

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg tolcapon.

Hulpstof met bekend effect

Iedere filmomhulde tablet bevat 7,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bleke tot lichtgele, zeshoekige, biconvexe filmomhulde tablet. Een zijde is voorzien van de indruk "TASMAR" en "100".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tasmar is in combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met levodopa-responsieve idiopathische ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties, die niet reageren op of intolerant zijn voor andere catechol-*O*-methyltransferase (COMT) remmers (zie rubriek 5.1). Vanwege het risico van mogelijk fatale acute leverbeschadiging, dient Tasmar niet overwogen te worden als eerste stap ter aanvulling van levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien er geen substantiële klinische verbetering wordt gezien binnen 3 weken na starten met de behandeling, dient Tasmar gestaakt te worden.

Aangezien Tasmar alleen in combinatie met levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa gebruikt dient te worden, is de informatie over het voorschrijven van deze levodopapreparaten ook van toepassing voor het gelijktijdig gebruik van Tasmar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pediatrische patiënten

Tasmar wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen jonger dan 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Er is geen relevante indicatie voor Tasmar bij kinderen en adolescenten.

Ouderen

Bij ouderen is geen dosisaanpassing van Tasmar nodig.

Verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3)

Tasmar is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte of verhoogde leverenzymen.

Verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2)

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min) is geen dosisaanpassing van Tasmar nodig. Patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring

<30 ml/min) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. Er is geen informatie beschikbaar over de tolerantie van tolcapon in deze populaties (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Het toedienen van Tasmar is beperkt tot het voorschrijven en supervisie door artsen met ervaring in de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson.

Tasmar wordt driemaal daags oraal toegediend.

Tasmar kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Tasmar tabletten zijn filmomhuld en moeten in hun geheel worden ingenomen omdat tolcapon een bittere smaak heeft.

Tasmar kan met alle farmaceutische vormen van levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa worden gecombineerd (zie ook rubriek 4.5).

De eerste dosis Tasmar van de dag dient samen te worden ingenomen met de eerste dagdosering van het levodopapreparaat en de volgende doses dienen ongeveer 6 en 12 uur later te worden gegeven.

Tasmar kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen dosering van Tasmar is driemaal daags 100 mg, altijd als een toevoeging aan levodopa/beserazide of levodopa/carbidopa therapie. Alleen in uitzonderlijke gevallen, als de te verwachten stapsgewijze klinische verbetering het toegenomen risico op leverreacties rechtvaardigt, zou de therapie verhoogd kunnen worden naar 3 maal daags 200 mg. (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien binnen de 3 weken na de start van de behandeling geen substantiële klinische verbetering optreedt, dient Tasmar gestaakt te worden (ongeacht de dosis).

De maximale therapeutische dosering van driemaal daags 200 mg mag niet overschreden worden aangezien er geen bewijs bestaat voor additionele effectiviteit bij hogere doses.

De leverfunctie dient gecontroleerd te worden voorafgaande aan de start van de behandeling met Tasmar en vervolgens gecontroleerd, elke 2 weken gedurende het eerste jaar van de behandeling, elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden en elke 8 weken daarna. Als de dosis wordt verhoogd tot 3 maal daags 200 mg, dient de leverenzymmonitoring plaats te vinden voorafgaande aan de verhoging van de dosis en vervolgens opnieuw geïnitieerd te worden volgens bovengenoemde sequentie van frequenties. (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

De behandeling met Tasmar dient eveneens gestaakt te worden indien de ALT (alanine aminotransferase) en/of AST (aspartaat aminotransferase) de bovenlimiet van de normaalwaarde overstijgt of indien er zich symptomen of tekenen van leverfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

Levodopa-aanpassingen tijdens de Tasmar behandeling

Omdat Tasmar de afbraak van levodopa in het lichaam vermindert, kunnen er bijwerkingen optreden ten gevolge van toegenomen levodopaconcentraties bij het begin van de Tasmar behandeling. In klinisch onderzoek was een verlaging van de dagelijkse levodopadosis nodig bij meer dan 70 % van de patiënten die dagelijks meer dan 600 mg levodopa gebruikten, of bij patiënten met matige of ernstige dyskinesie voorafgaande aan het begin van de behandeling.

Bij patiënten, bij wie een verlaging van de levodopadosis was vereist, was de gemiddelde verlaging ongeveer 30 % van de dagelijkse levodopadosis. Bij het starten met Tasmar, dienen alle patiënten geïnformeerd te zijn aangaande de symptomen van te veel levodopa en wat te doen als dit zich voordoet.

Levodopa-aanpassingen als Tasmar wordt gestaakt

De volgende suggesties zijn gebaseerd op farmacologische overwegingen en zijn niet geëvalueerd in klinisch onderzoek. De levodopadosis dient niet verminderd te worden als de Tasmar therapie wordt gestaakt wegens bijwerkingen gerelateerd aan te veel levodopa. Echter, als de Tasmar therapie wordt gestaakt wegens andere redenen dan te veel levodopa, zou de levodopa dosis mogelijk verhoogd moeten worden tot het niveau gelijk of groter aan dat van voor het begin van de Tasmar therapie, in het bijzonder wanneer de patiënt grote levodopareducties ondergaan heeft bij de start van Tasmar. In

alle gevallen, dienen patiënten voorgelicht te worden ten aanzien van de symptomen van te weinig levodopa en wat te doen als het zich voordoet. Levodopa aanpassingen zijn meest waarschijnlijk vereist binnen 1-2 dagen na staken van Tasmar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bewijs van leverziekte of verhoogde leverenzymen.
- Ernstige dyskinesie.
- Eerder doorgemaakte Maligne Neurolepticasyndroom (NMS) Symptomen Complex en/of niet-traumatische rhabdomyolyse of hyperthermie.
- Feochromocytoom.
- Behandeling met niet-selectieve mono amino oxidase (MAO) remmers.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tasmar therapie dient alleen geïnitieerd te worden door artsen met ervaring op het gebied van de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson om een passende risico-baten analyse te waarborgen. Tasmar dient niet voorgeschreven te worden totdat er een complete informatieve discussie aangaande de risico's heeft plaatsgevonden met de patiënt.

Tasmar dient gestaakt te worden als er geen substantiële klinische verbetering gezien wordt binnen 3 weken na starten met de therapie ongeacht de dosis.

Leverbeschadiging

Vanwege het risico op zeldzame maar potentieel fatale acute leverbeschadiging is Tasmar alleen geïndiceerd voor het gebruik bij patiënten met levodopa-responsieve idiopathische ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties die niet reageerden op of intolerant waren voor andere COMT- remmers. Periodieke controle van leverenzymen kan het voorkomen van fulminante hepatitis niet betrouwbaar voorspellen. Men gelooft echter algemeen dat een vroege detectie van door medicatie veroorzaakte leverbeschadiging samen met het onmiddellijk stoppen van de verdachte medicatie de kans op herstel vergroot. Leverbeschadiging kwam het meest voor tussen 1 maand en 6 maanden na de start van de behandeling met Tasmar. Daarnaast is hepatitis, optredend na ongeveer 18 maanden behandeling, zelden gerapporteerd. Het dient ook opgemerkt te worden dat vrouwelijke patiënten een hoger risico kunnen hebben op leverbeschadiging (zie rubriek 4.8).

Voor het starten van de behandeling: als de leverfunctietesten abnormaal zijn of als er tekenen zijn van verminderde leverfunctie, dient Tasmar niet te worden voorgeschreven. Als Tasmar voorgeschreven gaat worden, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de tekenen en de symptomen die kunnen wijzen op leverbeschadiging, en de dokter onmiddellijk te informeren.

Tijdens de behandeling: De leverfunctie dient elke 2 weken gecontroleerd te worden gedurende het eerste jaar van de behandeling, elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden en daarna elke 8 weken. Als de dosis wordt verhoogd tot 3 maal daags 200 mg, dient de leverenzym- monitoring plaats te vinden voorafgaande aan de verhoging van de dosis en vervolgens opnieuw geïnitieerd te worden volgens bovenstaande sequentie van frequenties. De behandeling dient onmiddellijk gestaakt te worden als de ALT en/of de AST 1 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) overstijgt of als er zich symptomen of tekenen van leverfalen ontwikkelen (aanhoudende misselijkheid, vermoeidheid, lethargie, anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus en pijn in het rechter bovenkwadrant).

Als de behandeling is gestaakt: Patiënten die blijkgaven van acute leverbeschadiging tijdens Tasmar gebruik en waarbij het geneesmiddel wordt gestopt, hebben mogelijk een verhoogd risico op leverbeschadiging als Tasmar opnieuw gegeven wordt. Hierdoor dienen dergelijke patiënten gewoonlijk niet in aanmerking te komen voor herbehandeling.

Maligne Neurolepticasyndroom (NMS)

Bij Parkinson-patiënten lijkt NMS voor te komen wanneer dopaminerge- verhogende geneesmiddelen worden onderbroken of gestopt. Indien symptomen voorkomen na het stoppen van Tasmar, dienen artsen daarom te overwegen de levodopadosis van de patiënt te verhogen (zie rubriek 4.2).

Geïsoleerde gevallen, overeenkomend met NMS, zijn in verband gebracht met de behandeling met Tasmar. Symptomen beginnen gewoonlijk tijdens de Tasmarbehandeling of kort na het stoppen van Tasmar. NMS wordt gekenmerkt door motorische symptomen (stijfheid, myoclonus en tremor), mentale statusveranderingen (agitatie, verwardheid, stupor en coma) verhoogde temperatuur, ontregeling van het autonome zenuwstelsel (labiele bloeddruk, tachycardie) en verhoogde serum creatine fosfokinase (CPK) hetgeen het gevolg zou kunnen zijn van myolyse. Een diagnose van NMS dient overwogen te worden zelfs als niet alle van bovengenoemde bevindingen aanwezig zijn. Bij een dergelijke diagnose dient Tasmar onmiddellijk te worden gestaakt en de patiënt nauwgezet te worden gevolgd.

Voorafgaande aan de behandeling: Ter verkleining van het risico van NMS, dient aan patiënten met ernstige dyskinesie of een voorgeschiedenis van NMS waaronder rhabdomyolyse of hyperthermie geen Tasmar voorgeschreven te worden (zie rubriek 4.3). Patiënten die een veelvoud aan geneesmiddelen ontvangen die verschillende systemen van het centrale zenuwstelsel (CZS) beïnvloeden in de hersenen (b.v. antidepressiva, neuroleptica, anticholinergica) zouden een hoger risico kunnen lopen om NMS te ontwikkelen.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop te worden gewezen dat bij patiënten die werden behandeld met dopamine-agonisten en/of dopaminerge behandelingen zoals Tasmar in combinatie met levodopa gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing kunnen optreden waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten. Als deze symptomen zich ontwikkelen, wordt heroverweging van de behandeling aanbevolen.

Dyskinesie, misselijkheid en andere met levodopa samenhangende bijwerkingen

Er kan een toename optreden van met levodopa samenhangende bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen dikwijls afgezwakt worden door het verlagen van de levodopa-dosis (zie rubriek 4.2).

Diarree

In klinische studies ontwikkelde zich bij 16 % en 18 % van de patiënten, die respectievelijk driemaal daags 100 mg en 200 mg Tasmar kregen, diarree, vergeleken bij 8 % van de patiënten die een placebo kregen. De met Tasmar samenhangende diarree begon meestal 2 tot 4 maanden na het begin van de therapie. Diarree leidde bij 5 % en 6 % van de patiënten, die respectievelijk 100 mg en 200 mg Tasmar kregen toegediend, tot stoppen van de therapie, vergeleken met 1 % van de placebo-patiënten.

Interactie met benserazide

Tengevolge van de interactie tussen een hoge dosis benserazide en tolcapon (resultierend in verhoogde spiegels van benserazide), dient de voorschrijver, totdat meer ervaring is verkregen, te letten op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

MAO-remmers

Tasmar dient niet te worden toegediend in combinatie met niet-selectieve monoamino-oxydase (MAO)-remmers (b.v. fenelzine en tranylcypromine). De combinatie van MAO-A- en MAO-B remmers komt overeen met niet-selectieve MAO-remming en daarom dienen ze niet tezamen te worden gegeven met Tasmar en levodopapreparaten (zie ook rubriek 4.5). Selectieve MAO-B-remmers dienen niet in hogere dan de aanbevolen doses te worden gebruikt (b.v. selegiline 10 mg/dag), wanneer ze gelijktijdig met Tasmar worden toegediend

Warfarine

Aangezien de klinische informatie beperkt is wat betreft de combinatie van warfarine en tolcapon, dienen de coagulatieparameters te worden gecontroleerd wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend.

Speciale bevolkingsgroepen

Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. Er zijn geen gegevens over de verdraagbaarheid van tolcapon bij deze bevolkingsgroep beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Tasmar bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. De meest voorkomende hiervan zijn: verhoogde dyskinesie, misselijkheid, braken, buikpijn, syncope, orthostatische klachten, obstipatie, slaapstoornissen, slapeloosheid, hallucinatie.

Levodopa werd geassocieerd met slaperigheid en episodes van plotselinge slaap. Plotselinge slaap gedurende dagelijkse bezigheden, in bepaalde gevallen zonder besef ervan of zonder voorafgaande tekenen, werd zeer zelden gerapporteerd. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd en aangeraden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het gebruik van machines gedurende de levodopa behandeling. Patiënten die slaperigheid en/of een episode van plotselinge slaap hebben ondervonden dienen niet te rijden en geen machines te gebruiken (zie rubriek 4.7). Verder kan een vermindering van de levodopadosis of het staken van de behandeling worden overwogen.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door catechol-O-methyltransferase (COMT)

Tolcapon zou de farmacokinetiek van geneesmiddelen, die worden gemetaboliseerd door COMT, kunnen beïnvloeden. Er zijn geen effecten waargenomen op de farmacokinetiek van het COMT-substraat carbidopa. Een interactie werd waargenomen met benserazide, wat kan leiden tot verhoogde spiegels van benserazide en de actieve metaboliet daarvan. De grootte van het effect was afhankelijk van de dosis benserazide. De plasmaconcentraties van benserazide, die werden waargenomen na co-medicatie van tolcapon en benserazide-25 mg/levodopa, bevonden zich nog binnen de waarden, die worden waargenomen bij levodopa/benserazide alleen. Anderzijds, na co-medicatie van tolcapon en benserazide-50 mg/levodopa, konden de plasmaspiegels van benserazide toenemen tot boven de spiegels, die gewoonlijk worden waargenomen bij levodopa/benserazide alleen. Het effect van tolcapon op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door COMT, zoals alfa-methyldopa, dobutamine, apomorfine, adrenaline en isoprenaline, is niet bepaald. De voorschrijver dient te letten op bijwerkingen, die veroorzaakt worden door veronderstelde verhoogde plasmaspiegels van deze geneesmiddelen wanneer ze gecombineerd worden met Tasmar.

Effect van tolcapon op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Omdat tolcapon *in vitro* affiniteit vertoont voor cytochroom *CYP2C9*, zou het kunnen interfereren met geneesmiddelen, waarvan de klaring afhankelijk is van deze metabole route zoals tolbutamide en warfarine. In een interactiestudie veranderde tolcapon de farmacokinetiek van tolbutamide niet. Daarom lijkt een klinisch relevante interactie met betrekking tot cytochroom *CYP2C9* onwaarschijnlijk.

Omdat de klinische ervaring ten aanzien van de combinatie van warfarine en tolcapon beperkt is, dienen de stollingsparameters gecontroleerd te worden in geval van co-medicatie van deze middelen.

Geneesmiddelen die catecholaminen verhogen

Omdat tolcapon interfereert met het metabolisme van catecholaminen, is theoretisch interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die een effect hebben op catecholaminespiegels.

Wanneer Tasmar werd toegediend in combinatie met levodopa/carbidopa en desipramine, trad er geen significante verandering op in de bloeddruk, de hartfrequentie en de plasmaconcentraties van desipramine. In het algemeen nam de frequentie van bijwerkingen iets toe. Deze bijwerkingen waren voorspelbaar op grond van de bekende bijwerkingen van elk van deze drie middelen afzonderlijk. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer krachtige noradrenaline-heropname-remmers, zoals desipramine, maprotiline of venlafaxine, worden toegediend aan patiënten met de ziekte van Parkinson die reeds behandeld worden met Tasmar en levodopa-preparaten.

In klinische studies rapporteerden patiënten, die een combinatie van Tasmar en een levodopa-preparaat kregen toegediend, dezelfde bijwerkingen, onafhankelijk van het feit of ze al dan niet tegelijkertijd selegiline (een MAO-B-remmer) kregen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van tolcapon bij zwangere vrouwen. Daarom dient Tasmar tijdens de zwangerschap uitsluitend gebruikt te worden als de potentiële voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

In dierstudies bleek dat tolcapon werd uitgescheiden in de moedermelk.

Het is niet bekend of tolcapon veilig is voor zuigelingen; vrouwen dienen daarom geen borstvoeding te geven als ze behandeld worden met Tasmar.

Vruchtbaarheid

Bij ratten en konijnen werd embryo-/foetotoxiciteit waargenomen na tolcapontoediening (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Tasmar op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het is uit het klinisch onderzoek niet gebleken dat Tasmar een negatieve invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. De patiënten dienen er echter op geattendeerd te worden dat de symptomen van hun ziekte van Parkinson de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken nadelig kan beïnvloeden.

Het is bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. Patiënten die worden behandeld met levodopa en die slaperigheid en/of episodes van plotselinge slaap vertonen, dienen geïnformeerd te worden niet te rijden of geen activiteiten uit te voeren waarbij een verminderde waakzaamheid henzelf of anderen in gevaar kan brengen voor ernstige letsels of dood (bv. gebruik van machines) tot dergelijke terugkerende episodes alsook de slaperigheid verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende waargenomen bijwerkingen in samenhang met het gebruik van Tasmar en meer voorkomend dan bij het gebruik van placebo worden weergegeven in onderstaande tabel. Het is echter bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot

dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. De meest voorkomende hiervan zijn: verhoogde dyskinesie, misselijkheid, braken, buikpijn, syncope, orthostatische klachten, obstipatie, slaapstoornissen, slapeloosheid, hallucinatie.

Diarree was de enige bijwerking die in het algemeen leidde tot het staken van de behandeling met Tasmar in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.4).

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De ervaring met Tasmar, verkregen in parallel, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies met patiënten met de ziekte van Parkinson, wordt getoond in de volgende tabel met bijwerkingen, die op een mogelijke relatie met Tasmar wijzen.

Samenvatting van de bijwerkingen, die mogelijk gerelateerd zijn aan Tasmar met bruto incidentie cijfers voor de fase-III placebo-gecontroleerde studies.

Systeem/orgaanklasse	Incidentie*	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slaapstoornissen
		Excessief dromen
		Somnolentie
		Verwardheid
		Hallucinatie
	Zelden	Stoornissen in de impulsbeheersing* (toegenomen libido, hyperseksualiteit, pathologisch gokken, compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten (zie rubriek 4.4)).
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dyskinesie
		Dystonie
		Hoofdpijn
		Duizeligheid
		Slaperigheid
		Orthostatische klachten
	Zelden	Symptomen van het maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4)
	Vaak	Hypokinesie
		Syncope
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
		Diarree
	Vaak	Braken
		Constipatie
		Xerostomie
		Buikpijn
		Dyspepsie

Systeem/orgaanklasse	Incidentie*	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Toegenomen transpiratie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineverkleuring
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn op de borst
		Influenza-achtige aandoening
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatocellulaire beschadiging, in zeldzame gevallen met fatale afloop* (zie rubriek 4.1)
Onderzoeken	Soms	Verhoging van alanine-aminotransferase (ALT)

** Bijwerkingen waarvoor geen frequentie kon worden afgeleid uit klinische studies (d.w.z. waar een bepaalde bijwerking niet werd waargenomen in klinische studies, maar alleen post-marketing werd gemeld) zijn aangegeven met een asterisk (*), en de frequentie categorie is berekend op basis van de EU-richtlijn.*

Verhoging van alanine-aminotransferase

Bij 1 % van de patiënten, die driemaal daags 100 mg Tasmar kregen en bij 3 % van de patiënten, die driemaal daags 200 mg kregen, traden verhogingen op van alanine-aminotransferase (ALT) tot meer dan driemaal zo hoog als de bovenste grens van de normaalwaarde (ULN). Verhogingen werden ongeveer twee maal zo vaak gezien bij vrouwen. Deze verhogingen verschenen gewoonlijk binnen 6 tot 12 weken na het begin van de behandeling en gingen niet gepaard met enig klinisch teken of symptoom. In ongeveer de helft van het aantal gevallen keerden de transaminasespiegels spontaan terug tot de beginwaarden terwijl de patiënten de Tasmar-therapie voortzetten. Bij de overigen keerden de transaminasespiegels terug naar de waarden van voor de behandeling wanneer de therapie werd gestaakt.

Hepatocellulaire beschadiging

Zeldzame gevallen van ernstige hepatocellulaire beschadiging leidend tot de dood zijn gerapporteerd tijdens het in de handel zijn (zie rubriek 4.4).

Symptomen van het maligne neurolepticasyndroom

Er zijn enkele geïsoleerde gevallen gerapporteerd van patiënten met symptomen, die deden denken aan het maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4) volgend op het verminderen of staken van de behandeling met Tasmar en volgend op de introductie van Tasmar als dit gepaard ging met een aanzienlijke reductie van andere tegelijkertijd toegediende dopaminerge medicaties. Bovendien, is rhabdomyolyse ten gevolge van NMS of ernstige dyskinesie waargenomen.

Verkleuring van de urine

Tolcapon en de metaboliëten zijn geel en kunnen bij de patiënten een onschuldige versterking van de kleur van de urine veroorzaken.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Bij patiënten die werden behandeld met dopamine-agonisten en/of dopaminerge behandelingen zoals Tasmar in combinatie met levodopa kunnen gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing optreden waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum, LAREB.

4.9 Overdosering

Geïsoleerde gevallen van ofwel accidentele ofwel opzettelijke overdosering met tolcapon tabletten zijn gemeld. De klinische omstandigheden van deze gevallen waren echter zo divers dat uit deze gevallen geen algemene conclusies kunnen worden getrokken.

De hoogst toegediende dosis tolcapon aan mensen was driemaal daags 800 mg, met en zonder co-medicatie van levodopa, in een 1 week durende studie bij oudere gezonde vrijwilligers. De piek-plasmaconcentratie van tolcapon was bij deze dosis gemiddeld 30 µg/ml (ter vergelijking: bij doses van 100 mg en 200 mg tolcapon zijn deze waarden respectievelijk 3 µg/ml en 6 µg/ml). Misselijkheid, braken en duizeligheid werden waargenomen, vooral in combinatie met levodopa.

Behandeling van overdosis

Opname in het ziekenhuis wordt geadviseerd. Algemeen ondersteunende zorg is aangewezen. Op grond van de fysisch-chemische eigenschappen van de stof, lijkt hemodialyse van weinig nut te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische categorie: Anti-Parkinson geneesmiddelen, andere antidopaminerge middelen, ATC-code: NO4BX01

Werkingsmechanisme

Tolcapon is een oraal actieve, selectieve en reversibele catechol-*O*-methyltransferase (COMT)-remmer. Toegediend in combinatie met levodopa en een aromatische aminozuurdecarboxylase-remmer (AADC-I) leidt het tot een meer stabiele plasmaspiegel van levodopa doordat tolcapon de omzetting van levodopa tot 3-methoxy-4-hydroxy-L-fenylalanine (3-OMD) vermindert.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson zijn hoge plasmaspiegels van 3-OMD wel in verband gebracht met een slechte respons op levodopa. Tolcapon vermindert in hoge mate de vorming van 3-OMD.

Farmacodynamische effecten

Onderzoek bij gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat tolcapon na orale toediening de activiteit van het humaan erythrocyten-COMT reversibel remt. De remming is nauw gerelateerd aan de plasmaspiegel van tolcapon. Bij 200 mg tolcapon is de maximale remming van de erythrocyten-COMT-activiteit gemiddeld groter dan 80 %. Bij driemaal daagse toediening van 200 mg Tasmar is deze remming bij dalspiegels 30 % tot 45 % en er ontstaat geen gewenning.

Na het staken van de toediening van tolcapon werd een voorbijgaande stijging van de erythrocyten-COMT-activiteit tot boven de waarden van voor de behandeling waargenomen. Onderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson heeft echter aangetoond dat er na het staken van de behandeling geen significante verandering optrad in de farmacokinetiek van levodopa of in de respons van de patiënt op levodopa vergeleken met de waarden van voor de behandeling.

Als Tasmar samen met levodopa wordt toegediend verhoogt het de biologische beschikbaarheid (AUC) van levodopa bij benadering tweevoudig. Dit is te danken aan een vermindering van de klaring van L-dopa hetgeen resulteert in een verlenging van de terminale eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) van levodopa. In het algemeen was er geen invloed op de gemiddelde piekplasma-spiegel (C_{max}) van levodopa en het tijdstip waarop deze werd bereikt (t_{max}). Het effect treedt op na de eerste gift. Onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met de ziekte van Parkinson hebben bevestigd dat het maximale effect optreedt bij een dosering van 100 tot 200 mg tolcapon. De plasmaspiegels van

3-OMD werden aanzienlijk en dosisafhankelijk verlaagd door tolcapon als het samen met een levodopa/AADC-I (aromatische aminozuurdecarboxylase-remmer) (benserazide of carbidopa) werd gegeven.

Het effect van tolcapon op de farmacokinetiek van levodopa is bij alle farmaceutische vormen van levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa hetzelfde: het is onafhankelijk van de levodopa-dosis, de verhouding levodopa/AADC-I (benserazide of carbidopa) en het gebruik van vormen met vertraagde afgifte.

Klinische Werkzaamheid en Veiligheid

Dubbelblinde placebo-gecontroleerde klinische studies hebben een significante vermindering van ongeveer 20 % tot 30 % in de "OFF"-tijd aangetoond en een vergelijkbare toename in de "ON"-tijd, vergezeld van een afname van de ernst van de symptomen bij fluctuerende patiënten die Tasmar kregen. De globale beoordeling van de effectiviteit door de onderzoekers wees eveneens op een significante verbetering.

Een dubbelblind onderzoek vergeleek Tasmar met entacapon bij patiënten met de ziekte van Parkinson die op zijn minst 3 uur OFF tijd per dag hadden terwijl ze geoptimaliseerde levodopa-therapie ontvingen. De primaire uitkomst was het deel van de patiënten met een toename van 1 of meer uren ON tijd (zie tabel 1)

Tab. 1 Primaire en Secundaire Uitkomsten van dubbelblind onderzoek

	Entacapon N=75	Tolcapon N=75	p waarde	95 % BI
Primaire Uitkomst				
Aantal (percentage) met ≥ 1 uur toename ON tijd respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
Secundaire Uitkomst				
Aantal (percentage) met lichte tot aanzienlijke verbetering	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1

Aantal (percentage) verbeterd ten aanzien van de primaire en secundaire uitkomst	13 (17 %)	24 (32 %)	NVT	NVT

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van tolcapon is binnen het therapeutisch bereik lineair en onafhankelijk van de co-medicatie met een levodopa/decarboxylase-remmer (benserazide of carbidopa).

Absorptie

Tolcapon wordt snel geabsorbeerd met een t_{max} van ongeveer 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid na een orale dosis is ongeveer 65 %. Bij een driemaal daagse dosering van 100 mg of 200 mg van tolcapon treedt geen cumulatie op. Bij deze doses is de C_{max} respectievelijk ongeveer 3 $\mu\text{g/ml}$ en 6 $\mu\text{g/ml}$. Voedsel vertraagt en vermindert de absorptie van tolcapon, maar de relatieve biologische beschikbaarheid van een dosis tolcapon, die samen met een maaltijd wordt genomen, blijft nog steeds 80 % tot 90 %.

Distributie

Het verdelingsvolume van tolcapon is klein ($V_{ss} = 9 \text{ l}$). Tengevolge van de hoge eiwitbinding (>99,9 %) verdeelt tolcapon zich niet op grote schaal over het weefsel. *In-vitro* onderzoek heeft aangetoond dat tolcapon zich voornamelijk aan serumalbumine bindt.

Biotransformatie/Eliminatie

Alvorens te worden uitgescheiden wordt tolcapon bijna volledig gemetaboliseerd en slechts een kleine hoeveelheid (0,5 % van de toegediende dosis) wordt onveranderd in de urine teruggevonden. Conjugatie tot niet werkzaam glucuronide is het voornaamste metabole proces van tolcapon. Daarnaast wordt tolcapon door COMT gemetyleerd tot 3-O-methyltolcapon en door cytochroom P450

3A4 en P450 2A6 afgebroken tot een primaire alcohol (hydroxylering van de methylgroep), die vervolgens wordt geoxydeerd tot de carboxylzuur. Vermoedelijk treedt er in geringe mate reductie op tot een amine en de daarop volgende N-acetylering. Na orale toediening worden tolcapon en de metabolieten voor 60 % in de urine en voor 40 % in de faeces uitgescheiden.

Tolcapon heeft een lage extractieratio (E.R. = 0,15) en wordt matig systemisch geklaard (ongeveer 7l/h). De $t_{1/2\beta}$ van tolcapon is ongeveer 2 uur.

Leverinsufficiëntie

Vanwege het risico op leverbeschadiging, als gezien tijdens post-marketing gebruik, is Tasmac gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte of verhoogde leverenzymen. Een onderzoek bij patiënten met leverinsufficiëntie heeft aangetoond dat een matig, niet-cirrotisch leverlijden geen invloed had op de farmacokinetiek van tolcapon. Hoewel, bij patiënten met een matige levercirrose was de klaring van het ongebonden tolcapon echter met bijna 50 % verlaagd. Hierdoor kan de gemiddelde concentratie van het ongebonden tolcapon tweemaal zo hoog worden.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van tolcapon is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Echter, de relatie tussen de nierfunctie en de farmacokinetiek is onderzocht door in klinisch onderzoek gebruik te maken van de farmacokinetiek in de onderzoeksgroep. De gegevens van meer dan 400 patiënten hebben bevestigd dat over een breed gebied van waarden van de creatinineklaring (30 – 130 ml/min) niet worden beïnvloed door de nierfunctie. Dit kon worden verklaard door het feit dat slechts een verwaarloosbare hoeveelheid van tolcapon wordt uitgescheiden in de urine en dat de voornaamste metaboliet, tolcaponglucuronide, wordt uitgescheiden in de urine en de gal (faeces).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data, gebaseerd op conventionele studies met betrekking tot safety, farmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxiciteit ten aanzien van de voortplanting, lieten geen speciale risico's zien bij de mens.

Carcinogenese, mutagenese

Bij 3 % en 5 % van de ratten in de groepen met respectievelijk de middelhoge en hoge dosis in het 24-maanden carcinogeniteitsonderzoek werden renale epitheliale tumoren (adenomen of carcinomen) aangetoond. Er werd echter geen aanwijzing voor renale toxiciteit waargenomen in de lage dosisgroep. Een toegenomen incidentie van adenocarcinomen van de uterus werd gezien in de groep met de hoge dosis in het carcinogeniteitsonderzoek bij de rat. Er waren geen soortgelijke renale bevindingen in het carcinogeniteitsonderzoek bij de muis, of bij honden.

Mutagenese

Aangetoond werd dat tolcapon niet genotoxisch is in een volledige serie mutageniteitsonderzoeken.

Reproductietoxiciteit

Wanneer tolcapon alleen werd toegediend, werden geen teratogene noch andere relevante effecten op de vruchtbaarheid aangetoond

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

calciumwaterstoffosfaat (watervrij)
microkristallijne cellulose
povidon K30
natriumzetmeelglycolaat
lactosemonohydraat
talk

magnesiumstearaat.

Filmomhulsel:

methyylhydroxypropylcellulose

talk

geel ijzeroxide (E 172)

ethylcellulose

titaniumdioxide (E 171)

triacetine

natriumlaurylsulfaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC doordrukstrips (verpakkingsgrootten 30 of 60 filmomhulde tabletten).

Oranje-gele glazen flessen zonder droogmiddel (verpakkingsgrootten 30, 60, 100 of 200 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Ireland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 1997

Hernieuwing van de vergunning: 31 augustus 2004

Datum van laatste verlenging: 21 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg tolcapon.

Hulpstof met bekend effect

Iedere filmomhulde tablet bevat 15 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Oranje-gele tot bruin gele, zeshoekige, biconvexe filmomhulde tablet. Een zijde is voorzien van de indruk "TASMAR" en "200".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tasmar is in combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met levodopa-responsieve idiopathische ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties, die niet reageren op of intolerant zijn voor andere catechol-*O*-methyltransferase (COMT) remmers (zie rubriek 5.1). Vanwege het risico van mogelijk fatale acute leverbeschadiging, dient Tasmar niet overwogen te worden als eerste stap ter aanvulling van levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien er geen substantiële klinische verbetering wordt gezien binnen 3 weken na starten met de behandeling, dient Tasmar gestaakt te worden.

Aangezien Tasmar alleen in combinatie met levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa gebruikt dient te worden, is de informatie over het voorschrijven van deze levodopapreparaten ook van toepassing voor het gelijktijdig gebruik van Tasmar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pediatrische patiënten

Tasmar wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen jonger dan 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Er is geen relevante indicatie voor Tasmar bij kinderen en adolescenten.

Ouderen

Bij ouderen is geen dosisaanpassing van Tasmar nodig.

Verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3)

Tasmar is gecontra-ïndiceerd bij patiënten met leverziekte of verhoogde leverenzymen.

Verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2)

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min) is geen dosisaanpassing van Tasmar nodig. Patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring

<30 ml/min) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. Er is geen informatie beschikbaar over de tolerantie van tolcapon in deze populaties (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Het toedienen van Tasmar is beperkt tot het voorschrijven en supervisie door artsen met ervaring in de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson.

Tasmar wordt driemaal daags oraal toegediend.

Tasmar kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Tasmar tabletten zijn filmomhuld en moeten in hun geheel worden ingenomen omdat tolcapon een bittere smaak heeft.

Tasmar kan met alle farmaceutische vormen van levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa worden gecombineerd (zie ook rubriek 4.5).

De eerste dosis Tasmar van de dag dient samen te worden ingenomen met de eerste dagdosering van het levodopapreparaat en de volgende doses dienen ongeveer 6 en 12 uur later te worden gegeven.

Tasmar kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen dosering van Tasmar is driemaal daags 100 mg, altijd als een toevoeging aan levodopa/beserazide of levodopa/carbidopa therapie. Alleen in uitzonderlijke gevallen, als de te verwachten stapsgewijze klinische verbetering het toegenomen risico op leverreacties rechtvaardigt, zou de therapie verhoogd kunnen worden naar 3 maal daags 200 mg. (Zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien binnen de 3 weken na de start van de behandeling geen substantiële klinische verbetering optreedt, dient Tasmar gestaakt te worden (ongeacht de dosis). De maximale therapeutische dosering van driemaal daags 200 mg mag niet overschreden worden aangezien er geen bewijs bestaat voor additionele effectiviteit bij hogere doses.

De leverfunctie dient gecontroleerd te worden voorafgaande aan de start van de behandeling met Tasmar en vervolgens gecontroleerd, elke 2 weken gedurende het eerste jaar van de behandeling, elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden en elke 8 weken daarna. Als de dosis wordt verhoogd tot 3 maal daags 200 mg, dient de leverenzymmonitoring plaats te vinden voorafgaande aan de verhoging van de dosis en vervolgens opnieuw geïnitieerd te worden volgens bovengenoemde sequentie van frequenties. (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

De behandeling met Tasmar dient eveneens gestaakt te worden indien de ALT (alanine aminotransferase) en/of AST (aspartaat aminotransferase) de bovenlimiet van de normaalwaarde overstijgt of indien er zich symptomen of tekenen van leverfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

Levodopa-aanpassingen tijdens de Tasmar behandeling

Omdat Tasmar de afbraak van levodopa in het lichaam vermindert, kunnen er bijwerkingen optreden ten gevolge van toegenomen levodopaconcentraties bij het begin van de Tasmar behandeling. In klinisch onderzoek was een verlaging van de dagelijkse levodopadosis nodig bij meer dan 70 % van de patiënten die dagelijks meer dan 600 mg levodopa gebruikten, of bij patiënten met matige of ernstige dyskinesie voorafgaande aan het begin van de behandeling.

Bij patiënten, bij wie een verlaging van de levodopadosis was vereist, was de gemiddelde verlaging ongeveer 30 % van de dagelijkse levodopadosis. Bij het starten met Tasmar, dienen alle patiënten geïnformeerd te zijn aangaande de symptomen van te veel levodopa en wat te doen als dit zich voordoet.

Levodopa-aanpassingen als Tasmar wordt gestaakt

De volgende suggesties zijn gebaseerd op farmacologische overwegingen en zijn niet geëvalueerd in klinisch onderzoek. De levodopadosis dient niet verminderd te worden als de Tasmar therapie wordt gestaakt wegens bijwerkingen gerelateerd aan te veel levodopa. Echter, als de Tasmar therapie wordt gestaakt wegens andere redenen dan te veel levodopa, zou de levodopa dosis mogelijk verhoogd moeten worden tot het niveau gelijk of groter aan dat van voor het begin van de Tasmar therapie, in

het bijzonder wanneer de patiënt grote levodopareducties ondergaan heeft bij de start van Tasmar. In alle gevallen, dienen patiënten voorgelicht te worden ten aanzien van de symptomen van te weinig levodopa en wat te doen als het zich voordoet. Levodopa aanpassingen zijn meest waarschijnlijk vereist binnen 1-2 dagen na staken van Tasmar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bewijs van leverziekte of verhoogde leverenzymen.
- Ernstige dyskinesie.
- Eerder doorgemaakte Maligne Neurolepticasyndroom Symptomen Complex (NMS) en/of niet-traumatische rhabdomyolyse of hyperthermie.
- Feochromocytoom.
- Behandeling met niet-selectieve mono amino oxidase (MAO) remmers.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tasmar therapie dient alleen geïnitieerd te worden door artsen met ervaring op het gebied van de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson om een passende risico-baten analyse te waarborgen. Tasmar dient niet voorgeschreven te worden totdat er een complete informatieve discussie aangaande de risico's heeft plaatsgevonden met de patiënt.

Tasmar dient gestaakt te worden als er geen substantiële klinische verbetering gezien wordt binnen 3 weken na starten met de therapie ongeacht de dosis.

Leverbeschadiging Vanwege het risico op zeldzame maar potentieel fatale acute leverbeschadiging is Tasmar alleen geïndiceerd voor het gebruik bij patiënten met levodopa-responsieve idiopathische ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties die niet reageerden op of intolerant waren voor andere COMT-remmers. Periodieke controle van leverenzymen kan het voorkomen van fulminante hepatitis niet betrouwbaar voorspellen. Men gelooft echter algemeen dat een vroege detectie van door medicatie veroorzaakte leverbeschadiging samen met het onmiddellijk stoppen van de verdachte medicatie de kans op herstel vergroot. Leverbeschadiging kwam het meest voor tussen 1 maand en 6 maanden na de start van de behandeling met Tasmar. Daarnaast is hepatitis, optredend na ongeveer 18 maanden behandeling, zelden gerapporteerd. Het dient ook opgemerkt te worden dat vrouwelijke patiënten een hoger risico kunnen hebben op leverbeschadiging (zie rubriek 4.8).

Voor het starten van de behandeling: als de leverfunctietesten abnormaal zijn of als er tekenen zijn van verminderde leverfunctie, dient Tasmar niet te worden voorgeschreven. Als Tasmar voorgeschreven gaat worden, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de tekenen en de symptomen die kunnen wijzen op leverbeschadiging, en de dokter onmiddellijk te informeren.

Tijdens de behandeling: De leverfunctie dient elke 2 weken gecontroleerd te worden gedurende het eerste jaar van de behandeling, elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden en daarna elke 8 weken. Als de dosis wordt verhoogd tot 3 maal daags 200 mg, dient de leverenzym-monitoring plaats te vinden voorafgaande aan de verhoging van de dosis en vervolgens opnieuw geïnitieerd te worden volgens bovenstaande sequentie van frequenties. De behandeling dient onmiddellijk gestaakt te worden als de ALT en/of de AST 1 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) overstijgt of als er zich symptomen of tekenen van leverfalen ontwikkelen (aanhoudende misselijkheid, vermoeidheid, lethargie, anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus en pijn in het rechter bovenkwadrant).

Als de behandeling is gestaakt: Patiënten die blijkgaven van acute leverbeschadiging tijdens Tasmar gebruik en waarbij het geneesmiddel wordt gestopt, hebben mogelijk een verhoogd risico op leverbeschadiging als Tasmar opnieuw gegeven wordt. Hierdoor dienen dergelijke patiënten gewoonlijk niet in aanmerking te komen voor herbehandeling.

Maligne Neurolepticasyndroom (NMS)

Bij Parkinson-patiënten lijkt NMS voor te komen wanneer dopaminerge- verhogende geneesmiddelen worden onderbroken of gestopt. Indien symptomen voorkomen na het stoppen van Tasmar, dienen artsen daarom te overwegen de levodopadosis van de patiënt te verhogen (zie 4.2).

Geïsoleerde gevallen, overeenkomend met NMS, zijn in verband gebracht met de behandeling met Tasmar. Symptomen beginnen gewoonlijk tijdens de Tasmarbehandeling of kort na het stoppen van Tasmar. NMS wordt gekenmerkt door motorische symptomen (stijfheid, myoclonus en tremor), mentale statusveranderingen (agitatie, verwardheid, stupor en coma) verhoogde temperatuur, ontregeling van het autonome zenuwstelsel (labiele bloeddruk, tachycardie) en verhoogde serum creatine fosfokinase (CPK) hetgeen het gevolg zou kunnen zijn van myolyse. Een diagnose van NMS dient overwogen te worden zelfs als niet alle van bovengenoemde bevindingen aanwezig zijn. Bij een dergelijke diagnose dient Tasmar onmiddellijk te worden gestaakt en de patiënt nauwgezet te worden gevolgd.

Voorafgaande aan de behandeling: Ter verkleining van het risico van NMS, dient aan patiënten met ernstige dyskinesie of een voorgeschiedenis van NMS waaronder rhabdomyolyse of hyperthermie geen Tasmar voorgeschreven te worden (zie rubriek 4.3). Patiënten die een veelvoud aan geneesmiddelen ontvangen die verschillende systemen van het centrale zenuwstelsel (CZS) beïnvloeden in de hersenen (b.v. antidepressiva, neuroleptica, anticholinergica) zouden een hoger risico kunnen lopen om NMS te ontwikkelen.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop te worden gewezen dat bij patiënten die werden behandeld met dopamine-agonisten en/of dopaminerge behandelingen zoals Tasmar in combinatie met levodopa gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing kunnen optreden waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten. Als deze symptomen zich ontwikkelen, wordt heroverweging van de behandeling aanbevolen.

Dyskinesie, misselijkheid en andere met levodopa samenhangende bijwerkingen

Er kan een toename optreden van met levodopa samenhangende bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen dikwijls afgezwakt worden door het verlagen van de levodopa-dosis (zie rubriek 4.2).

Diarree

In klinische studies ontwikkelde zich bij 16 % en 18 % van de patiënten, die respectievelijk driemaal daags 100 mg en 200 mg Tasmar kregen, diarree, vergeleken bij 8 % van de patiënten die een placebo kregen. De met Tasmar samenhangende diarree begon meestal 2 tot 4 maanden na het begin van de therapie. Diarree leidde bij 5 % en 6 % van de patiënten, die respectievelijk 100 en 200 mg Tasmar kregen toegediend, tot stoppen van de therapie, vergeleken met 1 % van de placebo-patiënten.

Interactie met benserazide

Tengevolge van de interactie tussen een hoge dosis benserazide en tolcapon (resultierend in verhoogde spiegels van benserazide), dient de voorschrijver, totdat meer ervaring is verkregen, te letten op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

MAO-remmers

Tasmar dient niet te worden toegediend in combinatie met niet-selectieve monoamino-oxydase (MAO)-remmers (b.v. fenelzine en tranylcypromine). De combinatie van MAO-A- en MAO-B remmers komt overeen met niet-selectieve MAO-remming en daarom dienen ze niet tezamen te worden gegeven met Tasmar en levodopapreparaten (zie ook rubriek 4.5). Selectieve MAO-B-remmers dienen niet in hogere dan de aanbevolen doses te worden gebruikt (b.v. selegiline 10 mg/dag), wanneer ze gelijktijdig met Tasmar worden toegediend

Warfarine

Aangezien de klinische informatie beperkt is wat betreft de combinatie van warfarine en tolcapon, dienen de coagulatieparameters te worden gecontroleerd wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend.

Speciale bevolkingsgroepen

Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. Er zijn geen gegevens over de verdraagbaarheid van tolcapon bij deze bevolkingsgroep beschikbaar (zie 5.2).

Tasmar bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. De meest voorkomende hiervan zijn: verhoogde dyskinesie, misselijkheid, braken, buikpijn, syncope, orthostatische klachten, obstipatie, slaapstoornissen, slapeloosheid, hallucinatie.

Levodopa werd geassocieerd met slaperigheid en episodes van plotselinge slaap. Plotselinge slaap gedurende dagelijkse bezigheden, in bepaalde gevallen zonder besef ervan of zonder voorafgaande tekenen, werd zeer zelden gerapporteerd. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd en aangeraden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het gebruik van machines gedurende de levodopa behandeling. Patiënten die slaperigheid en/of een episode van plotselinge slaap hebben ondervonden dienen niet te rijden en geen machines te gebruiken (zie rubriek 4.7). Verder kan een vermindering van de levodopadosis of het staken van de behandeling worden overwogen.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door catechol-O-methyltransferase (COMT)

Tolcapon zou de farmacokinetiek van geneesmiddelen, die worden gemetaboliseerd door COMT, kunnen beïnvloeden. Er zijn geen effecten waargenomen op de farmacokinetiek van het COMT-substraat carbidopa. Een interactie werd waargenomen met benserazide, wat kan leiden tot verhoogde spiegels van benserazide en de actieve metaboliet daarvan. De grootte van het effect was afhankelijk van de dosis benserazide. De plasmaconcentraties van benserazide, die werden waargenomen na co-medicatie van tolcapon en benserazide-25 mg/levodopa, bevonden zich nog binnen de waarden, die worden waargenomen bij levodopa/benserazide alleen. Anderzijds, na co-medicatie van tolcapon en benserazide-50 mg/levodopa, konden de plasmaspiegels van benserazide toenemen tot boven de spiegels, die gewoonlijk worden waargenomen bij levodopa/benserazide alleen. Het effect van tolcapon op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door COMT, zoals alfa-methyldopa, dobutamine, apomorfine, adrenaline en isoprenaline, is niet bepaald. De voorschrijver dient te letten op bijwerkingen, die veroorzaakt worden door veronderstelde verhoogde plasmaspiegels van deze geneesmiddelen wanneer ze gecombineerd worden met Tasmar.

Effect van tolcapon op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Omdat tolcapon *in vitro* affiniteit vertoont voor cytochroom *CYP2C9*, zou het kunnen interfereren met geneesmiddelen, waarvan de klaring afhankelijk is van deze metabole route zoals tolbutamide en warfarine. In een interactiestudie veranderde tolcapon de farmacokinetiek van tolbutamide niet. Daarom lijkt een klinisch relevante interactie met betrekking tot cytochroom *CYP2C9* onwaarschijnlijk.

Omdat de klinische ervaring ten aanzien van de combinatie van warfarine en tolcapon beperkt is, dienen de stollingsparameters gecontroleerd te worden in geval van co-medicatie van deze middelen.

Geneesmiddelen die catecholaminen verhogen

Omdat tolcapon interfereert met het metabolisme van catecholaminen, is theoretisch interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die een effect hebben op catecholaminespiegels.

Wanneer Tasmar werd toegediend in combinatie met levodopa/carbidopa en desipramine, trad er geen significante verandering op in de bloeddruk, de hartfrequentie en de plasmaconcentraties van desipramine. In het algemeen nam de frequentie van bijwerkingen iets toe. Deze bijwerkingen waren voorspelbaar op grond van de bekende bijwerkingen van elk van deze drie middelen afzonderlijk. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer krachtige noradrenaline-heropname-remmers, zoals desipramine, maprotiline of venlafaxine, worden toegediend aan patiënten met de ziekte van Parkinson die reeds behandeld worden met Tasmar en levodopa-preparaten.

In klinische studies rapporteerden patiënten, die een combinatie van Tasmar en een levodopa-preparaat kregen toegediend, dezelfde bijwerkingen, onafhankelijk van het feit of ze al dan niet tegelijkertijd selegiline (een MAO-B-remmer) kregen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van tolcapon bij zwangere vrouwen. Daarom dient Tasmar tijdens de zwangerschap uitsluitend gebruikt te worden als de potentiële voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

In dierstudies bleek dat tolcapon werd uitgescheiden in de moedermelk.

Het is niet bekend of tolcapon veilig is voor zuigelingen; vrouwen dienen daarom geen borstvoeding te geven als ze behandeld worden met Tasmar.

Vruchtbaarheid

Bij ratten en konijnen werd embryo-/foetotoxiciteit waargenomen na tolcapontoediening (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Tasmar op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het is uit het klinisch onderzoek niet gebleken dat Tasmar een negatieve invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. De patiënten dienen er echter op geattendeerd te worden dat de symptomen van hun ziekte van Parkinson de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken nadelig kan beïnvloeden.

Het is bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. Patiënten die worden behandeld met levodopa en die slaperigheid en/of episodes van plotselinge slaap vertonen, dienen geïnformeerd te worden niet te rijden of geen activiteiten uit te voeren waarbij een verminderde waakzaamheid henzelf of anderen in gevaar kan brengen voor ernstige letsels of dood (bv. gebruik van machines) tot dergelijke terugkerende episodes alsook de slaperigheid verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende waargenomen bijwerkingen in samenhang met het gebruik van Tasmar en meer voorkomend dan bij het gebruik van placebo worden weergegeven in onderstaande tabel. Het is echter bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot

dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. De meest voorkomende hiervan zijn: verhoogde dyskinesie, misselijkheid, braken, buikpijn, syncope, orthostatische klachten, obstipatie, slaapstoornissen, slapeloosheid, hallucinatie.

Diarree was de enige bijwerking die in het algemeen leidde tot het staken van de behandeling met Tasmar in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.4).

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De ervaring met Tasmar, verkregen in parallel, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies met patiënten met de ziekte van Parkinson, wordt getoond in de volgende tabel met bijwerkingen, die op een mogelijke relatie met Tasmar wijzen.

Samenvatting van de bijwerkingen, die mogelijk gerelateerd zijn aan Tasmar met bruto incidentie cijfers voor de fase-III placebo-gecontroleerde studies.

Systeem/orgaanklasse	Incidentie*	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slaapstoornissen
		Excessief dromen
		Somnolentie
		Verwardheid
		Hallucinatie
	Zelden	Stoornissen in de impulsbeheersing* (toegenomen libido, hyperseksualiteit, pathologisch gokken, compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten (zie rubriek 4.4)).
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dyskinesie
		Dystonie
		Hoofdpijn
		Duizeligheid
		Slaperigheid
		Orthostatische klachten
	Zelden	Symptomen van het maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4)
	Vaak	Hypokinesie
		Syncope
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
		Diarree
	Vaak	Braken
		Constipatie
		Xerostomie
		Buikpijn
		Dyspepsie

Systeem/orgaanklasse	Incidentie*	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Toegenomen transpiratie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineverkleuring
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn op de borst
		Influenza-achtige aandoening
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatocellulaire beschadiging, in zeldzame gevallen met fatale afloop* (zie rubriek 4.1)
Onderzoeken	Soms	Verhoging van alanine-aminotransferase (ALT)

** Bijwerkingen waarvoor geen frequentie kon worden afgeleid uit klinische studies (d.w.z. waar een bepaalde bijwerking niet werd waargenomen in klinische studies, maar alleen post-marketing werd gemeld) zijn aangegeven met een asterisk (*), en de frequentie categorie is berekend op basis van de EU-richtlijn.*

Verhoging van alanine-aminotransferase

Bij 1 % van de patiënten, die driemaal daags 100 mg Tasmar kregen en bij 3 % van de patiënten, die driemaal daags 200 mg kregen, traden verhogingen op van alanine-aminotransferase (ALT) tot meer dan driemaal zo hoog als de bovenste grens van de normaalwaarde (ULN). Verhogingen werden ongeveer twee maal zo vaak gezien bij vrouwen. Deze verhogingen verschenen gewoonlijk binnen 6 tot 12 weken na het begin van de behandeling en gingen niet gepaard met enig klinisch teken of symptoom. In ongeveer de helft van het aantal gevallen keerden de transaminasespiegels spontaan terug tot de beginwaarden terwijl de patiënten de Tasmar-therapie voortzetten. Bij de overigen keerden de transaminasespiegels terug naar de waarden van voor de behandeling wanneer de therapie werd gestaakt.

Hepatocellulaire beschadiging

Zeldzame gevallen van ernstige hepatocellulaire beschadiging leidend tot de dood zijn gerapporteerd tijdens het in de handel zijn (zie rubriek 4.4).

Symptomen van het maligne neurolepticasyndroom

Er zijn enkele geïsoleerde gevallen gerapporteerd van patiënten met symptomen, die deden denken aan het maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4) volgend op het verminderen of staken van de behandeling met Tasmar en volgend op de introductie van Tasmar als dit gepaard ging met een aanzienlijke reductie van andere tegelijkertijd toegediende dopaminerge medicaties. Bovendien, is rhabdomyolyse ten gevolge van NMS of ernstige dyskinesie waargenomen.

Verkleuring van de urine

Tolcapon en de metaboliëten zijn geel en kunnen bij de patiënten een onschuldige versterking van de kleur van de urine veroorzaken.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Bij patiënten die werden behandeld met dopamine-agonisten en/of dopaminerge behandelingen zoals Tasmar in combinatie met levodopa kunnen gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing optreden waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum, LAREB.

4.9 Overdosering

Geïsoleerde gevallen van ofwel accidentele ofwel opzettelijke overdosering met tolcapon tabletten zijn gemeld. De klinische omstandigheden van deze gevallen waren echter zo divers dat uit deze gevallen geen algemene conclusies kunnen worden getrokken.

De hoogst toegediende dosis tolcapon aan mensen was driemaal daags 800 mg, met en zonder co-medicatie van levodopa, in een 1 week durende studie bij oudere gezonde vrijwilligers. De piek-plasmaconcentratie van tolcapon was bij deze dosis gemiddeld 30 µg/ml (ter vergelijking: bij doses van 100 mg en 200 mg tolcapon zijn deze waarden respectievelijk 3 µg/ml en 6 µg/ml). Misselijkheid, braken en duizeligheid werden waargenomen, vooral in combinatie met levodopa.

Behandeling van overdosis

Opname in het ziekenhuis wordt geadviseerd. Algemeen ondersteunende zorg is aangewezen. Op grond van de fysisch-chemische eigenschappen van de stof, lijkt hemodialyse van weinig nut te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische categorie: Anti-Parkinson geneesmiddelen, andere antidopaminerge middelen, ATC-code: NO4BX01

Werkingsmechanisme

Tolcapon is een oraal actieve, selectieve en reversibele catechol-*O*-methyltransferase (COMT)-remmer. Toegediend in combinatie met levodopa en een aromatische aminozuurdecarboxylase-remmer (AADC-I) leidt het tot een meer stabiele plasmaspiegel van levodopa doordat tolcapon de omzetting van levodopa tot 3-methoxy-4-hydroxy-L-fenylalanine (3-OMD) vermindert.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson zijn hoge plasmaspiegels van 3-OMD wel in verband gebracht met een slechte respons op levodopa. Tolcapon vermindert in hoge mate de vorming van 3-OMD.

Farmacodynamische effecten

Onderzoek bij gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat tolcapon na orale toediening de activiteit van het humaan erythrocyten-COMT reversibel remt. De remming is nauw gerelateerd aan de plasmaspiegel van tolcapon. Bij 200 mg tolcapon is de maximale remming van de erythrocyten-COMT-activiteit gemiddeld groter dan 80 %. Bij driemaal daagse toediening van 200 mg Tasmar is deze remming bij dalspiegels 30 % tot 45 % en er ontstaat geen gewenning.

Na het staken van de toediening van tolcapon werd een voorbijgaande stijging van de erythrocyten-COMT-activiteit tot boven de waarden van voor de behandeling waargenomen. Onderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson heeft echter aangetoond dat er na het staken van de behandeling geen significante verandering optrad in de farmacokinetiek van levodopa of in de respons van de patiënt op levodopa vergeleken met de waarden van voor de behandeling.

Als Tasmar samen met levodopa wordt toegediend verhoogt het de biologische beschikbaarheid (AUC) van levodopa bij benadering tweevoudig. Dit is te danken aan een vermindering van de klaring van L-dopa hetgeen resulteert in een verlenging van de terminale eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) van levodopa. In het algemeen was er geen invloed op de gemiddelde piekplasma-spiegel (C_{max}) van levodopa en het tijdstip waarop deze werd bereikt (t_{max}). Het effect treedt op na de eerste gift. Onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met de ziekte van Parkinson hebben bevestigd dat het maximale effect optreedt bij een dosering van 100 tot 200 mg tolcapon. De plasmaspiegels van

3-OMD werden aanzienlijk en dosisafhankelijk verlaagd door tolcapon als het samen met een levodopa/AADC-I (aromatische aminozuurdecarboxylase-remmer) (benserazide of carbidopa) werd gegeven.

Het effect van tolcapon op de farmacokinetiek van levodopa is bij alle farmaceutische vormen van levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa hetzelfde: het is onafhankelijk van de levodopa-dosis, de verhouding levodopa/AADC-I (benserazide of carbidopa) en het gebruik van vormen met vertraagde afgifte.

Klinische Effectiviteit en Veiligheid

Dubbelblinde placebo-gecontroleerde klinische studies hebben een significante vermindering van ongeveer 20 % tot 30 % in de "OFF"-tijd aangetoond en een vergelijkbare toename in de "ON"-tijd, vergezeld van een afname van de ernst van de symptomen bij fluctuerende patiënten die Tasmar kregen. De globale beoordeling van de effectiviteit door de onderzoekers wees eveneens op een significante verbetering.

Een dubbelblind onderzoek vergeleek Tasmar met entacapon bij patiënten met de ziekte van Parkinson die op zijn minst 3 uur OFF tijd per dag hadden terwijl ze geoptimaliseerde levodopa-therapie ontvingen. De primaire uitkomst was het deel van de patiënten met een toename van 1 of meer uren ON tijd (zie tabel 1).

Tab. 1 Primaire en Secundaire Uitkomsten van dubbelblind onderzoek

	Entacapon N=75	Tolcapon N=75	p waarde	95 % BI
Primaire Uitkomst				
Aantal (percentage) met ≥ 1 uur toename ON tijd respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
Secundaire Uitkomst				
Aantal (percentage) met lichte tot aanzienlijke verbetering	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1

Aantal (percentage) verbeterd ten aanzien van de primaire en secundaire uitkomst	13 (17 %)	24 (32 %)	NVT	NVT

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van tolcapon is binnen het therapeutisch bereik lineair en onafhankelijk van de co-medicatie met een levodopa/decarboxylase-remmer (benserazide of carbidopa).

Absorptie

Tolcapon wordt snel geabsorbeerd met een t_{max} van ongeveer 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid na een orale dosis is ongeveer 65 %. Bij een driemaal daagse dosering van 100 mg of 200 mg van tolcapon treedt geen cumulatie op. Bij deze doses is de C_{max} respectievelijk ongeveer 3 $\mu\text{g/ml}$ en 6 $\mu\text{g/ml}$. Voedsel vertraagt en vermindert de absorptie van tolcapon, maar de relatieve biologische beschikbaarheid van een dosis tolcapon, die samen met een maaltijd wordt genomen, blijft nog steeds 80 % tot 90 %.

Distributie

Het verdelingsvolume van tolcapon is klein ($V_{ss} = 9 \text{ l}$). Tengevolge van de hoge eiwitbinding (>99,9 %) verdeelt tolcapon zich niet op grote schaal over het weefsel. *In-vitro* onderzoek heeft aangetoond dat tolcapon zich voornamelijk aan serumalbumine bindt.

Biotransformatie/eliminatie

Alvorens te worden uitgescheiden wordt tolcapon bijna volledig gemetaboliseerd en slechts een kleine hoeveelheid (0,5 % van de toegediende dosis) wordt onveranderd in de urine teruggevonden.

Conjugatie tot niet werkzaam glucuronide is het voornaamste metabole proces van tolcapon. Daarnaast wordt tolcapon door COMT gemetyleerd tot 3-O-methyltolcapon en door cytochroom P450 3A4 en P450 2A6 afgebroken tot een primaire alcohol (hydroxylering van de methylgroep), die vervolgens wordt geoxydeerd tot de carboxylzuur. Vermoedelijk treedt er in geringe mate reductie op tot een amine en de daarop volgende N-acetylering. Na orale toediening worden tolcapon en de metabolieten voor 60 % in de urine en voor 40 % in de faeces uitgescheiden.

Tolcapon heeft een lage extractieratio (E.R. = 0,15) en wordt matig systemisch geklaard (ongeveer 7l/h). De $t_{1/2}$ van tolcapon is ongeveer 2 uur.

Leverinsufficiëntie

Vanwege het risico op leverbeschadiging, als gezien tijdens post-marketing gebruik, is Tasmar gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte of verhoogde leverenzymen. Een onderzoek bij patiënten met leverinsufficiëntie heeft aangetoond dat een matig, niet-cirrotisch leverlijden geen invloed had op de farmacokinetiek van tolcapon. Hoewel, bij patiënten met een matige levercirrose was de klaring van het ongebonden tolcapon echter met bijna 50 % verlaagd. Hierdoor kan de gemiddelde concentratie van het ongebonden tolcapon tweemaal zo hoog worden.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van tolcapon is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Echter, de relatie tussen de nierfunctie en de farmacokinetiek is onderzocht door in klinisch onderzoek gebruik te maken van de farmacokinetiek in de onderzoeksgroep. De gegevens van meer dan 400 patiënten hebben bevestigd dat over een breed gebied van waarden van de creatinineklaring (30 – 130 ml/min) niet worden beïnvloed door de nierfunctie. Dit kon worden verklaard door het feit dat slechts een verwaarloosbare hoeveelheid van tolcapon wordt uitgescheiden in de urine en dat de voornaamste metaboliet, tolcaponglucuronide, wordt uitgescheiden in de urine en de gal (faeces).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data, gebaseerd op conventionele studies met betrekking tot safety, farmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxiciteit ten aanzien van de voortplanting, lieten geen speciale risico's zien bij de mens.

Carcinogenese, mutagenese

Bij 3 % en 5 % van de ratten in de groepen met respectievelijk de middelhoge en hoge dosis in het 24-maanden carcinogeniteitsonderzoek werden renale epitheliale tumoren (adenomen of carcinomen) aangetoond. Er werd echter geen aanwijzing voor renale toxiciteit waargenomen in de lage dosisgroep. Een toegenomen incidentie van adenocarcinomen van de uterus werd gezien in de groep met de hoge dosis in het carcinogeniteitsonderzoek bij de rat. Er waren geen soortgelijke renale bevindingen in het carcinogeniteitsonderzoek bij de muis, of bij honden.

Mutagenese

Aangetoond werd dat tolcapon niet genotoxisch is in een volledige serie mutageniteitsonderzoeken.

Reproductietoxiciteit

Wanneer tolcapon alleen werd toegediend, werden geen teratogene noch andere relevante effecten op de vruchtbaarheid aangetoond

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

calciumwaterstoffosfaat (watervrij)
microkristallijne cellulose
povidon K30

natriumzetmeelglycolaat
lactosemonohydraat
talk
magnesiumstearaat.

Filmomhulsel:

methylhydroxypropylcellulose
talk
geel ijzeroxide (E 172)
ethylcellulose
titaniumdioxide (E 171)
triacetine
natriumlaurylsulfaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC doordrukstrips (verpakkingsgrootten 30 of 60 filmomhulde tabletten).
Oranje-gele glazen flessen zonder droogmiddel (verpakkingsgrootte 100 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/044/004-6

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 1997
Hernieuwing van de vergunning: 31 augustus 2004

Datum van laatste verlenging: 21 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIENVAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beiden gelijktijdig worden ingediend.

• VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos fles en etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 100 mg filmomhulde tabletten
tolcapon

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 100 mg tolcapon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt. De tabletten niet breken of fijnmaken.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/044/007 (30 tabletten)
EU/1/97/044/008 (60 tabletten)
EU/1/97/044/003 (100 tabletten)
EU/1/97/044/010 (200 tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tasmar 100 mg (alleen van toepassing op de buitenverpakking)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Omdoos doordrukstrips

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 100 mg filmomhulde tabletten
tolcapon

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 100 mg tolcapon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt. De tabletten niet breken of fijnmaken.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/044/001 (30 tabletten)

EU/1/97/044/002 (60 tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tasmar 100 mg (alleen van toepassing op de buitenverpakking)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Doordrukstrip

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 100 mg filmomhulde tabletten
tolcapon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Healthcare Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Omdoos fles en etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 200 mg filmomhulde tabletten
tolcapon

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 200 mg tolcapon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt. De tabletten niet breken of fijnmaken.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Ireland12. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/97/044/006: 100 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tasmar 200 mg (alleen van toepassing op de buitenverpakking)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Omdoos doordrukstrips

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 200 mg filmomhulde tabletten
tolcapon

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 200 mg tolcapon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt. De tabletten niet breken of fijnmaken.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart

Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/044/004: 30 tabletten
EU/1/97/044/005: 60 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tasmar 200 mg (alleen van toepassing op de buitenverpakking)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Doordrukstrip

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 200 mg filmomhulde tabletten
tolcapon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Healthcare Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tasmar, 100 mg filmomhulde tablet tolcapon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tasmar wordt gebruikt samen met het geneesmiddel levodopa (levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa) voor de behandeling van de ziekte van Parkinson.

Tasmar wordt gebruikt wanneer alle andere alternatieve geneesmiddelen uw ziekte van Parkinson niet kunnen stabiliseren.

Voor de behandeling van de ziekte van Parkinson neemt u al levodopa in. Een natuurlijk enzym in het lichaam Catechol-*O*-methyltransferase (COMT) breekt de levodopa medicatie af. Tasmar blokkeert dit enzym en vertraagt de afbraak van levodopa. Dit betekent dat wanneer het wordt ingenomen samen met levodopa (als levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa) u een verbetering zou moeten hebben in uw symptomen van de ziekte van Parkinson.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- wanneer u een leverziekte hebt of een toename van leverenzymen
- wanneer u ernstige onwillekeurige bewegingen hebt (dyskinesie)
- wanneer u een voorgeschiedenis hebt van ernstige verschijnselen van spierverstijving, koorts of geestelijke verwardheid (Maligne Neurolepticasyndroom Symptomen Complex (NMS)) en/of beschadiging van het skeletspierweefsel (niet-traumatische rhabdomyolyse) of koorts (hyperthermie)
- wanneer u allergisch bent voor de werkzame stof tolcapon of voor één van de andere bestanddelen van Tasmar
- wanneer u een bepaald soort tumor van het bijniermerg heeft (feochromocytoom)
- wanneer u bepaalde geneesmiddelen gebruikt om depressie en onrust te behandelen die niet-selectieve mono amine oxidase (MAO) remmers worden genoemd

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Overleg met uw arts of apotheker voordat u begint met Tasmar.

U moet niet beginnen met het innemen van Tasmar totdat uw arts

- de risico's van de behandeling met Tasmar heeft uitgelegd
- de noodzakelijke maatregelen om deze risico's zoveel mogelijk te beperken heeft uitgelegd

- uw eventuele vragen heeft beantwoord
- als u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal de voor- en nadelen met u bespreken over het nemen van Tasmar gedurende zwangerschap. De effecten van Tasmar bij zuigelingen zijn niet onderzocht. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Tasmar.

Vertel uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u drang of onbedwingbare zin ontwikkelt om u te gedragen op een manier die ongebruikelijk is voor u of als u impuls, aandrang of verleiding niet kunt weerstaan om bepaalde activiteiten te verrichten die schadelijk kunnen zijn voor uzelf of anderen. Deze gedragingen worden stoornissen in de impulsbeheersing genoemd en hiertoe kunnen gokverslaving, overmatig eten of geld uitgeven, een abnormaal sterke drang naar seks of een sterke toename van seksuele gedachten of gevoelens. Uw arts kan het nodig vinden om uw behandeling te herzien.

U mag alleen Tasmar krijgen wanneer uw ziekte van Parkinson niet voldoende onder controle is bij het gebruik van andere behandelingen.

Bovendien zal uw dokter de behandeling met Tasmar stoppen wanneer uw toestand na 3 weken niet voldoende is verbeterd om de risico's van de voortzetting van de behandeling te rechtvaardigen.

Leverbeschadiging

Tasmar kan zeldzame maar mogelijk dodelijke leverbeschadiging veroorzaken. Leverbeschadiging treedt meestal op na 1 maand en voor 6 maanden. Het dient ook opgemerkt te worden dat vrouwelijke patiënten een hoger risico kunnen hebben op leverbeschadiging. Daarom moeten de volgende voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen.

Voordat u met de behandeling begint:

Om de kans op leverbeschadiging te verminderen moet u geen Tasmar gebruiken wanneer

- u een leverziekte hebt
- in geval van verhoogde leverfunctiewaarden in bloedtesten die vóór het begin van de behandeling zijn gedaan (testen van alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST)).

Terwijl u behandeling krijgt:

Tijdens de behandeling zullen bloedtesten volgens de volgende tijdsintervallen worden gedaan:

elke 2 weken gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling,
elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden van de behandeling,
elke 8 weken gedurende de verdere behandeling.

De behandeling zal worden gestopt wanneer de uitslagen abnormaal worden.

De behandeling met Tasmar kan soms leiden tot leverstoornis. Daarom moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen wanneer u symptomen ervaart zoals misselijkheid, overgeven, buikpijn (vooral bij de lever in het gebied rechtsboven), verlies van eetlust, zwakte, koorts, donker worden van urine, geelzucht (gele huid of ogen) of als u gemakkelijker vermoeid raakt.

Wanneer u al bent behandeld met Tasmar en een acute leverbeschadiging ontwikkelde tijdens de behandeling, mag u Tasmar niet opnieuw gebruiken.

NMS (Maligne Neurolepticasyndroom)

Tijdens behandeling met Tasmar kunnen verschijnselen van het Maligne Neurolepticasyndroom (NMS) optreden.

NMS bestaat uit een aantal of alle van de volgende:

- ernstige spierstijfheid, schokkende bewegingen van spieren, armen of benen en pijnlijke spieren. Spierbeschadiging kan soms donkere urine veroorzaken.
- andere belangrijke symptomen zijn hoge koorts en geestelijke verwardheid.

Zeer zelden kunt u na plotselinge vermindering of stopzetten van Tasmar of andere anti-Parkinson geneesmiddelen ernstige symptomen van spierversijving, koorts of geestelijke verwardheid ervaren.

Wanneer dit gebeurt informeer dan uw arts.

De volgende voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen

Voor begin van de behandeling:

Om de kans van NMS te verminderen mag u Tasmar niet gebruiken wanneer uw arts zegt dat u ernstige onwillekeurige bewegingen (dyskinesie) hebt of een eerdere ziekte hebt gehad die NMS kan zijn geweest.

Informeer uw arts over alle voorgeschreven en niet voorgeschreven geneesmiddelen omdat het risico op NMS kan verergeren wanneer u bepaalde geneesmiddelen gebruikt.

Tijdens behandeling:

Wanneer u symptomen ontwikkelt zoals boven beschreven waarvan u denkt dat dit NMS is, moet u dat onmiddellijk aan uw arts vertellen.

Stop niet met Tasmar of een ander geneesmiddel voor de ziekte van Parkinson zonder uw arts te informeren, omdat dit het risico op NMS kan doen toenemen.

Informeer uw arts ook:

- wanneer u een andere ziekte dan de ziekte van Parkinson hebt.
- wanneer u allergisch bent voor andere geneesmiddelen, voedingsstoffen en kleurstoffen.
- wanneer u korte tijd na het begin en gedurende de behandeling met Tasmar verschijnselen krijgt die door levodopa kunnen worden veroorzaakt, zoals onwillekeurige bewegingen (dyskinesie) en misselijkheid.

Wanneer u zich niet goed voelt, neem dan contact op met uw arts omdat u mogelijk minder levodopa moet nemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tasmar wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen jonger dan 18 jaar omdat er niet voldoende gegevens zijn over de veiligheid en de werking. Er is geen relevante indicatie voor gebruik door kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tasmar nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Licht uw arts in over alle andere geneesmiddelen die u gebruikt voornamelijk:

- antidepressiva,
- *alfa*-methyl-dopa (gebruikt om verhoogde bloeddruk te behandelen),
- apomorfine (gebruikt voor ziekte van Parkinson),
- dobutamine (gebruikt voor de chronische hartaandoening),
- adrenaline en isoprenaline (beiden gebruikt voor hartaanvallen),
- antistollingsmiddelen van het warfarine-type (voorkomen van bloedstolsels). In dit geval zal uw arts regelmatig bloedtesten nemen om te controleren hoe gemakkelijk het bloed stolt.

Wanneer u naar het ziekenhuis gaat of wanneer nieuwe geneesmiddelen zijn voorgeschreven, moet u aan uw arts vertellen dat u Tasmar neemt.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Tasmar kan met of zonder voedsel worden genomen.

Tasmar moet worden ingenomen met 1 glas water.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vertel uw arts wanneer u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal de voor- en nadelen met u bespreken over het nemen van Tasmar gedurende zwangerschap.

De effecten van Tasmar bij zuigelingen zijn niet onderzocht. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Tasmar.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Omdat de ziekte van Parkinson invloed kan uitoefenen op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken dient u dit met uw arts te bespreken.

Tasmar heeft invloed op uw symptomen van de ziekte van Parkinson.

Tasmar tegelijk gebruikt met uw andere Parkinson geneesmiddelen kan excessieve loomheid (slaperigheid) en episodes van plotselinge slaap veroorzaken (u kunt opeens in slaap vallen). U dient dus niet te rijden of machines te gebruiken tot dergelijke terugkerende episodes en de overmatige slaperigheid verdwenen zijn.

Tasmar bevat lactose en natrium

Indien uw arts u ingelicht heeft dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem contact op met uw arts alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Volg bij het innemen van Tasmar nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Dosering en toedieningsfrequentie

Uw arts moet uw behandeling altijd met de standaarddosering beginnen van driemaal daags 1 tablet (100 mg (1 tablet)).

Wanneer geen verbeteringen worden gezien binnen 3 weken na het starten van de behandeling moet Tasmar gestopt worden.

Om de werking te verbeteren mag uw arts de dosering alleen verhogen tot driemaal daags 2 tabletten (driemaal daags 200 mg) wanneer de verbetering van de verschijnselen van de ziekte van Parkinson zwaarder weegt dan de verwachte toename van de bijwerkingen. De bijwerkingen bij een hogere dosering kunnen vaak ernstig zijn en uw lever beïnvloeden. Wanneer u niet beter wordt op de hogere dosering na een totaal van 3 weken, zal uw arts uw behandeling met Tasmar stoppen.

Uw dosering van levodopa dient misschien veranderd te worden, bij het starten en tijdens de behandeling met Tasmar. Uw arts zal u adviseren wat te doen.

Hoe wordt Tasmar ingenomen

Slik Tasmar door met 1 glas water.

Breek de tabletten niet en maak ze niet fijn.

De eerste Tasmar tablet moet 's ochtends samen met uw andere anti-Parkinson geneesmiddel 'levodopa' ingenomen.

De andere doses Tasmar worden ongeveer 6 en 12 uur later genomen.

Tijd van de dag	Dose	Note
Ochtend	1 Tasmar tablet	Samen met de eerste dagelijkse dosis van 'levodopa'.
Middag	1 Tasmar tablet	
Avond	1 Tasmar tablet	

Heeft u teveel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of ziekenhuis, omdat medische hulp dringend nodig kan zijn. Wanneer een ander persoon per ongeluk uw geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ziekenhuis, omdat hij of zij dringend medische hulp nodig kan hebben.

Symptomen van overdosering kunnen zijn: misselijkheid, braken, duizeligheid en ademhalingsproblemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem het zodra u het zich herinnert in, ga dan verder met de behandeling op de gebruikelijke tijdstippen. Wanneer de volgende dosis echter al meteen daarna moet worden ingenomen, haal dan de vergeten dosis niet in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten individuele dosis in te halen.

Wanneer u meerdere doses bent vergeten, neem dan contact op met uw arts en volg het advies dat u gekregen hebt op.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Verminder of stop niet met het nemen van uw medicijnen tenzij uw arts u dat vertelt. Volg altijd de instructies van uw arts over de duur van de behandeling met Tasmar.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De frequentie van mogelijke bijwerkingen wordt hieronder volgens de volgende conventie gedefinieerd:

Zeer vaak:	bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
Vaak:	bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
Soms:	bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers
Zelden:	bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
Zeer zelden:	bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts of apotheker:

- als u **zich niet goed voelt** wanneer u Tasmar gebruikt.
- als verschijnselen ervaart zoals **misselijkheid, braken, buikpijn, afgenomen eetlust, zwakte, koorts, donker worden van urine of geelzucht** omdat soms verstoringen van de werking van de lever en soms ernstige leverontsteking (hepatitis) is waargenomen.
- als u merkt dat uw urine donkerder is omdat dit een teken is van een spier- of leverbeschadiging. Andere verkleuring van gele urine is gewoonlijk onschadelijk.
- als u aanhoudende of ernstige diarree krijgt.

Vlak na het begin en gedurende uw behandeling met Tasmar, kunt u verschijnselen krijgen, veroorzaakt door levodopa, zoals onwillekeurige bewegingen en misselijkheid. Neem daarom, wanneer u zich niet goed voelt, onmiddellijk contact op met uw arts daar het mogelijk is dat uw dosis levodopa veranderd dient te worden.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak:

- onwillekeurige bewegingen (dyskinesie),
- misselijkheid, verminderde eetlust, diarree,
- hoofdpijn, duizeligheid
- slaapproblemen, slaperigheid,
- licht gevoel in het hoofd bij het staan (orthostatische klachten),
- geestelijke verwardheid en hallucinaties,
- bewegingsstoornis met onvrijwillige bewegingen en verkeerde stand (dystonie),
- overmatig dromen.

Vaak:

- pijn op de borst,
- obstipatie, zuurbranden, maagpijn, braken, droge mond,
- flauwvallen,
- toegenomen zweten,
- influenza-achtige symptomen,
- verminderde vrijwillige en onvrijwillige bewegingen (hypokinesie),
- infectie van de bovenste luchtwegen,
- verhoging van bepaalde leverenzymen,
- verkleuring van de urine.

Soms:

- leverbeschadiging, in zeldzame gevallen met fatale afloop.

Zelden:

- ernstige verschijnselen van spierverstijving, koorts of geestelijke verwarring (Maligne Neurolepticasyndroom) als de anti-Parkinson behandeling plotseling wordt verminderd of gestopt.
- Stoornis van de impulsbeheersing (het niet kunnen onderdrukken van de impuls om iets te doen dat schadelijk zou kunnen zijn), hiertoe behoren:
 - o Sterke impuls om overmatig te gokken ondanks ernstige persoonlijke gevolgen of gevolgen voor het gezin.
 - o Veranderde of toegenomen seksuele interesse en gedrag dat van grote zorg is voor uzelf of anderen, bijvoorbeeld een verhoogde seksuele drift.
 - o Onbedwingbare behoefte om overmatig te winkelen of geld uit te geven.
 - o Vreetbui (het eten van grote hoeveelheden voedsel in een korte periode) of dwangmatig eten (het eten van meer dan normaal en meer dan nodig is om uw honger te stillen).

Vertel het aan uw arts als u last krijgt van een van deze gedragingen; hij/zij zal met u bespreken hoe deze symptomen behandeld of verminderd kunnen worden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum, LAREB, via www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet, als u merkt dat de tabletten beschadigd zijn.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tolcapon (100 mg in elke filmomhulde tablet)
- De andere stoffen (hulpstoffen) zijn:
Tabletkern: calciumwaterstoffosfaat (watervrij), microkristallijne cellulose, povidon K 30, natriumzetmeelglycolaat, lactosemonohydraat (zie rubriek 2 "Tasmar bevat lactose", talk, magnesiumstearaat.

Filmomhulsel: hydroxypropylmethylcellulose, talk, geel ijzeroxide (E 172), ethylcellulose, titaniumdioxide (E 171), triacetine en natriumlaurylsulfaat

Hoe ziet Tasmar er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tasmar is een bleke tot lichtgele, ovaalvormige, filmomhulde tablet. Een zijde is voorzien van de indruk "TASMAR" en "100". Tasmar wordt afgeleverd in de vorm van filmomhulde tabletten met 100 mg tolcapon. Het is beschikbaar in doordrukstrips met een verpakkingsgrootte van 30 of 60 tabletten en in glazen flessen met een verpakkingsgrootte van 30, 60, 100 of 200 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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 5400

Magyarország

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

Česká republika

Tel: +420 222 004 400

Malta

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Nederland

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Norge

Viatrix A.S.
Tlf: +47 66 75 33 00

Eesti

Meda Pharma SIA
Liivalaia 13/15
10151 11018Tallinn
Tel. + 372 6261 025

Ελλάδα

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

España

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

France

Viatrix Medical
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 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Meda Pharma S.p.A.
Viale Brenta, 18
I-20139 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 95505

Sverige

Viatrix AB
Box 23033
104 35 StockholmTel: +46 8 630 1900

United Kingdom (Noord Ierland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tasmar, 200 mg filmomhulde tablet tolcapon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tasmar wordt gebruikt samen met het geneesmiddel levodopa (levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa) voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Tasmar wordt gebruikt wanneer alle andere alternatieve geneesmiddelen uw ziekte van Parkinson niet kunnen stabiliseren.

Voor de behandeling van de ziekte van Parkinson neemt u al levodopa in. Een natuurlijk enzym in het lichaam Catechol-*O*-methyltransferase (COMT) breekt de levodopa medicatie af. Tasmar blokkeert dit enzym en vertraagt de afbraak van levodopa. Dit betekent dat wanneer het wordt ingenomen samen met levodopa (als levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa) u een verbetering zou moeten hebben in uw symptomen van de ziekte van Parkinson.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- wanneer u een leverziekte hebt of een toename van leverenzymen
- wanneer u ernstige onwillekeurige bewegingen hebt (dyskinesie)
- wanneer u een voorgeschiedenis hebt van ernstige verschijnselen van spierverstijving, koorts of geestelijke verwardheid (Maligne Neurolepticasyndroom Symptomen Complex (NMS)) en/of beschadiging van het skeletspierweefsel (niet-traumatische rhabdomyolyse) of koorts (hyperthermie)
- wanneer u allergisch bent voor de werkzame stof tolcapon of voor één van de andere bestanddelen van Tasmar
- wanneer u een bepaald soort tumor van het bijniermerg heeft (feochromocytoom)
- wanneer u bepaalde geneesmiddelen gebruikt om depressie en onrust te behandelen die niet-selectieve mono amine oxidase (MAO) remmers worden genoemd

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U moet niet beginnen met het innemen van Tasmar totdat uw arts

- de risico's van de behandeling met Tasmar heeft uitgelegd

- de noodzakelijke maatregelen om deze risico's zoveel mogelijk te beperken heeft uitgelegd
- uw eventuele vragen heeft beantwoord
- als u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal de voor- en nadelen met u bespreken over het nemen van Tasmar gedurende zwangerschap. De effecten van Tasmar bij zuigelingen zijn niet onderzocht. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Tasmar.

Vertel uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u drang of onbedwingbare zin ontwikkelt om u te gedragen op een manier die ongebruikelijk is voor u of als u impuls, aandrang of verleiding niet kunt weerstaan om bepaalde activiteiten te verrichten die schadelijk kunnen zijn voor uzelf of anderen. Deze gedragingen worden stoornissen in de impulsbeheersing genoemd en hiertoe kunnen gokverslaving, overmatig eten of geld uitgeven, een abnormaal sterke drang naar seks of een sterke toename van seksuele gedachten of gevoelens. Uw arts kan het nodig vinden om uw behandeling te herzien.

U mag alleen Tasmar krijgen wanneer uw ziekte van Parkinson niet voldoende onder controle is bij het gebruik van andere behandelingen.

Bovendien zal uw arts de behandeling met Tasmar stoppen wanneer uw toestand na 3 weken niet voldoende is verbeterd om de risico's van de voortzetting van de behandeling te rechtvaardigen.

Leverbeschadiging

Tasmar kan zeldzame maar mogelijk dodelijke leverbeschadiging veroorzaken. Leverbeschadiging treedt meestal op na 1 maand en voor 6 maanden. Het dient ook opgemerkt te worden dat vrouwelijke patiënten een hoger risico kunnen hebben op leverbeschadiging. Daarom moeten de volgende voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen.

Voordat u met de behandeling begint:

Om de kans op leverbeschadiging te verminderen moet u geen Tasmar gebruiken wanneer

- u een leverziekte hebt
- wanneer in geval van verhoogde leverfunctiewaarden in bloedtesten die vóór het begin van de behandeling zijn gedaan (testen van alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST)).

Terwijl u behandeling krijgt:

Tijdens de behandeling zullen bloedtesten volgens de volgende tijdsintervallen worden gedaan:

elke 2 weken gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling,
 elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden van de behandeling,
 elke 8 weken gedurende de verdere behandeling.

De behandeling zal worden gestopt wanneer de uitslagen abnormaal worden.

De behandeling met Tasmar kan soms leiden tot leverstoornis. Daarom moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen wanneer u symptomen ervaart zoals misselijkheid, overgeven, buikpijn (vooral bij de lever in het gebied rechtsboven), verlies van eetlust, zwakte, koorts, donker worden van urine, geelzucht (gele huid of ogen) of als u gemakkelijker vermoeid raakt.

Wanneer u al bent behandeld met Tasmar en een acute leverbeschadiging ontwikkelde tijdens de behandeling, mag u Tasmar niet opnieuw gebruiken.

NMS (Maligne Neurolepticasyndroom)

Tijdens behandeling met Tasmar kunnen verschijnselen van het Maligne Neurolepticasyndroom (NMS) optreden.

NMS bestaat uit een aantal of alle van de volgende:

- ernstige spierstijfheid, schokkende bewegingen van spieren, armen of benen en pijnlijke spieren. Spierbeschadiging kan soms donkere urine veroorzaken.
- andere belangrijke symptomen zijn hoge koorts en geestelijke verwardheid.

Zeer zelden kunt u na plotselinge vermindering of stopzetten van Tasmar of andere anti-Parkinson geneesmiddelen ernstige symptomen van spierverstijving, koorts of geestelijke verwardheid ervaren. Wanneer dit gebeurt informeer dan uw arts.

De volgende voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen

Voor begin van de behandeling:

Om de kans van NMS te verminderen mag u Tasmar niet gebruiken wanneer uw arts zegt dat u ernstige onwillekeurige bewegingen (dyskinesie) hebt of een eerdere ziekte hebt gehad die NMS kan zijn geweest.

Informeer uw arts over alle voorgeschreven en niet voorgeschreven geneesmiddelen omdat het risico op NMS kan verergeren wanneer bepaalde geneesmiddelen gebruikt.

Tijdens behandeling:

Wanneer u symptomen ontwikkelt zoals boven beschreven waarvan u denkt dat dit NMS is, moet u dat onmiddellijk aan uw arts vertellen.

Stop niet met Tasmar of een ander geneesmiddel voor de ziekte van Parkinson zonder uw arts te informeren, omdat dit het risico op NMS kan doen toenemen.

Informeer uw arts ook:

- wanneer u een andere ziekte dan de ziekte van Parkinson hebt.
- wanneer u allergisch bent voor andere geneesmiddelen, voedingsstoffen en kleurstoffen.
- wanneer u korte tijd na het begin en gedurende de behandeling met Tasmar verschijnselen krijgt die door levodopa kunnen worden veroorzaakt, zoals onwillekeurige bewegingen (dyskinesie) en misselijkheid.

Wanneer u zich niet goed voelt, neem dan contact op met uw arts omdat u mogelijk minder levodopa moet nemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tasmar wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen jonger dan 18 jaar omdat er niet voldoende gegevens zijn over de veiligheid en de werking. Er is geen relevante indicatie voor gebruik door kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tasmar nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Licht uw arts in over alle andere geneesmiddelen die u gebruikt voornamelijk:

- antidepressiva,
- *alfa*-methyl-dopa (gebruikt om verhoogde bloeddruk te behandelen),
- apomorfine (gebruikt voor ziekte van Parkinson),
- dobutamine (gebruikt voor de chronische hartaandoening),
- adrenaline en isoprenaline (beiden gebruikt voor hartaanvallen),
- antistollingsmiddelen van het warfarine-type (voorkomen van bloedstolsels). In dit geval zal uw arts regelmatig bloedtesten nemen om te controleren hoe gemakkelijk het bloed stolt.

Wanneer u naar het ziekenhuis gaat of wanneer nieuwe geneesmiddelen zijn voorgeschreven, moet u aan uw arts vertellen dat u Tasmar neemt.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Tasmar kan met of zonder voedsel worden genomen.

Tasmar moet worden ingenomen met 1 glas water.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vertel uw arts wanneer u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal de voor- en nadelen met u bespreken over het nemen van Tasmar gedurende zwangerschap.

De effecten van Tasmar bij zuigelingen zijn niet onderzocht. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Tasmar.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Omdat de ziekte van Parkinson invloed kan uitoefenen op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken dient u dit met uw arts te bespreken.

Tasmar heeft invloed op uw symptomen van de ziekte van Parkinson.

Tasmar tegelijk gebruikt met uw andere Parkinson geneesmiddelen kan excessieve loomheid (slaperigheid) en episodes van plotselinge slaap veroorzaken (u kunt opeens in slaap vallen). U dient dus niet te rijden of machines te gebruiken tot dergelijke terugkerende episodes en de overmatige slaperigheid verdwenen zijn.

Tasmar bevat lactose en natrium

Indien uw arts u ingelicht heeft dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem contact op met uw arts alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Volg bij het innemen van Tasmar nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Dosering en toedieningsfrequentie

Uw arts moet uw behandeling altijd met de standaarddosering beginnen driemaal daags 1 tablet (100 mg (1 tablet)). Wanneer geen verbeteringen worden gezien binnen 3 weken na het starten van de behandeling moet Tasmar gestopt worden.

Om de werking te verbeteren mag uw arts de dosering alleen verhogen tot de hogere dosis (driemaal daags 200 mg) wanneer de verbetering van de verschijnselen van de ziekte van Parkinson zwaarder weegt dan de verwachte toename van de bijwerkingen. De bijwerkingen bij een hogere dosering kunnen vaak ernstig zijn en uw lever beïnvloeden. Wanneer u niet beter wordt op de hogere dosering na een totaal van 3 weken, zal uw arts uw behandeling met Tasmar stoppen.

Uw dosering van levodopa dient misschien veranderd te worden, bij het starten en tijdens de behandeling met Tasmar. Uw arts zal u adviseren wat te doen.

Hoe wordt Tasmar ingenomen

Slik Tasmar door met 1 glas water.

Breek de tabletten niet en maak ze niet fijn.

De eerste Tasmar tablet moet 's ochtends samen met uw andere anti-Parkinson geneesmiddel 'levodopa' ingenomen.

De andere doses Tasmar worden ongeveer 6 en 12 uur later genomen.

Tijd van de dag	Dose	Note
Ochtend	1 Tasmar tablet	Samen met de eerste dagelijkse dosis van 'levodopa'.
Middag	1 Tasmar tablet	
Avond	1 Tasmar tablet	

Heeft u teveel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of ziekenhuis, omdat medische hulp dringend nodig kan zijn. Wanneer een ander persoon per ongeluk uw geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ziekenhuis, omdat hij of zij dringend medische hulp nodig kan hebben.

Symptomen van overdosering kunnen zijn: misselijkheid, braken, duizeligheid en ademhalingsproblemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem het zodra u het zich herinnert in, ga dan verder met de behandeling op de gebruikelijke tijdstippen. Wanneer de volgende dosis echter al meteen daarna moet worden ingenomen, haal dan de vergeten dosis niet in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten individuele dosis in te halen. Wanneer u meerdere doses bent vergeten, neem dan contact op met uw arts en volg het advies dat u gekregen hebt op.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Verminder of stop niet met het nemen van uw medicijnen tenzij uw arts u dat vertelt. Volg altijd de instructies van uw arts over de duur van de behandeling met Tasmar.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De frequentie van mogelijke bijwerkingen wordt hieronder volgens de volgende conventie gedefinieerd:

Zeer vaak:	bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
Vaak:	bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
Soms:	bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers
Zelden:	bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
Zeer zelden:	bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts of apotheker:

- als u **zich niet goed voelt** wanneer u Tasmar gebruikt.
- als verschijnselen ervaart zoals **misselijkheid, braken, buikpijn, afgenomen eetlust, zwakte, koorts, donker worden van urine of geelzucht** omdat soms verstoringen van de werking van de lever en soms ernstige leverontsteking (hepatitis) is waargenomen.
- als u merkt dat uw urine donkerder is omdat dit een teken is van een spier- of leverbeschadiging. Andere verkleuring van gele urine is gewoonlijk onschadelijk.
- als u aanhoudende of ernstige diarree krijgt.

Vlak na het begin en gedurende uw behandeling met Tasmar, kunt u verschijnselen krijgen, veroorzaakt door levodopa, zoals onwillekeurige bewegingen en misselijkheid. Neem daarom, wanneer u zich niet goed voelt, onmiddellijk contact op met uw arts daar het mogelijk is dat uw dosis levodopa veranderd dient te worden.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak:

- onwillekeurige bewegingen (dyskinesie),
- misselijkheid, verminderde eetlust, diarree,
- hoofdpijn, duizeligheid
- slaapproblemen, slaperigheid,
- licht gevoel in het hoofd bij het staan (orthostatische klachten),
- geestelijke verwardheid en hallucinaties,
- bewegingsstoornis met onvrijwillige bewegingen en verkeerde stand (dystonie).
- overmatig dromen.

Vaak:

- pijn op de borst,

- obstipatie, zuurbranden, maagpijn, braken, droge mond,
- flauwvallen,
- toegenomen zweten,
- influenza-achtige symptomen,
- verminderde vrijwillige en onvrijwillige bewegingen (hypokinesie),
- infectie van de bovenste luchtwegen,
- verhoging van bepaalde leverenzymen,
- verkleuring van de urine.

Soms:

- leverbeschadiging, in zeldzame gevallen met fatale afloop.

Zelden:

- ernstige verschijnselen van spierverstijving, koorts of geestelijke verwarring (Maligne Neurolepticasyndroom) als de anti-Parkinson behandeling plotseling wordt verminderd of gestopt.
- Stoornis van de impulsbeheersing (het niet kunnen onderdrukken van de impuls om iets te doen dat schadelijk zou kunnen zijn), hiertoe behoren:
 - o Sterke impuls om overmatig te gokken ondanks ernstige persoonlijke gevolgen of gevolgen voor het gezin.
 - o Veranderde of toegenomen seksuele interesse en gedrag dat van grote zorg is voor uzelf of anderen, bijvoorbeeld een verhoogde seksuele drift.
 - o Onbedwingbare behoefte om overmatig te winkelen of geld uit te geven.
 - o Vreetbuien (het eten van grote hoeveelheden voedsel in een korte periode) of dwangmatig eten (het eten van meer dan normaal en meer dan nodig is om uw honger te stillen).

Vertel het aan uw arts als u last krijgt van een van deze gedragingen; hij/zij zal met u bespreken hoe deze symptomen behandeld of verminderd kunnen worden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum, LAREB, via www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet, als u merkt dat de tabletten beschadigd zijn.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tolcapon (200 mg in elke filmomhulde tablet)
- De andere stoffen (hulpstoffen) zijn:
Tabletkern: calciumwaterstoffosfaat (watervrij), microkristallijne cellulose, povidon K 30, natriumzetmeelglycolaat, lactosemonohydraat (zie rubriek 2 "Tasmar bevat lactose", talk, magnesiumstearaat.

Filmomhulsel: hydroxypropylmethylcellulose, talk, geel ijzeroxide (E 172), ethylcellulose, titaniumdioxide (E 171), triacetine en natriumlaurylsulfaat

Hoe ziet Tasmar er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tasmar is een oranje tot bruin gele, ovaalvormige, filmomhulde tablet. Een zijde is voorzien van de indruk "TASMAR" en "200". Tasmar wordt afgeleverd in de vorm van filmomhulde tabletten met 200 mg tolcapon. Het is beschikbaar in doordrukstrips met een verpakkingsgrootte van 30 of 60 tabletten en in glazen flessen met een verpakkingsgrootte van 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Viatri Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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 222004400

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

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

Tel: +372 62 61 025

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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 0261246987

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Av. D. João II,
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa
[Tel:+351](tel:+351214127200) 214 127 200

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viатris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Noord Ierland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in { datum }:

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.