdetta. Yli 400 potilaan tietojen perusteella on todettu, että tolkaponin farmakokinetiikka on riippumaton munuaisten toiminnasta laajalla kreatiniinipuhdistuma-alueella (30–130 ml/min). Tämä voi selittyä

sillä, että vain mitätön määrä muuttumatonta tolkaponia erittyy virtsaan ja päämetaboliitti, tolkaponin glukuronidi, erittyy sekä virtsaan että sappeen (ulosteeseen).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla todettiin munuaisepiteelin kasvaimia (adenoomia tai karsinoomia) keskimmaisella (3 %) ja korkeimmalla (5 %) annostasolla.

Munuaistoksisuutta ei kuitenkaan todettu matalaa annosta saavassa ryhmässä.

Karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla todettiin myös lisääntynyt määrä kohdun adenokarsinoomatapauksia korkeimmalla annostasolla. Vastaavia munuaislöydöksiä ei tehty karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä eikä koirilla.

Mutageenisuus

Mutageenisuustutkimusten täydellisessä sarjassa tolkaponilla ei ole todettu olevan genotoksisia vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuus

Yksin annettuna tolkaponin ei ole todettu olevan teratogeeninen eikä sillä ole todettu mainittavia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K30

Natriumtärkkelysglykolaatti

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Metyylihydroksipropyyliselluloosa

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Etyyliselluloosa

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini

Natriumlauryylisulfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (pakkauskoot 30 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia). Keltainen lasipurkki, jossa ei ole kuiva-ainetta (pakkauskoot 30, 60, 100 tai 200 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 27 elokuu 1997
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 31 elokuu 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 heinäkuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 200 mg tolkaponia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Oranssin- tai ruskeankeltainen, kuusikulmion muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkinnät "TASMAR" ja "200".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tasmar yhdistettynä joko levodopa/benseratsidiin tai levodopa/karbidopaan on tarkoitettu idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, silloin kun potilas vastaa levodopahoitoon ja hänellä on tilanvaihteluita, ja hoito muilla katekoli-*O*-metyylitransferaasin (COMT) estäjillä on ollut tehoton, tai potilas ei siedä muita COMT-estäjiä (ks. kohta 5.1). Koska henkeä uhkaavan, akuutin maksavaurion riski on olemassa, Tasmaria ei pidetä ensisijaisena lisälääkkeenä levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopahoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tasmar on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdessä levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopa-valmisteiden kanssa, joten näiden levodopavalmisteiden valmisteyhteenvedot pätevät myös niiden käyttöön samanaikaisesti Tasmarin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Tasmarin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Lapsille ja nuorille relevantteja käyttöaiheita ei ole.

Iäkkäät

Tasmar-annosta ei ole tarpeen suositella säädettäväksi eri tavalla iäkkäille potilaille.

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3)

Tasmar on vasta-aiheistapotilaille, joilla on maksasairaus tai kohonneita maksaentsyymisarvoja.

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)

Tasmar-annoksen muuttamista ei suositella lievistä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Potilaan hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta, jos hänellä on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Tolkaponin siedettävyydestä näissä potilasryhmissä ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Tasmaria saa määrätä vain pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoitoon perehtynyt lääkäri, joka myös seuraa hoitoa.

Tasmar otetaan suun kautta kolmesti vuorokaudessa. Tasmar voidaan ottaa tyhjään vatsaan tai ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Tasmar-tabletit ovat kalvopäällysteisiä. Tolkaponin kitkerän maun takia tabletit on nieltävä kokonaisina.

Tasmar voidaan yhdistää kaikkiin levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopälääkemuotoihin (ks. myös kohta 4.5).

Päivän ensimmäinen Tasmar-annos otetaan yhdessä päivän ensimmäisen levodopavalmisteannoksen kanssa ja seuraavat annokset noin 6 ja 12 tunnin kuluttua. Tasmar voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Tasmarin suositeltava annos on 100 mg kolme kertaa päivässä, annettuna aina lisähoitona levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopavalmisteiden kanssa. Vain poikkeustapauksissa, joissa arvioitu kliininen lisähyöty on perusteltavissa lisääntyneeseen maksareaktion riskiin nähden, annos voidaan nostaa 200 mg:aan kolme kertaa päivässä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos huomattavaa kliinistä lisähyötyä ei ole havaittu kolmen hoitoviikon jälkeen (annoksesta riippumatta), Tasmarin käyttö pitäisi keskeyttää.

Suurinta terapeutista annosta (200 mg kolmesti päivässä) ei saa ylittää, koska suurempien annosten tuomasta lisätehosta ei ole näyttöä.

Maksan toiminta pitäisi tarkistaa ennen Tasmar-hoidon aloittamista ja jatkossa joka 2. viikko hoidon ensimmäisen vuoden ajan, joka 4. viikko seuraavan 6 kuukauden ajan ja tämän jälkeen joka 8. viikko. Jos annos nostetaan tasolle 200 mg x 3, maksaentsyymiarvot pitäisi määrittää ennen annoksen nostoa ja sen jälkeen alusta saakka samalla tiheydellä kuin edellä on esitetty (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tasmar-hoito on myös keskeytettävä, jos ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja/tai ASAT-arvot (aspartaattiaminotransferaasi) ylittävät viitealueen ylärajan tai, jos maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita ilmenee (ks. kohta 4.4).

Levodopan säätäminen Tasmar-hoidon aikana

Tasmar vähentää levodopan metaboloitumista kehossa; siksi kohonneista levodopapitoisuuksista johtuvia haittavaikutuksia saattaa ilmetä Tasmar-hoidon alussa. Kliinisissä tutkimuksissa yli 70 %:lla potilaista levodopa-annoksen alentaminen oli tarpeen, jos levodopan vuorokausiannos ylitti 600 mg tai jos heillä oli keskivaikeita tai vaikeita dyskinesioita ennen hoidon aloittamista.

Levodopa-annos pieneni keskimäärin 30 % niillä potilailla, joilla annoksen tarkistus oli tarpeen. Ennen Tasmar-hoidon aloittamista potilaille on kerrottava levodopan yliannoksen oireista ja mitä tehdään, jos niitä ilmenee.

Levodopan säätäminen Tasmar-hoidon jälkeen

Seuraavat ehdotukset perustuvat farmakologiseen harkintaan; niitä ei ole arvioitu kliinisissä kokeissa. Levodopa-annosta ei pitäisi pienentää, kun Tasmar-hoito keskeytetään liiallisista levodopapitoisuuksista johtuvien haittavaikutusten takia. Jos Tasmar-hoito keskeytetään jonkin muun syyn takia, levodopa-annosta on ehkä nostettava samalle tai korkeammalle tasolle kuin se oli ennen Tasmar-hoidon aloittamista, varsinkin jos potilaan levodopa-annosta alennettiin huomattavasti Tasmar-hoidon aloittamisen yhteydessä. Kaikissa tilanteissa potilaille on kerrottava liian matalien levodopapitoisuuksien oireista ja mitä tehdään, jos niitä ilmenee. Levodopan säätämisen tarve ilmenee todennäköisimmin 1–2 vuorokauden kuluessa Tasmar-hoidon keskeyttämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys tolkaponille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Merkkejä maksasairaudesta tai kohonneet maksaentsyymisarvot
- Voimakas dyskinesia
- Aiempi sairastettu pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (NMS), ja/tai ei-traumaattinen Rabdomyolyyysi tai hypertermia
- Feokromosytooma.
- Epäselektiivinen MAO-estäjä -hoito.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riski-hyötysuhteen riittävän tarkastelun varmistamiseksi Tasmaria saa määrätä vain pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Tasmaria ei saa määrätä, ennen kuin potilaan kanssa on käyty huolellista keskustelua hoitoon liittyvistä mahdollisista riskeistä.

Tasmarin käyttö pitäisi lopettaa, jos tuntuva kliinistä hyötyä ei ole havaittu kolmen hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

Maksavaurio

Koska harvinaisen, mutta henkeä uhkaavan, akuutin maksavaurion riski on olemassa, Tasmari on tarkoitettu vain idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, silloin kun potilas vastaa levodopahoitoon ja hänellä on tilanvaihteluita, ja hoito muilla COMT-estäjillä on ollut tehoton, tai potilas ei siedä muita COMT-estäjiä. Säännöllisen maksaentsyymiarvojen seurannan avulla ei voida luotettavasti ennustaa fulminantin hepatiitin ilmaantuvuutta. Yleisesti kuitenkin oletetaan lääkkeen aiheuttaman maksavaurion varhaisen havaitsemisen ja epäillyn lääkkeen välittömän poisvetämisen lisäävän toipumisen todennäköisyyttä. Maksavaurio on useimmiten ilmennyt 1–6 kuukauden kuluessa Tasmari-hoidon aloittamisesta. Lisäksi on joissakin harvoissa tapauksissa raportoitu myöhään, noin 18 kuukautta hoidon jälkeen ilmennyttä hepatiittia.

On myös huomioitava, että naispotilailla saattaa olla suurentunut maksavaurion riski (ks. kohta 4.8).

Ennen hoidon aloittamista: Tasmaria ei saa määrätä, jos potilaan maksa-arvot ovat poikkeavia tai jos hänellä on maksan vajaatoimintaan viittaavia oireita. Jos Tasmaria määrätään, on potilaan kanssa keskusteltava maksavauriosta mahdollisesti varoittavista oireista ja merkeistä. Lisäksi potilasta on kehoitettava heti ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmenee.

Hoidon aikana: Hoidon ensimmäisen vuoden ajan maksan toimintaa pitää seurata joka toinen viikko, seuraavan kuuden kuukauden ajan joka neljäs viikko ja tämän jälkeen joka kahdeksas viikko. Jos annosta nostetaan tasolle 200 mg x 3, maksaentsyymiarvot pitäisi määrittää ennen annoksen nostoa ja sen jälkeen alusta saakka samalla tiheydellä kuin edellä on esitetty. Hoito on heti keskeytettävä, jos ALAT- ja/tai ASAT-arvot ylittävät 1 x ULN (upper limit normal, viitealueen yläraja), tai jos potilas saa maksavaurioon viittaavia oireita (jatkovaa pahoinvointia, uupumusta, letargiaa, ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, tummaa virtsaa, kutinaa ja vatsan oikean yläneljänneksen arkuutta).

Jos hoito keskeytetään: Jos Tasmari-hoito on keskeytetty maksavaurioon viittaavien oireiden takia, potilaalla saattaa olla suurentunut maksavaurion riski, mikäli hoito aloitetaan uudestaan. Siksi hoidon uusimista ei pidä harkita näille potilaille.

NMS (neuroleptic malignant syndrome, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä)

Parkinsonin tautia sairastavat potilaat saavat NMS:n yleensä siinä vaiheessa, kun dopaminerginen lääkitys keskeytetään tai lopetetaan. Jos NMS:n oireita ilmenee Tasmari-hoidon keskeyttämisen jälkeen, lääkärin pitäisi harkita levodopa-annoksen nostamista (ks. kohta 4.2).

Yksittäisiä NMS:ään viittaavia tapauksia on liitetty Tasmari-hoitoon. Yleensä oireet voivat ilmetä Tasmari-hoidon aikana tai pian Tasmari-hoidon lopettamisen jälkeen. NMS:lle tyypillisiä piirteitä ovat motoriset oireet (jäykkyys, myoklonus ja vapina), muutokset psyykkisessä toimintakyvyssä (agitaatio, sekavuus, tokkuraisuus ja tajuttomuus), lämmön nousu, autonomisen järjestelmän häiriöt (epävakaa verenpaine, takykardia) sekä myolyysin seurauksena kohonnut seerumin kreatiiniinikinaasitaso (CK). Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän diagnoosi on pidettävä mielessä, vaikkakaan kaikkia edellä

mainittuja oireita ei ilmene. Jos diagnoosi tehdään, Tasmarin käyttö on heti keskeytettävä ja potilasta seurattava huolellisesti.

Ennen hoidon aloittamista: NMS:n riskin vähentämiseksi Tasmaria ei saa määrätä potilaille, joilla on voimakas dyskinesia tai aiempi sairastettu NMS mukaan lukien rbdomyolyysi tai hypertermia (ks. kohta 4.3). Muita ei tavoin keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä (esim. mielialalääkkeitä, neurolepteja, antikolinergeja) käytävillä potilailla saattaa olla isompi riski kehittää NMS.

Hillitsemishäiriöt

Potilaita on seurattava säännöllisesti hillitsemishäiriöiden varalta. Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, että hillitsemishäiriöihin liittyviä käytösoireita, mm. pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, hyperseksualiteettia, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi ilmetä, jos dopamiiniagonisteja ja/tai muita dopaminergisia lääkkeitä, kuten Tasmaria, käytetään samanaikaisesti levodopan kanssa. Jos potilaalla havaitaan näitä oireita, hoito on suositeltavaa arvioida uudelleen.

Dyskinesia, pahoinvointi ja muut levodopahoitoon liittyvät haittavaikutukset

Levodopahoitoon liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Näitä haittavaikutuksia voidaan usein lieventää levodopa-annosta pienentämällä (ks. kohta 4.2).

Ripuli

Kliinisissä tutkimuksissa ripulia kehittyi 16 %:lle potilaista, jotka saivat Tasmaria 100 mg kolme kertaa päivässä ja 18 %:lle potilaista, jotka saivat Tasmaria 200 mg kolme kertaa päivässä. Plaseboryhmässä ripulia esiintyi 8 %:lla potilaista. Tasmariin liittyvä ripuli alkoi tavallisesti 2–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Ripulin takia lääkityksen keskeytti 5 % potilaista, jotka saivat Tasmaria 100 mg kolme kertaa päivässä, ja vastaavasti 6 % potilaista, jotka saivat Tasmaria 20 mg kolme kertaa päivässä. Plaseboryhmän potilaista 1 % keskeytti hoidon.

Yhteisvaikutus benseratsidin kanssa

Koska suurten benseratsidien ja tolkaponin välillä on todettu benseratsidipitoisuuksien nousuun johtava yhteisvaikutus, hoitavan lääkärin pitäisi huomioida mahdolliset annossidonnaiset haittavaikutukset, kunnes lisätietoa on saatavissa (ks. kohta 4.5).

MAOn estäjät

Tasmaria ei saa käyttää yhdessä epäselektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa (esim. fenelstiini, tranyylysyproomiini). MAO-A:n ja MAO-B:n estäjät ovat yhdessä käytettynä rinnastettavissa epäselektiiviseen monoaminoksidaasin estoon eikä niiden yhdistelmää saisi siksi käyttää yhdessä Tasmarin tai levodopavalmisteiden kanssa (ks. myös kohta 4.5). Selektiivisiä MAO-B:n estäjiä ei saa käyttää suositusannoksia isompia annoksia (esim. selegiliini 10 mg vuorokaudessa) käytettäessä niitä yhdessä Tasmarin kanssa.

Varfariini

Varfariinin ja tolkaponin samanaikaisesta käytöstä on vain rajoitettua kliinistä tietoa, siksi hyytymisparametrit on tarkistettava käytettäessä näitä kahta lääkettä samanaikaisesti.

Eritisyryhmät

Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) kärsivien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tolkaponin siedettävyydestä tässä potilasryhmässä ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Tasmari sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

COMT-estäjänä Tasmarin tiedetään lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoidon jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin, joista yleisimmät ovat lisääntynyt dyskinesia, pahoinvointi, oksentaminen, vatsakipu, pyörtyminen, ortostaattiset vaikutukset, ummetus, unihäiriöt, uneliaisuus, aistiharhat.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista päiväsaikaan on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa. Joskus nämä äkilliset nukahtamiset ilmenivät ilman varoitusoireita, eikä potilas aina ollut tietoinen nukahtamistapahtumasta. Levodopaa käyttäville potilaille on kerrottava nukahtamisvaarasta ja heitä on neuvottava varovaisuuteen autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos potilas on kokenut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, hänen pitäisi välttää autolla ajamista ja koneiden käyttöä (ks. kohta 4.7). Annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista pitäisi myös harkita.

Katekolit ja muut katekoli-O-metyyitransferaasientsyymien (COMT) kautta metaboloituvat lääkeaineet

Tolkaponi saattaa vaikuttaa COMT-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Muutoksia karbidopan (COMT-substraatti) farmakokinetiikassa ei havaittu. Benseratsidin ja tolkaponin välillä on todettu yhteisvaikutus, joka voi johtaa benseratsidin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien nousuun. Vaikutuksen merkitys oli riippuvainen benseratsidipitoisuudesta. Tolkaponin ja yhdistelmän benseratsidi 25 mg + levodopa samanaikaisen annon jälkeen plasman benseratsidipitoisuudet olivat kuitenkin samoissa rajoissa kuin pelkällä yhdistelmällä benseratsidi + levodopa saavutetut pitoisuudet. Toisaalta tolkaponin ja yhdistelmän benseratsidi 50 mg + levodopa samanaikainen antaminen voi nostaa plasman benseratsidipitoisuuksia tasoille, jotka ovat korkeammat kuin pelkällä yhdistelmällä benseratsidi + levodopa yleensä saavutetut tasot. Tolkaponin vaikutusta muiden COMT-entsyymien kautta metaboloituvien aineiden farmakokinetiikkaan (esim. alfa-metyyilidopa, dobutamiini, apomorfiini, adrenaliini ja isoprenaliini) ei ole tutkittu. Lääkäriin pitäisi tarkkailla mahdollisia haittavaikutuksia, jotka voivat johtua näiden lääkkeiden kohonneista plasmapitoisuuksista annettaessa niitä samanaikaisesti Tasmarin kanssa.

Tolkaponin vaikutukset muiden lääkeaineiden metaboliaan

Koska *in vitro* -tutkimuksissa tolkaponilla on todettu affiniteettiä sytokromi CYP2C9 -entsyymiin, tolkaponilla voi olla yhteisvaikutuksia tämän isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden (esim. tolbutamidi ja varfariini) kanssa. Tolkaponi ei kuitenkaan muuttanut tolbutamidin farmakokinetiikkaa yhteisvaikutustutkimuksessa. Kliinisesti merkittävien, sytokromi CYP2C9 -entsyymien vaikutuksen kautta syntyvien yhteisvaikutusten esiintyminen on siksi epätodennäköistä.

Tolkaponin ja varfariinin samanaikaisesta käytöstä on vain vähän kliinistä tietoa, joten veren hyytymistekijäparametreja on seurattava annettaessa näitä lääkeaineita samanaikaisesti.

Katekoliamiinitasoon vaikuttavat lääkeaineet

Koska tolkaponi vaikuttaa katekoliamiinien metaboliaan, yhteisvaikutukset ovat periaatteessa mahdollisia katekoliamiinitasoon vaikuttavien lääkeaineiden kanssa.

Tasmarin, levodopan/karbidopan ja desipramiinin samanaikainen käyttö ei ole johtanut merkittäviin muutoksiin verenpaineessa, syketiheydessä eikä plasman desipramiinipitoisuuksissa. Kaiken kaikkiaan haittavaikutusten ilmaantuvuus kuitenkin nousi hieman. Raportoidut haittavaikutukset olivat ennustettavissa kunkin kolmen lääkeaineen tunnetun haittavaikutusprofiilin perusteella. Varovaisuutta on siksi noudatettava Parkinsonin taudin potilailla, silloin kun voimakkaita noradrenaliinin soluunoton estäjiä, kuten desipramiinia, maprotiliiniä tai venlafaksiinia, yhdistetään Tasmar- ja levodopalääkitykseen.

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, ettei Tasmarin ja levodopavalmisteen haittavaikutusprofiili muuttunut, vaikka lääkitykseen lisättiin selegiliini (MAO-B-estäjä).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tolkaponin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tutkimustietoa. Siksi Tasmaria saa käyttää raskauden aikana ainoastaan tapauksissa, joissa mahdollinen hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Imetys

Eläinkokeissa tolkaponin on todettu erittyvän äidinmaitoon.

Tolkaponin turvallisuudesta imetettävillä lapsilla ei ole tietoa, joten Tasmari-hoidon aikana ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ja kaneilla on todettu embryotoksisuutta tolkaponin annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Potentiaalinen riski ihmiselle on tuntematon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia Tasmariin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Kliinisissä tutkimuksissa Tasmariin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti potilaan ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Potilaita on kuitenkin varoitettava siitä, että heidän ajokykynsä tai kykynsä käyttää koneita saattaa heikentyä Parkinsonin taudin oireiden vuoksi.

COMT-estäjänä Tasmariin tiedetään lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoitoon jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin. Levodopaa käyttäviä potilaita, jotka ovat kokeneet uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, pitäisi neuvoa välttämään autolla ajamista ja toimintaa (esim. koneiden käyttö), jossa vireystason lasku voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vammautumisen tai kuolemanriskin. Autolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, kunnes toistuvia äkillisiä nukahtamistapahtumia ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Tasmariin-hoidon yhteydessä yleisimmät raportoidut haittavaikutukset, joita havaittiin useammin Tasmariin saaneilla potilailla kuin plasebo-ryhmässä, on esitetty edempänä olevassa taulukossa. COMT-estäjänä Tasmariin tiedetään kuitenkin lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoitoon jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin, joista yleisimmät ovat lisääntynyt dyskinesia, pahoinvointi, oksentaminen, vatsakipu, pyörtyminen, ortostaattiset vaikutukset, ummetus, unihäiriöt, uneliaisuus, aistiharhat.

Ripuli oli ainoa haittavaikutus, joka kliinisissä tutkimuksissa yleensä johti Tasmariin-lääkityksen keskeyttämiseen (ks. 4.4).

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Tasmariinilla tehtyjen rinnakkaisten, satunnaistettujen ja plasebokontrolloitujen tutkimusten perusteella saatu tieto haittavaikutuksista, joiden syyssuhde Tasmariin on mahdollinen, on koottu seuraavaan taulukkoon.

Yhteenveto mahdollisesti Tasmariin liittyvistä haittavaikutuksista ja niiden karkeat ilmaantuvuus-tiheydet vaiheen III lumekontrolloiduissa tutkimuksissa:

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittatapahtumat
Infektiot	Yleiset	Ylähengitystieinfektiot
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	Unihäiriöt
		Epätavallisen runsaat unet
		Uneliaisuus
		Sekavuus
		Aistiharhat
	Harvinaiset	Impulssikontrollin häiriöt* (lisääntynyt libido, seksuaalinen yliaktiivisuus, pelihimo, pakonomainen tuhmaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen (ks. kohta 4.4))
Hermosto	Hyvin yleiset	Dyskinesia
		Dystonia
		Päänsärky
		Huimaus
		Uneliaisuus
		Ortostaattiset vaivat
	Harvinaiset	Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4)
	Yleiset	Hypokinesia
		Pyörtyminen
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi
		Ripuli
	Yleiset	Oksentelu
		Ummetus
		Suun kuivuminen
		Vatsakipu
		Dyspepsia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus
Iho ja ihonalainen kudus	Yleiset	Lisääntynyt hikoilu
Munuaiset ja virtsatie	Yleiset	Virtsan värimuutokset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Rintakipu
		Influenssan kaltainen sairaus
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksasoluvaurio, harvinaisissa tapauksissa fataali* (ks kohta 4.4.)
Tutkimukset	Yleiset	ALAT-arvon kohoaminen

** Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei ole voitu päätellä kliinisten tutkimusten perusteella (eli haittavaikutukset, joita ei esiintynyt tutkimusten aikana, vaan vasta valmisteen markkinoilletulon jälkeen) on merkitty tähdellä (*) ja niiden esiintymistiheys on laskettu EU-ohjeiston mukaan.*

Alaniiniaminotransferaasi-arvojen kohoaminen

ALAT-arvo ylitti 3 x ULN-arvon (upper limit normal, viitealueen yläraja) 1 %:lla potilaista, jotka saivat Tasmaria 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja 3 %:lla potilaista, jotka saivat 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Naispotilailla ALAT-arvojen kohoaminen oli noin kaksi kertaa todennäköisempää kuin miespotilailla. Arvojen kohoaminen ilmeni yleensä 6–12 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä siihen liittynyt kliinisiä oireita tai merkkejä. Noin puolessa tapauksista transaminaasitasot palautuivat itsestään lähtötilanteen tasolle Tasmari-hoidon jatkuessa. Loppuosalla transaminaasitasot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Maksasoluvaurio

Markkinoille tulon jälkeen on esiintynyt muutamia harvinaisia tapauksia, joissa on raportoitu kuolemaan johtavia, vakavia maksasoluvaurioita (ks. kohta 4.4).

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita Tasmarr-lääkityksen vähentäneillä tai lopettaneilla potilailla tai tapauksissa, joissa potilaalle on aloitettu Tasmarr-hoito ja muiden samanaikaisesti käytettyjen dopaminergisten lääkkeiden annoksia on pienennetty (ks. kohta 4.4). Lisäksi on raportoitu rhabdomyolyyisia pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän tai voimakkaan dyskinesian seurauksena.

Virtsan värjäytyminen

Tolkaponi ja sen metaboliitit ovat keltaisia ja voivat aiheuttaa vaaratonta virtsan keltaisuuden lisääntymistä.

Hillitsemishäiriöt

Pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, hyperseksualiteettia, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä saattaa ilmetä, jos dopamiiniagonisteja ja/tai muita dopaminergisiä lääkkeitä, kuten Tasmarr, käytetään samanaikaisesti levodopan kanssa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Muutamia joko tahattomia tai tahallisia tolkaponin yliannostustapauksia on raportoitu. Näiden tapausten kliiniset olosuhteet olivat kuitenkin niin erilaiset, että niiden perusteella ei voida vetää mitään yleisiä johtopäätöksiä.

Suurin ihmisille annettu tolkaponiannos on 800 mg kolme kertaa päivässä. Se annettiin iäkkäille terveille vapaaehtoisille koehenkilöille viikon kestäneessä tutkimuksessa joko levodopan kanssa tai ilman. Tällä annoksella tolkaponin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 30 µg/ml (vastaavasti 3 µg/ml annostuksella 100 mg kolme kertaa päivässä ja 6 µg/ml annostuksella 200 mg kolme kertaa päivässä). Pahoinvointia, oksentelua ja huimausta esiintyi varsinkin samanaikaisesti levodopahoitoa saavilla.

Yliannostuksen hoito

Yliannostustapauksissa suositellaan sairaalahoitoa ja yleisten hoitoperiaatteiden mukaisia toimenpiteitä. Aineen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet huomioiden hemodialyysistä ei todennäköisesti ole apua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, muut dopaminergit, ATC-koodi: N04BX01

Vaikutusmekanismi

Tolkaponi on suun kautta otettuna tehokas katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjä, jolla on selektiivinen ja palautuva vaikutus. Kun tolkaponia käytetään yhdessä levodopan ja aromaattisia aminohappoja dekarboksyloivan entsyymin (AADC-I) estäjän kanssa, se stabiloi plasman levodopapitoisuuksia vähentämällä levodopan biotransformaatiota 3-metoksi-4-hydroksi-L-fenyylialaniiniksi (3-OMD).

Plasman suurten 3-OMD-pitoisuuksien on havaittu olevan yhteydessä levodopahoidon huonoon vasteeseen Parkinsonin tautia sairastavilla. Tolkaponi vähentää huomattavasti 3-OMD:n muodostumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla ovat osoittaneet oraalisen tolkaponin estävän palautuvasti ihmisen punasolujen COMT-aktiivisuutta. Estovaikutus on voimakkaasti sidoksissa plasman tolkaponipitoisuuksiin. Maksimaalinen punasolujen COMT:n estovaikutus 200 mg:n Tasmarrannoksella on keskimäärin yli 80 %. Annostuksen ollessa 200 mg kolme kertaa päivässä punasolujen COMT:n estovaikutus on pienimmillään vähintään 30–45 %, eikä toleranssia kehity.

Tolkaponilääkityksen keskeyttämisen jälkeen on havaittu ohimenevää punasolujen COMT-aktiivisuuden nousua hoitoa edeltänyttä tasoa korkeammalle. Parkinsonin taudin potilailla suoritettu tutkimus kuitenkin osoitti, että tolkaponilääkityksen keskeyttäminen ei merkittävästi muuttanut levodopan farmakokinetiikkaa eikä potilaan levodopavastetta hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen verrattuna.

Annettaessa Tasmaria ja levodopaa samanaikaisesti levodopan biologinen hyötyosuus (AUC-arvo) nousee noin kaksinkertaiseksi. Tämä johtuu levodopan puhdistuman vähenemisestä ja johtaa eliminaation terminaalivaiheen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) pidentymiseen. Yleensä levodopan keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja sen saavuttamiseen tarvittava aika (t_{max}) eivät muutu. Vaikutus alkaa ensimmäisen annoksen jälkeen. Tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla ja Parkinsonin taudin potilailla ovat osoittaneet, että vaikutus on suurimmillaan 100–200 mg:n tolkaponiansiannoksella. Kun tolkaponia annetaan yhdessä levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjän (benseratsidi tai karbidopa) kanssa, plasman 3-OMD:n pitoisuuksissa havaitaan huomattavaa ja annoksesta riippuvaa laskua.

Tolkaponin vaikutus levodopan farmakokinetiikkaan on samanlainen kaikilla levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopavalmisteilla. Vaikutus ei riipu levodopan annoksesta, levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjän (benseratsidi tai karbidopa) suhteesta toisiinsa eikä pitkävaikutteisten valmisteiden käytöstä.

Kliininen teho ja turvallisuus:

Kaksoissokkoutetuissa plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu 20–30 %:n lyhenemistä OFF-ajassa ja samansuuruista ON-ajan pitenemistä sekä myös oireiden vaikeusasteen alenemista Tasmaria saavilla, tilanvaiheluista kärsivillä potilailla. Merkittävää paranemista havaittiin myös tutkijoiden tekemässä tehon kokonaisarviossa.

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa Tasmaria verrattiin entakaponiin potilasaineistossa, jossa Parkinsonin taudin potilailla oli vähintään kolme tuntia OFF-aikaa vuorokaudessa käyttäessään optimoitua levodopalääkitystä. Ensisijaisena tulosmuuttujana pidettiin potilasmäärää, jolla havaittiin ON-ajan pidentymistä tunnilla tai enemmän (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 Kaksoissokkoutetun tutkimuksen ensi- ja toissijaiset tulosmuuttujat

	Entakaponi n = 75	Tolkaponi n = 75	p-arvo	Ero 95 % CI
Ensisijainen tulosmuuttuja				
Potilaat (osuus), joilla ON-aika piteni \geq 1 h	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	-5,2; 26,6
Toissijainen tulosmuuttuja				
Potilaat (osuus), joilla ON-ajan kohtalainen tai selvä pidentyminen	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Potilaat (osuus), joilla parannusta sekä ensi- että toissijaisen muuttujan osalta	13 (17 %)	24 (32 %)	Ei sovelletta vissa	Ei sovelletta vissa

5.2 Farmakokinetiikka

Terapeuttisilla annoksilla tolkaponin farmakokinetiikka on lineaarinen ja riippumaton samanaikaisesta levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjälääkityksestä (benseratsidi tai karbidopa).

Imeytyminen

Tolkaponi imeytyy nopeasti, ja t_{\max} saavutetaan noin kahdessa tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 65 % oraaliosuudessa. Tolkaponi ei kumuloidu annostuksen ollessa 100 mg tai 200 mg kolme kertaa päivässä. Tällöin C_{\max} on vastaavasti noin 3 µg/ml ja 6 µg/ml. Ruoka hidastaa ja vähentää tolkaponin imeytymistä, mutta ruoan kanssa otetun tolkaponin suhteellinen biologinen hyötyosuus on kuitenkin 80–90 %.

Jakautuminen

Tolkaponin jakautumistilavuus on pieni ($V_{ss} = 9$ litraa). Tolkaponi ei jakaudu mainittavasti kudoksiin, mikä johtuu sen suuresta sitoutumisasteesta plasman proteiineihin (>99,9 %). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet tolkaponin sitoutuvan pääasiassa seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Tolkaponi metaboloituu lähes täydellisesti ennen poistumistaan elimistöstä. Ainoastaan hyvin pieni määrä (0,5 % annoksesta) erittyy muuttumattomana virtsaan. Tolkaponi metaboloituu pääasiassa konjugaation kautta inaktiiviseksi glukuronidiksi. Tämän lisäksi tolkaponi muuttuu COMT-metylaatioissa 3-O-metyylitolkaponiksi. Metyyliryhmä hydroksyloituu edelleen sytokromien P 450 3A4 ja P 450 2A6 vaikutuksesta primaarialkoholiksi, joka sitten hapettuu karboksyylihapoksi. Pelkistyminen amiiniksi on vähäistä, kuten myös sitä seuraava N-asetyloituminen. Oraalisen annostelun jälkeen noin 60 % yhdisteistä erittyy virtsaan ja 40 % ulosteeseen.

Tolkaponin ekstraktiosuhde on alhainen (0,15). Systeeminen puhdistuma on kohtalainen (noin 7 l/h). Tolkaponin $t_{1/2}$ on noin kaksi tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Maksavaurion riski on todettu markkinoille tulon jälkeen; siksi Tasmar on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksasairaus tai kohonneita maksaentsyymiarvoja. Maksan vajaatoimintapotilailla tehty tutkimus osoitti, että kohtalainen ei-kirroottinen maksasairaus ei vaikuttanut tolkaponin farmakokinetiikkaan. Sitoutumattoman tolkaponin puhdistuma sen sijaan väheni melkein 50 %:lla kohtalaisessa kirroottisessa maksasairaudessa. Tämä voi johtaa sitoutumattoman tolkaponin keskimääräisen pitoisuuden kaksinkertaistumiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Tolkaponin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnassa. Kliinisten tutkimusten yhteydessä on kuitenkin tutkittu munuaisten toiminnan ja tolkaponin farmakokinetiikan suhdetta. Yli 400 potilaan tietojen perusteella on todettu, että tolkaponin farmakokinetiikka on riippumaton munuaisten toiminnasta laajalla kreatiniinipuhdistuma-alueella (30–130 ml/min). Tämä voi selittyä sillä, että vain mitätön määrä muuttumatonta tolkaponia erittyy virtsaan ja päämetaboliitti, tolkaponin glukuronidi, erittyy sekä virtsaan että sappeen (ulosteeseen).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla todettiin munuaisepiteelin kasvaimia (adenoomia tai karsinoomia) keskimmaisella (3 %) ja korkeimmalla (5 %) annostasolla.

Munuaistoksisuutta ei kuitenkaan todettu matalaa annosta saavassa ryhmässä.

Karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla todettiin myös lisääntynyt määrä kohdun

adenokarsinoomatapauksia korkeimmalla annostasolla. Vastaavia munuaislöydöksiä ei tehty karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä eikä koirilla.

Mutageenisuus

Mutageenisuustutkimusten täydellisessä sarjassa tolkaponilla ei ole todettu olevan genotoksisia vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuus

Yksin annettuna tolkaponin ei ole todettu olevan teratogeeninen eikä sillä ole todettu mainittavia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K30
Natriumtärkkelysglykolaatti
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Metyylihydroksipropyyliselluloosa
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Etyyliselluloosa
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Natriumlauryylisulfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (pakkauskoot 30 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia). Keltainen lasipurkki, jossa ei ole kuiva-ainetta (pakkauskoko 100 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/97/044/004-6

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 27 elokuuta 1997
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 31 elokuuta 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 heinäkuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pullon kotelo ja etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
tolkaponi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg tolkaponia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
200 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Suun kautta
Tabletit on nieltävä kokonaisina. Tablettia ei saa pilkkoa eikä murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatriis Healthcare Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tasmar 100 mg (koskee vain ulkopakkausta)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkauksen kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
tolkaponi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg tolkaponia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Suun kautta
Tabletit on nieltävä kokonaisina. Tablettia ei saa pilkkoa eikä murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart

Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tasmar 100 mg (koskee vain ulkopakkausta)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
tolkaponi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viartis Healthcare Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Pullon kotelo ja etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
tolkaponi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg tolkaponia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Suun kautta.
Tabletit on nieltävä kokonaisina. Tablettia ei saa pilkkoa eikä murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/044/006 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tasmar 200 mg (vain ulkopakkauksessa)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkauksen kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
tolkaponi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg tolkaponia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti.

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Suun kautta.
Tabletit on nieltävä kokonaisina. Tablettia ei saa pilkkoa eikä murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/044/004 30 tablettia

EU/1/97/044/005 60 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tasmar 200 mg (vain ulkopakkauksessa)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
tolkaponi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viartis Healthcare Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tasmar 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen tolkaponi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä saa antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tasmar on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tasmar-valmistetta
3. Miten Tasmar-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tasmar-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tasmar on ja mihin sitä käytetään

Parkinsonin taudin hoidossa Tasmar-valmistetta käytetään yhdessä levodopälääkkeen (levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopavalmisteen) kanssa.

Tasmar-valmistetta käytetään silloin, kun muilla lääkkeillä ei saada taudin oireita tasapainotettua.

Käytät jo entuudestaan levodopaa Parkinsonin taudin hoitoon.

Elimistössä luonnostaan esiintyvä valkuaisaine (entsyymi) nimeltä katekoli-*O*-metyylitransferaasi COMT pilkkoo levodopaa. Tasmar estää tämän entsyymin toimintaa ja hidastaa levodopan pilkkoutumista. Kun sitä otetaan levodopan (levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopavalmisteen) kanssa, Parkinsonin taudin oireiden pitäisi siis lieventyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tasmar-valmistetta

Älä käytä Tasmar-valmistetta

- jos sinulla on maksasairaus tai kohonneita maksaentsyymiarvoja
- jos sinulla on vaikeita pakkoliikkeitä (dyskinesia)
- jos sinulla on aiemmin ollut vaikeita lihasjäykkyyks-, kuume- tai sekavuusoireita (pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä) ja/tai sinulla on luustolihasvaurio (rabdomyolyysi), joka ei johdu vammasta, tai kuumetta (hypertermia)
- jos olet allerginen tolkaponille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on lisämunuaisytimen kasvain (feokromosytooma)
- jos käytät tiettyjä masennus- tai ahdistuneisuuslääkkeitä, ns. epäselektiivisiä monoamiini-oksidaasin eli MAO:n estäjiä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Tasmar-valmistetta.

Älä aloita Tasmar-valmisteen käyttöä ennen kuin lääkärisi on

- kuvannut Tasmar-hoidon riskit
- kertonut riskien minimoimiseksi tarvittavista toimista
- vastannut mahdollisiin kysymyksiisi

- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Tasmar-hoidon riskeistä ja hyödyistä raskauden aikaisessa käytössä. Tasmar-valmisteen vaikutuksia ei ole tutkittu vauvoilla. Älä imetä Tasmar-hoidon aikana.

Kerro lääkärille, jos huomaat tai omaisesi tai hoitajasi huomaa, että sinulla on voimakas tarve käyttäytyä tavallisesta poikkeavasti tai ettet pysty hillitsemään mielihalujasi tai torjumaan houkutusta tai kiusausta tehdä jotakin sellaista, joka voi vahingoittaa sinua itseäsi tai muita. Tällaisia käytösoireita kutsutaan hillitsemishäiriöiksi, ja niitä voivat olla pelihimo, ylensyöminen tai tuhlailu sekä sukupuolivietin voimistuminen tai jatkuva seksin ajattelu tai seksuaaliset tuntemukset. Lääkäri voi tällöin joutua arvioimaan hoitosi uudelleen.

Sinulle pitää määrätä Tasmar-valmistetta vain, jos Parkinsonin tautiasi ei ole saatu asianmukaisesti hallintaan muilla hoidoilla.

Lääkäri lopettaa Tasmar-hoitosi, ellei vointisi ole kohentunut 3 viikon kuluttua niin paljon, että hoidon edut oikeuttaisivat käytön jatkamiseen liittyvät riskit.

Maksavaurio

Tasmar saattaa aiheuttaa harvinaisia, mutta mahdollisesti kuolemaan johtavia maksavaurioita.

Maksavaurioita esiintyi useimmin 1. hoitokuukauden jälkeen ja ennen 6. hoitokuukauden päättymistä.

On myös hyvä tietää, että maksavaurion riski saattaa olla naispotilailla tavallista suurempi. Näistä syistä on harkittava seuraavia varotoimia.

Ennen hoidon aloittamista:

Maksavaurion riskin pienentämiseksi Tasmar-valmistetta ei pidä käyttää

- jos sinulla on maksasairaus
- jos ennen hoidon aloittamista määritetyt maksaentsyymi-arvot (ALAT- ja ASAT-testit) ovat koholla.

Hoidon aikana:

Hoidon aikana sinulle tehdään verikokeita seuraavin väliajoin:

- 2 viikon välein ensimmäisten 12 hoitokuukauden ajan
- 4 viikon välein seuraavien 6 kk ajan
- 8 viikon välein tämän jälkeen.

Hoito lopetetaan, jos veriarvoissa on poikkeavuuksia.

Tasmar-hoito voi joskus aiheuttaa häiriöitä maksan toiminnassa. Ota siksi heti yhteys lääkäriin, jos sinulla on oireita, esimerkiksi pahoinvointia tai oksentelua, vatsakipua (etenkin maksan alueella eli oikealla ylävatsalla), ruokahaluttomuutta, voimattomuutta, kuumetta, virtsaan tummuutta tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta tai jos väsyvät epätavallisen helposti.

Jos olet aiemmin käyttänyt Tasmar-valmistetta ja saanut Tasmar-hoidon aikana akuutin maksavaurion, hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Tasmar-hoidon aikana voi esiintyä pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän oireita.

Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän oireena voivat olla jotkin tai kaikki seuraavista:

- vaikea lihasjäykkyys, lihasten tai raajojen nykiminen ja lihasten arkuus. Lihavaurio voi joskus aiheuttaa virtsan värjäytymistä tummaksi.
- muita tärkeitä oireita ovat korkea kuume ja sekavuus.

Tasmar-hoidon tai muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden äkillisen vähentämisen tai lopettamisen jälkeen voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä vaikeita lihasjäykkyys-, kuume- tai sekavuusoireita. Jos näin tapahtuu, ota yhteys lääkäriisi.

Seuraavia varotoimia on harkittava.

Ennen hoidon aloittamista:

Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän riskin pienentämiseksi Tasmar-valmistetta ei pidä käyttää, jos sinulla on lääkärisi mukaan vaikeita pakkoliikkeitä (dyskinesia) tai olet mahdollisesti sairastanut aiemmin pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän.

Kerro lääkärillesi kaikista käyttämästäsi resepti- ja itsehoitolääkkeistä, sillä tietyt lääkkeet voivat suurentaa pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän riskiä.

Hoidon aikana:

Jos sinulle kehittyi edellä kuvattuja oireita ja arvelet, että kyseessä voi olla pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, ilmoita oireista heti lääkärillesi.

Älä lopeta Tasmar-valmisteen äläkä muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden käyttöä kertomatta asiasta lääkärillesi, sillä tämä voi suurentaa pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän riskiä.

Ota yhteys lääkäriin myös seuraavissa tapauksissa:

- jos kärsit jostakin muusta taudista Parkinsonin taudin lisäksi
- jos olet allerginen muille lääkeaineille, ruoalle tai väriaineille
- jos pian Tasmar-hoidon aloittamisen jälkeen ja hoidon aikana esiintyy mahdollisesti levodopan aiheuttamia oireita kuten pakkoliikkeitä (dyskinesia) tai pahoinvointia.

Jos olet huonovointinen, ota yhteys lääkäriisi, sillä levodopa-annosta pitää ehkä pienentää.

Lapset ja nuoret

Tasmar-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Lapsille ja nuorille relevantteja käyttöaiheita ei ole.

Muut lääkevalmisteet ja Tasmar

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (itsehoitolääkkeitä tai luontaistuotteita).

Kerro lääkärillesi kaikesta muusta samanaikaisesta lääkityksestäsi, etenkin seuraavista:

- masennuslääkkeet
- *alfa*-metyylidopa (verenpainelääke)
- apomorfiini (Parkinsonin taudin lääke)
- dobutamiini (pitkäaikaisen sydämen vajaatoiminnan lääke)
- adrenaliini ja isoprenaliini (molempia käytetään sydänkohtauksen hoitoon)
- varfariinin kaltaiset verohuennuslääkkeet. Tässä tapauksessa lääkäri saattaa tehdä säännöllisiä verikokeita veren hyytymisarvojen seuraamiseksi.

Kerro lääkärillesi Tasmar-lääkityksestäsi, jos joudut sairaalaan tai jos sinulle määrätään uutta lääkettä.

Tasmar ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Tasmar otetaan vesilasillisen kera.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Kerro hoitavalle lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Lääkärisi keskustele kanssasi Tasmar-hoidon riskeistä ja hyödyistä raskauden aikaisessa käytössä.

Tasmar-valmisteen vaikutuksia ei ole tutkittu vauvoilla. Älä imetä Tasmar-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ajokykyysi ja kykyysi käyttää koneita saattavat olla heikentyneet Parkinsonin tautiin liittyvien oireiden vuoksi. Keskustele siis asiasta lääkärisi kanssa.

Tasmar vaikuttaa Parkinsonin taudin oireisiin.

Tasmar käytettynä yhdessä muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa voimakasta uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Siksi sinun pitäisi välttää autolla ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes toistuvia äkillisiä nukahtamistapahtumia ja uneliaisuutta ei enää esiinny.

Tasmar sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tasmar-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos ja lääkkeenottiheys

Hoitava lääkäri aloittaa aina hoitosi vakioannoksella (100 mg [1 tabletti] kolme kertaa päivässä).

Tasmar-hoito on keskeytettävä, jos hoidosta saatavaa hyötyä ei ole havaittavissa kolmen hoitoviikon jälkeen.

Lääkkeen tehon parantamiseksi lääkäri saattaa suurentaa annosta enintään 2 tablettiin 3 kertaa vuorokaudessa (200 mg kolmesti vuorokaudessa), jos Parkinsonin taudin oireiden hoitotasapainon paraneminen oikeuttaa haittavaikutusten odottavissa olevan lisääntymisen. Suuremmilla annoksilla haittavaikutukset voivat usein olla vakavia ja vaikuttaa maksasi toimintaan. Jos oireesi eivät lieydy suuremmalla annoksella kolmen hoitoviikon jälkeen, lääkärin pitäisi lopettaa Tasmar-lääkityksesi.

Levodopa-annosta on ehkä muutettava Tasmar-hoidon alussa ja hoidon aikana lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti.

Lääkkeen ottaminen

Nielaise Tasmar vesilasillisen kera.

Tabletteja ei saa pilkkoa eikä murskata.

Ensimmäinen Tasmar-tabletti otetaan aamulla yhdessä Parkinsonin taudin hoitoon käytettävän levodopälääkkeen kanssa.

Seuraavat Tasmar-annokset otetaan 6 ja 12 tunnin kuluttua.

Ajankohta	Annos	Huom.
Aamu	1 kalvopäällysteinen Tasmar-tabletti	Otetaan yhdessä päivän ensimmäisen levodopa-annoksen kanssa.
Päivä	1 kalvopäällysteinen Tasmar-tabletti	
Ilta	1 kalvopäällysteinen Tasmar-tabletti	

Jos otat enemmän Tasmar-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaalaan, tarvitset ehkä välitöntä hoitoa. Jos joku muu vahingossa ottaa lääkettäsi, ota heti yhteys lääkäriin tai sairaalaan, välitön hoito voi ehkä olla tarpeen.

Yliannostusoireisiin saattaa kuulua pahoinvointia, oksentelua, huimausta ja hengitysvaikeuksia.

Jos unohtat ottaa Tasmar-valmistetta

Ota unohtunut tabletti heti, kun muistat ja jatka tämän jälkeen ottamalla seuraava tabletti normaaliin tapaan. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen. Jos olet unohtanut ottaa useita annoksia, ota yhteys hoitavaan lääkäriin ja noudata hänen antamia ohjeita.

Jos lopetat Tasmar-valmisteen käytön

Älä vähennä tai lopeta lääkitystäsi muuten kuin lääkärin määräyksestä. Noudata aina lääkärin antamia ohjeita Tasmar-hoidon kestoista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tässä lueteltavien mahdollisten haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleiset:	voi ilmaantua yli 1 käyttäjällä 10:stä
Yleiset:	voi ilmaantua jopa 1 käyttäjällä 10:stä
Melko harvinaiset:	voi ilmaantua 1 käyttäjällä 100:sta
Harvinaiset:	voi ilmaantua 1 käyttäjällä 1000:sta
Hyvin harvinaiset:	voi ilmaantua 1 käyttäjällä 10 000:sta
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön

- jos **tunnet olosi huonovointiseksi** Tasmar-hoidon aikana.
- jos sinulla on esimerkiksi **pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, ruokahaluttomuutta, heikotusta, kuumetta, virtsan tummumista tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta**, sillä maksan toiminnan häiriöitä esiintyy melko harvoin ja joskus on havaittu vaikeita maksatulehduksia.
- jos **virtsa muuttuu tummaksi**, sillä tämä voi olla lihas- tai maksavaurion merkki. Virtsan mahdollinen värjäytyminen keltaiseksi ei yleensä aiheuta haittaa.
- jos sinulla on **pitkäkestoista tai vaikeaa ripulia**.

Heti Tasmar-hoidon alussa ja hoidon aikana voi esiintyä levodopan aiheuttamia oireita, esimerkiksi pakkoliikkeitä ja pahoinvointia. Ota siksi yhteys hoitavaan lääkäriin, jos olet huonovointinen. On mahdollista, että levodopa-annostasi pitää muuttaa.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Hyvin yleiset:

- pakkoliikkeet (dyskinesia)
- pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ripuli
- päänsärky, pyörrytys
- unihäiriöt, uneliaisuus
- pyörrytys seistessä (ortostaattiset vaivat)
- sekavuus ja aistiharhat
- liikkumisvaikeuksia, joihin liittyy lihaskrampeja tai virheasentoja (dystonia)
- epätavallisen runsaat unet

Yleiset:

- rintakipu
- ummetus, ruuansulatushäiriö, vatsakipu, oksentelu, suun kuivuminen
- pyörtyminen
- lisääntynyt hikoilu
- influenssan kaltaiset oireet
- vähentynyt tahdonalainen liike (hypokinesia)
- ylähengitysteiden infektiot
- tiettyjen maksaentsyymiarvojen kohoaminen
- virtsan värjäytyminen

Melko harvinaiset:

- maksavauriot, harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtava

Harvinaiset

- vaikeat lihasjäykkyys-, kuume- tai sekavuusoireet (pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä), jos Parkinsonin taudin lääkityksiä vähennetään nopeasti tai ne lopetetaan nopeasti.
- Impulssikontrollin häiriöt (kykenemättömyys vastustaa sellaisen toiminnan impulssia, joka voisi olla haitallinen). Ne voivat olla:
 - o voimakas pelihimo riippumatta siitä, millaisia seurauksia uhkapelaamisesta voi olla sinulle tai läheisillesi
 - o seksuaalisen halun tai käyttäytymisen muuttuminen tai voimistuminen, joka aiheuttaa huolta sinulle tai muille, esim. sukupuolivietin voimistuminen
 - o hallitsematon ostelu tai tuhlaaminen
 - o ahmiminen (suurten ruokamäärien syöminen lyhyessä ajassa) tai pakonomainen syöminen (tavallisesta poikkeava ylensyöminen).

Kerro lääkärille, jos sinulle tulee näitä käytösoireita, jotta lääkäri voi keskustella kanssasi siitä, miten oireita voitaisiin hoitaa tai vähentää.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tasmar-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Tasmaria, jos huomaat, että tabletit ovat vahingoittuneet.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tasmar sisältää

- Vaikuttava aine on tolkaponi (jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg tolkaponia)
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: Vedetön kalsiumvetyfosfaatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K30, natriumtärkkelysglykolaatti, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 Tasmar sisältää laktoosia), talkki, magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: Metyylihydroksipropyyliselluloosa, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), etyyliiselluloosa, titaanidioksidi (E171), triasetiini, natriumlauryylisulfaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tasmar on kellertävä/vaaleankeltainen, kuusikulmion muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät "TASMAR" ja "100". Tasmar kalvopäällysteisessä tabletissa on 100 mg tolkaponia. Seuraavia pakkauskokoja on saatavana: 30 tai 60 tabletin läpipainopakkaukset sekä 30, 60 tai 100 tai 200 tabletin lasipurkit.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

Malta

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

Danmark

Viartis 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

Viartis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Norge

Viartis 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
02-672 Warszawa
Tel: +48 22 5466400

España

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

France

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

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 235 059 90

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

Κόπος

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tasmar 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen tolkaponi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä saa antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tasmar on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tasmar-valmistetta
3. Miten Tasmar-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tasmar-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tasmar on ja mihin sitä käytetään

Parkinsonin taudin hoidossa Tasmar-valmistetta käytetään yhdessä levodopälääkkeen (levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopavalmisteen) kanssa.

Tasmar-valmistetta käytetään silloin, kun muilla lääkkeillä ei saada taudin oireita tasapainotettua.

Käytät jo entuudestaan levodopaa Parkinsonin taudin hoitoon.

Elimistössä luonnostaan esiintyvä valkuaisaine (entsyymi) nimeltä katekoli-*O*-metyylitransferaasi (COMT) pilkkoo levodopaa. Tasmar estää tämän entsyymin toimintaa ja hidastaa levodopan pilkkoutumista. Kun sitä otetaan levodopan (levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopavalmisteen) kanssa, Parkinsonin taudin oireiden pitäisi siis lieventyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tasmar-valmistetta

Älä käytä Tasmar-valmistetta

- jos sinulla on maksasairaus tai kohonneita maksaentsyymiarvoja
- jos sinulla on vaikeita pakkoliikkeitä (dyskinesia)
- jos sinulla on aiemmin ollut vaikeita lihasjäykkyys-, kuume- tai sekavuusoireita (pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä) ja/tai sinulla on luustolihasvaurio (rabdomyolyysi), joka ei johdu vammasta, tai kuumetta (hypertermia)
- jos olet allerginen tolkaponille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on lisämunuaisytimen kasvain (feokromosytooma)
- jos käytät tiettyjä masennus- tai ahdistuneisuuslääkkeitä, ns. epäselektiivisiä monoamiini-oksidaasin eli MAO:n estäjiä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Tasmar-valmistetta.

Älä aloita Tasmar-valmisteen käyttöä ennen kuin lääkärisi on

- kuvannut Tasmar-hoidon riskit
- kertonut niiden minimoimiseksi tarvittavista toimista
- vastannut mahdollisiin kysymyksiisi

- jos olet raskaana tai aiot hankkia lapsen. Lääkärisi arvioi raskauden aikaisen Tasmar-hoidon hyödyt ja riskit. Tasmar-valmisteen vaikutusta imeväiseen ei ole tutkittu. Älä imetä Tasmar-hoidon aikana.

Kerro lääkärille, jos huomaat tai omaisesi tai hoitajasi huomaa, että sinulla on voimakas tarve käyttäytyä tavallisesta poikkeavasti tai ettet pysty hillitsemään mielihalujasi tai torjumaan houkutusta tai kiusausta tehdä jotakin sellaista, joka voi vahingoittaa sinua itseäsi tai muita. Tällaisia käytösoireita kutsutaan hillitsemishäiriöiksi, ja niitä voivat olla pelihimo, ylensyöminen tai tuhlailu sekä sukupuolivietin voimistuminen tai jatkuva seksin ajattelu tai seksuaaliset tuntemukset. Lääkäri voi tällöin joutua arvioimaan hoitosi uudelleen.

Sinulle pitää määrätä Tasmar-valmistetta vain, jos Parkinsonin tautiasi ei ole saatu asianmukaisesti hallintaan muilla hoidoilla.

Lääkäri lopettaa Tasmar-hoitosi, ellei vointisi ole kohentunut 3 viikon kuluttua niin paljon, että hoidon edut oikeuttaisivat käytön jatkamiseen liittyvät riskit.

Maksavaurio

Tasmar saattaa aiheuttaa harvinaisia, mutta mahdollisesti kuolemaan johtavia maksavaurioita. Maksavaurioita esiintyi useimmin 1. hoitokuukauden jälkeen ja ennen 6. hoitokuukauden päättymistä. On myös hyvä tietää, että maksavaurion riski saattaa olla naispotilaille tavallista suurempi. Näistä syistä on harkittava seuraavia varotoimia.

Ennen hoidon aloittamista:

Maksavaurion riskin pienentämiseksi Tasmar-valmistetta ei pidä käyttää

- jos sinulla on maksasairaus
- jos ennen hoidon aloittamista määritetyt maksaentsyymi-arvot (ALAT- ja ASAT-testit) ovat koholla.

Hoidon aikana:

Hoidon aikana sinulle tehdään verikokeita seuraavin väliajoin:

- 2 viikon välein ensimmäisten 12 hoitokuukauden ajan
- 4 viikon välein seuraavien 6 kk ajan
- 8 viikon välein tämän jälkeen.

Hoito lopetetaan, jos veriarvoissa on poikkeavuuksia.

Tasmar-hoito voi joskus aiheuttaa häiriöitä maksan toiminnassa. Ota siksi heti yhteys lääkäriin, jos sinulla on oireita, esimerkiksi pahoinvointia tai oksentelua, vatsakipua (etenkin maksan alueella eli oikealla ylävatsalla), ruokahaluttomuutta, voimattomuutta, kuumetta, virtsan tummumista tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta tai jos väsyvät epätavallisen helposti.

Jos olet aiemmin käyttänyt Tasmar-valmistetta ja saanut Tasmar-hoidon aikana akuutin maksavaurion, hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Tasmar-hoidon aikana voi esiintyä pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän oireita.

Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän oireena voivat olla jotkin tai kaikki seuraavista:

- vaikea lihasjäykkyys, lihasten tai raajojen nykiminen ja lihasten arkuus. Lihavaurio voi joskus aiheuttaa virtsan värjäytymistä tummaksi.
- muita tärkeitä oireita ovat korkea kuume ja sekavuus.

Tasmar-hoidon tai muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden äkillisen vähentämisen tai lopettamisen jälkeen voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä vaikeita lihasjäykkyys-, kuume- tai sekavuusoireita. Jos näin tapahtuu, ota yhteys lääkäriisi.

Seuraavia varotoimia on harkittava.

Ennen hoidon aloittamista:

Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän riskin pienentämiseksi Tasmar-valmistetta ei pidä käyttää, jos sinulla on lääkärisi mukaan vaikeita pakkoliikkeitä (dyskinesia) tai olet mahdollisesti sairastanut aiemmin pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän.

Kerro lääkärillesi kaikista käyttämistäsi resepti- ja itsehoitolääkkeistä, sillä tietyt lääkkeet voivat suurentaa pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän riskiä.

Hoidon aikana:

Jos sinulle kehittyä edellä kuvattuja oireita ja arvelet, että kyseessä voi olla pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, ilmoita oireista heti lääkäriille.

Älä lopeta Tasmar-valmisteen äläkä muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden käyttöä kertomatta asiasta lääkäriille, sillä tämä voi suurentaa pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän riskiä.

Ota yhteys lääkäriin myös seuraavissa tapauksissa:

- jos kärsit jostakin muusta taudista Parkinsonin taudin lisäksi
- jos olet allerginen muille lääkeaineille, ruoalle tai väriaineille
- jos pian Tasmar-hoidon aloittamisen jälkeen ja hoidon aikana esiintyy mahdollisesti levodopan aiheuttamia oireita kuten pakkoliikkeitä (dyskinesia) tai pahoinvointia.

Jos olet huonovointinen, ota yhteys lääkäriisi, sillä levodopa-annosta pitää ehkä pienentää.

Lapset ja nuoret

Tasmar-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Lapsille ja nuorille relevantteja käyttöaiheita ei ole.

Muut lääkevalmisteet ja Tasmar

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (itsehoitolääkkeitä tai luontaistuotteita).

Kerro lääkärillesi kaikesta muusta samanaikaisesta lääkityksestäsi, etenkin seuraavista:

- masennuslääkkeet
- *alfa*-metyylidopa (verenpainelääke)
- apomorfiini (Parkinsonin taudin lääke)
- dobutamiini (pitkäaikaisen sydämen vajaatoiminnan lääke)
- adrenaliini ja isoprenaliini (molempia käytetään sydänkohtauksen hoitoon)
- varfariinin kaltaiset verohennuslääkkeet. Tässä tapauksessa lääkäri saattaa tehdä säännöllisiä verikokeita veren hyytymisarvojen seuraamiseksi.

Kerro lääkäriille Tasmar-lääkityksestäsi, jos joudut sairaalaan tai jos sinulle määrätään uutta lääkettä.

Tasmar ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Tasmar otetaan vesilasillisen kera.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Kerro hoitavalle lääkäriille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Lääkärisi keskustele kanssasi Tasmar-hoidon riskeistä ja hyödyistä raskauden aikaisessa käytössä.

Tasmar-valmisteen vaikutuksia ei ole tutkittu vauvoilla. Älä imetä Tasmar-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ajokykyysi ja kykyysi käyttää koneita saattavat olla heikentyneet Parkinsonin tautiin liittyvien oireiden vuoksi. Keskustele siis asiasta lääkärisi kanssa.

Tasmar vaikuttaa Parkinsonin taudin oireisiin.

Tasmar käytettynä yhdessä muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa voimakasta uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Siksi sinun pitäisi välttää autolla ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes toistuvia äkillisiä nukahtamistapahtumia ja uneliaisuutta ei enää esiinny.

Tasmar sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tasmar-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos ja lääkkeenottiheys

Hoitava lääkäri aloittaa aina hoitosi vakioannoksella (100 mg [1 tabletti] kolme kertaa päivässä).

Tasmar-hoito on keskeytettävä, jos hoidosta saatavaa hyötyä ei ole havaittavissa kolmen hoitoviikon jälkeen.

Lääkkeen tehon parantamiseksi lääkäri saattaa suurentaa annosta (200 mg kolmesti vuorokaudessa), jos Parkinsonin taudin oireiden hoitotasapainon paraneminen oikeuttaa haittavaikutusten odottavissa olevan lisääntymisen. Suuremmilla annoksilla haittavaikutukset voivat usein olla vakavia ja vaikuttaa maksasi toimintaan. Jos oireesi eivät lieydy suuremmalla annoksella kolmen hoitoviikon jälkeen, lääkärin pitäisi lopettaa Tasmar-lääkityksesi.

Levodopa-annosta on ehkä muutettava Tasmar-hoidon alussa ja hoidon aikana lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti.

Lääkkeen ottaminen

Nielaise Tasmar vesilasillisen kera.

Tabletteja ei saa pilkkoa eikä murskata.

Ensimmäinen Tasmar-tabletti otetaan aamulla yhdessä Parkinsonin taudin hoitoon käytettävän levodopalääkkeen kanssa.

Seuraavat Tasmar-annokset otetaan 6 ja 12 tunnin kuluttua.

Ajankohta	Annos	Huom.
Aamu	1 kalvopäällysteinen Tasmar-tabletti	Otetaan yhdessä päivän ensimmäisen levodopa-annoksen kanssa.
Päivä	1 kalvopäällysteinen Tasmar-tabletti	
Ilta	1 kalvopäällysteinen Tasmar-tabletti	

Jos otat enemmän Tasmar-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaalaan, tarvitset ehkä välitöntä hoitoa. Jos joku muu vahingossa ottaa lääkettäsi, ota heti yhteys lääkäriin tai sairaalaan, välitön hoito voi ehkä olla tarpeen.

Yliannostusoireisiin saattaa kuulua pahoinvointia, oksentelua, huimausta ja hengitysvaikeuksia.

Jos unohdat ottaa Tasmar-valmistetta

Ota unohtunut tabletti heti, kun muistat ja jatka tämän jälkeen ottamalla seuraava tabletti normaaliin tapaan. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos olet unohtanut ottaa useita annoksia, ota yhteys hoitavaan lääkäriin ja noudata hänen antamia ohjeita.

Jos lopetat Tasmar-valmisteen käytön

Älä vähennä tai lopeta lääkitystäsi muuten kuin lääkärin määräyksestä. Noudata aina lääkärin antamia ohjeita Tasmar-hoidon kestoista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tässä lueteltavien mahdollisten haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleiset:	voi ilmaantua yli 1 käyttäjällä 10:stä
Yleiset:	voi ilmaantua 1 käyttäjällä 10:stä
Melko harvinaiset:	voi ilmaantua 1 käyttäjällä 100:sta
Harvinaiset:	voi ilmaantua 1 käyttäjällä 1000:sta
Hyvin harvinaiset:	voi ilmaantua 1 käyttäjällä 10 000:sta
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön

- jos **tunnet olosi huonovointiseksi** Tasmar-hoidon aikana.
- jos sinulla on esimerkiksi **pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, ruokahaluttomuutta, heikotusta, kuumetta, virtsan tummumista tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta**, sillä maksan toiminnan häiriöitä esiintyy melko harvoin ja joskus on havaittu vaikeita maksatulehduksia.
- jos **virtsa muuttuu tummaksi**, sillä tämä voi olla lihas- tai maksavaurion merkki. Virtsan mahdollinen värjäytyminen keltaiseksi ei yleensä aiheuta haittaa.
- jos sinulla on **pitkäkestoista tai vaikeaa ripulia**.

Heti Tasmar-hoidon alussa ja hoidon aikana voi esiintyä levodopan aiheuttamia oireita, esimerkiksi pakkoliikkeitä ja pahoinvointia. Ota siksi yhteys hoitavaan lääkäriin, jos olet huonovointinen. On mahdollista, että levodopa-annostasi pitää muuttaa.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Hyvin yleiset:

- pakkoliikkeet (dyskinesia)
- pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ripuli
- päänsärky, pyörrytys
- unihäiriöt, uneliaisuus
- pyörrytys seistessä (ortostaattiset vaivat)
- sekavuus ja aistiharhat
- liikkumisvaikeuksia, joihin liittyy lihaskrampeja tai virheasentoja (dystonia)
- epätavallisen runsaat unet

Yleiset:

- rintakipu
- ummetus, ruuansulatushäiriö, vatsakipu, oksentelu, suun kuivuminen
- pyörtyminen
- lisääntynyt hikoilu
- influenssan kaltaiset oireet
- vähentynyt tahdonalainen liike (hypokinesia)
- ylähengitysteiden infektiot
- tiettyjen maksaentsyymiarvojen kohoaminen
- virtsan värjäytyminen

Melko harvinaiset:

- maksavauriot, harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtava

Harvinaiset:

- vaikeat lihasjäykkyys-, kuume- tai sekavuusoireet (pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä), jos Parkinsonin taudin lääkityksiä vähennetään nopeasti tai ne lopetetaan nopeasti.
- Impulssikontrollin häiriöt (kykenemättömyys vastustaa sellaisen toiminnan impulssia, joka voisi olla haitallinen). Ne voivat olla:
 - o voimakas pelihimo riippumatta siitä, millaisia seurauksia uhkapelaamisesta voi olla sinulle tai läheisillesi
 - o seksuaalisen halun tai käyttäytymisen muuttuminen tai voimistuminen, joka aiheuttaa huolta sinulle tai muille, esim. sukupuolivietin voimistuminen
 - o hallitsematon ostelu tai tuhlaaminen
 - o ahmiminen (suurten ruokamäärien syöminen lyhyessä ajassa) tai pakonomainen syöminen (tavallisesta poikkeava ylensyöminen).

Kerro lääkärille, jos sinulle tulee näitä käytösoireita, jotta lääkäri voi keskustella kanssasi siitä, miten oireita voitaisiin hoitaa tai vähentää.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tasmar-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Tasmaria, jos huomaat, että tabletit ovat vahingoittuneet.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tasmar sisältää

- Vaikuttava aine on tolkaponi (jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg tolkaponia).
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: Vedetön kalsiumvetyfosfaatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K30, natriumtärkkelysglykolaatti, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 Tasmar sisältää laktoosia), talkki, magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: Metyylihydroksipropyyliselluloosa, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), etyyliiselluloosa, titaanidioksidi (E171), triasetiini, natriumlauryylisulfaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tasmar on oranssin- tai ruskeankeltainen, kuusikulmion muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät "TASMAR" ja "200". Tasmar kalvopäällysteisessä tabletissa on 200 mg tolkaponia. Seuraavia pakkauskokoja on saatavana: 30 tai 60 tabletin läpipainopakkaukset sekä 100 tabletin lasipurkki.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Viatri Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

Malta

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

Danmark

Viatri 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

Viatri Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Norge

Viatri 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
02-672 Warszawa
Tel: +48 22 5466400

España

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

France

Viatriis Médical
1 Bis place de la Défense
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 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

Κόπος

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.