

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tasmar 100 mg filmdrasjerte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg tolkapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver tablett inneholder 7,5 mg laktosemonohydrat.

For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Blek til lysegul, heksagonal, bikonveks filmdrasjert tablett. "TASMAR" og "100" er preget på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

I kombinasjon med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa hos pasienter med levodopa-responsiv idiopatisk Parkinsons sykdom og motoriske fluktasjoner, og som ikke har respondert på eller er intolerante overfor andre "catechol-O-metyltransferase" (COMT)-hemmere (se pkt 5.1). På grunn av risiko for potensiell fatal, akutt leverskade, skal Tasmar ikke vurderes til bruk ved førstelinjebehandling med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se pkt 4.4 og 4.8).

Da Tasmar kun skal brukes i kombinasjon med levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa, gjelder preparatomtalene for disse levodopa-preparatene også ved samtidig bruk med Tasmar.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Pediatrik populasjon*

Tasmar er ikke anbefalt til bruk av barn under 18 år, fordi tilstrekkelig dokumentasjon vedrørende sikkerhet og effekt ikke foreligger. Det finnes ingen relevant indikasjon for bruk hos barn og ungdom.

##### *Eldre*

Ingen dosejustering av Tasmar er nødvendig hos eldre pasienter.

##### *Nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3)*

Tasmar er kontraindisert hos pasienter med leversykdom eller økning av leverenzymer.

##### *Nedsatt nyrefunksjon se pkt 5.2)*

Ingen dosejustering av Tasmar er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 ml/min eller høyere). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) bør behandles med forsiktighet. Ingen informasjon vedrørende tolerabilitet av tolkapon i denne pasientgruppen er tilgjengelig (se pkt 5.2)

#### Administrasjonsmåte

Behandling med Tasmar skal foreskrives og følges opp av leger med erfaring i behandling av avansert Parkinsons sykdom.

Tasmar administreres oralt tre ganger daglig.

Tasmar kan tas til eller utenom måltid (se pkt 5.2).

Tasmar tablettene er filmdrasjerte og bør svelges hele fordi tolkapon har en bitter smak.

Tasmar kan kombineres med alle legemiddelformer av levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa (se også pkt 4.5).

Dagens første dose med Tasmar bør tas sammen med dagens første dose av levodopa preparater, og påfølgende doser skal bli gitt omtrent 6 og 12 timer senere. Tasmar kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2)

Anbefalt dosering av Tasmar er 100 mg tre ganger daglig, alltid som tilleggsbehandling til levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Kun i spesielle tilfeller, når forventet klinisk nytteverdi rettferdiggjør økt risiko for leverreaksjoner, bør dosen økes til 200 mg tre ganger daglig (se pkt 4.4 og 4.8). Dersom en betydelig klinisk nytteverdi ikke observeres innen 3 uker etter behandlingsstart (uansett dose), skal behandlingen med Tasmar seponeres. Den maksimale terapeutiske dosen på 200 mg tre ganger daglig skal ikke overskrides, da det ikke er dokumentert tilleggseffekt ved høyere dosering.

Leverfunksjonen skal kartlegges før behandlingsstart med Tasmar, og deretter kontrolleres hver 2. uke i løpet av det første behandlingsåret, hver 4. uke i de etterfølgende 6 måneder og senere hver 8. uke. Dersom dosen økes til 200 mg tre ganger daglig, skal det før doseøkning foretas en leverenzymkontroll, deretter kontrolleres leverfunksjonen med samme frekvens som beskrevet ovenfor (se pkt 4.4 og 4.8).

Behandling med Tasmar skal også seponeres hvis ALAT (alaninaminotransferase) og/eller ASAT (aspartataminotransferase) overskrider øvre grense for referanseverdi, eller ved symptomer eller andre tegn på affisert leverfunksjon (se pkt 4.4).

#### Justering av levodopa ved behandling med Tasmar

Siden Tasmar reduserer nedbrytningen av levodopa i kroppen, kan bivirkninger som følge av økte konsentrasjoner av levodopa forekomme ved behandlingsstart med Tasmar. I kliniske studier hadde mer enn 70 % av pasientene behov for nedsatt daglig levodopadose dersom deres daglige dose levodopa var > 600 mg eller dersom pasientene hadde dyskinesi av moderat til alvorlig grad før behandlingsstart.

Den gjennomsnittlige reduksjonen av daglig levodopadose var ca. 30 % for de pasientene som hadde behov for en dosereduksjon. Ved behandlingsstart med Tasmar skal alle pasienter informeres om symptomer på for stor levodopa dose og om hva som bør gjøres hvis det skjer.

#### Justeringer av levodopa når Tasmar seponeres

Følgende anbefalinger er basert på farmakologiske vurderinger og er ikke undersøkt i kliniske studier. Levodopadosen bør ikke reduseres når behandling med Tasmar seponeres på grunn av bivirkninger som skyldes for mye levodopa. Når Tasmar behandlingen seponeres av andre årsaker, kan levodopa dosen måtte økes til nivå lik med eller høyere enn ved behandlingsstart med Tasmar, spesielt hvis pasienten reduserte levodopa doseringen betraktelig når behandling med Tasmar startet. Pasientene bør informeres om symptomer på underdosering av levodopa, og hva som skal gjøres dersom det skjer. Behov for dosejusteringer er mest sannsynlig 1-2 dager etter avsluttet behandling med Tasmar.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet for tolkapon eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1
- Påvist leversykdom eller forhøyede leverenzzymer.
- Alvorlige dyskinesier.
- Tidligere påvist malingt neuroleptikasyndrom (Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) Symptom Complex) og/eller non-traumatisk rhabdomyolyse eller hypertermi.
- Feokromocytom.
- Behandling med ikke selektive mono amino oxidase (MAO) hemmere.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å sikre en tilstrekkelig vurdering av risiko og nytte skal behandling med Tasmar kun initieres av leger med erfaring i behandling av avansert Parkinsons sykdom. Tasmar skal ikke forskrives før pasienten er informert og det er foretatt en grundig diskusjon vedrørende risiko.

Behandling med Tasmar skal seponeres dersom vesentlig klinisk nytteverdi ikke oppnås innen 3 uker etter behandlingsstart, uansett dose.

##### Lever-skade

På grunn av risiko for sjelden, men potensiell fatal akutt lever-skade, er Tasmar kun indisert til pasienter med levodopa-responsiv idiopatisk Parkinsons sykdom og motoriske fluktasjoner som ikke har respondert på eller er intolerante overfor andre COMT-hemmere. Rutinemessig kontroll av leverenzymmer kan ikke pålitelig nok forutsi forekomst av fulminant hepatitt. Det er likevel sannsynlig at tidlig påvisning av legemiddel-indusert lever-skade kombinert med rask seponering av mistenkt legemiddel øker sannsynligheten for å bli frisk. Lever-skade forekommer oftest mellom 1 og 6 måneder etter behandlingsstart med Tasmar. I tillegg er sent oppstått hepatitt etter ca 18 måneders behandling rapportert i sjeldne tilfeller.

Det bør også bemerkes at kvinner kan ha en høyere risiko for lever-skade (se pkt 4.8).

Før behandlingsstart: Hvis leverfunksjonstester er abnormale eller ved tegn på svekket leverfunksjon, skal ikke Tasmar forskrives. Hvis Tasmar kan forskrives, skal pasienten informeres om tegn og symptomer på affisert leverfunksjon, og skal instrueres til å kontakte lege umiddelbart.

Under behandling: Leverfunksjonen skal kontrolleres hver 2. uke i løpet av det første behandlingsåret, hver 4. uke i de etterfølgende 6 månedene og deretter hver 8. uke.

Dersom dosen økes til 200 mg tre ganger daglig, skal det før doseøkningen foretas en leverenzymkontroll, deretter kontrolleres leverfunksjonen med en frekvens som beskrevet ovenfor. Behandlingen skal øyeblikkelig seponeres hvis ALAT og/eller ASAT overskrider øvre grense for referanseverdi, eller ved andre tegn til affisert leverfunksjon (vedvarende kvalme, tretthet, letargi, anoreksi, gulsott, mørk urin, kløe og ømhet i øvre høyre kvadrant).

Hvis behandlingen skal seponeres: Pasienter med påvist akutt lever-skade som seponerer behandlingen med Tasmar, kan ha økt risiko for lever-skade dersom behandlingen startes igjen. Slike pasienter bør derfor ikke settes på ny behandling.

##### Malingt neuroleptikasyndrom (NMS)

Hos Parkinsons pasienter kan NMS utvikles ved seponering av dopaminerge medikamenter. Hvis symptomer oppstår etter seponering av Tasmar, må behandelende lege vurdere å øke pasientens levodopadose (se pkt 4.2).

Isolerte tilfeller av NMS har blitt assosiert med Tasmar behandling. Symptomer har vanligvis oppstått i løpet av Tasmar behandling eller kort tid etter avsluttet behandling. NMS karakteriseres ved motoriske symptomer (rigiditet, myoklonus og tremor), endret bevissthet (agitasjon, forvirring, stupor og koma), økt temperatur, autonom dysfunksjon (labilt blodtrykk, tachykardi) og forhøyet serumkreatinin fosfokinase (CPK), muligens som en konsekvens av myolyse. En NMS diagnose bør vurderes selv om ikke alle symptomene som nevnt ovenfor finnes. Ved en slik diagnose skal behandling med Tasmar øyeblikkelig seponeres, og pasienten må få tett oppfølging.

Før behandlingsstart: For å redusere risiko for NMS bør pasienter med alvorlig dyskinesi eller pasienter som tidligere har hatt NMS, inkludert rhabdomyolyse og hypertermi, ikke foreskrives Tasmar (se pkt 4.3). Pasienter som behandles med flere legemidler som påvirker forskjellige funksjoner i sentralnervesystemet (CNS) (f.eks. antidepressiva, neuroleptika, antikolinergika), er mer utsatt for å utvikle NMS.

##### Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør regelmessig sjekkes for eventuell utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgsyttere bør gjøres oppmerksom på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spilleavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, kompulsiv forbruk eller shopping, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller dopaminerg behandling som Tasmar sammen med levodopa. En vurdering av behandlingen anbefales hvis slike symptomer oppstår.

#### Dyskinesi, kvalme og andre levodopa-assosierte bivirkninger

Pasienter kan oppleve en økning i levodopa-assosierte bivirkninger. Disse bivirkninger kan ofte reduseres ved å senke dosen av levodopa (se pkt 4.2).

#### Diaré

I kliniske studier ble diaré utviklet hos 16 % og 18 % av pasientene som ble behandlet med Tasmar, henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig, sammenlignet med 8 % av pasientene som fikk placebo. Diaré forekommer vanligvis 2 til 4 måneder etter behandlingsstart. Diaré førte til seponering hos 5 % og 6 % av pasientene behandlet med henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig, sammenlignet med 1 % av pasientene som fikk placebo.

#### Interaksjon med benserazid

På grunn av interaksjon mellom høye doser benserazid og tolkapon (som resulterer i forhøyede nivåer av benserazid), bør foreskrivende lege være observant overfor doserelaterte bivirkninger, inntil mer erfaring foreligger (se pkt 4.5).

#### MAO-hemmere

Tasmar skal ikke gis i kombinasjon med ikke-selektive monoaminoksidase (MAO) hemmere (f.eks. phenelzin og tranylcypromin). Samtidig administrasjon av MAO-A og MAO-B hemmere er ekvivalent med ikke-selektiv MAO-hemming. Kombinasjon MAO-A og MAO-B hemmer skal derfor ikke gis samtidig med Tasmar og levodopa-preparater (se også pkt 4.5). Selektive MAO-B hemmere må ikke brukes i høyere doser enn anbefalt (f.eks. selegilin 10 mg/dag) ved samtidig inntak av Tasmar.

#### Warfarin

På grunn av begrenset klinisk erfaring med kombinasjonen warfarin og tolkapon, bør koagulasjonsparametre monitoreres når disse legemidlene gis samtidig.

#### Spesielle pasientgrupper

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). Det foreligger ingen informasjon om toleransen av tolkapon for denne gruppen pasienter (se pkt 5.2).

#### Tasmar inneholder laktose og natrium.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hver tablett, og er så godt som natriumfritt.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Tasmar, som COMT-hemmer, gir økt biotilgjengelighet av levodopa som administreres samtidig. Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge uønskede bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Mest vanlig av disse er økt dyskinesi, kvalme, brekninger, magesmerter, synkope, ortostatisk ubehag, obstipasjon, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner.

Levodopa er assosiert med søvnighet og plutselig innsettende søvnepisoder. Svært sjeldne tilfeller av plutselig innsettende søvn under normale daglige gjøremål, i enkelte tilfeller uten forvarsel eller forutgående tegn på søvnighet, er rapportert. Pasienter må informeres om dette og anbefales å utvise

forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner under behandling med levodopa. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller plutselig innsettende søvnepisoder må avstå fra bilkjøring og håndtering av maskiner (se pkt 4.7). Dosereduksjon eller seponering av behandlingen kan overveies.

#### Katekolaminer og andre legemidler som metaboliseres av katekol-O-metyltransferase (COMT)

Tolkapon kan påvirke farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres via enzymet COMT. Ingen effekt ble observert for farmakokinetikken til COMT-substratet karbidopa. Interaksjon er observert med benserazid, som kan føre til forhøyede verdier av benserazid og dens aktive metabolitt. Omfanget av de forhøyede verdiene er avhengig av benseraziddosen. Plasmakonsentrasjonen av benserazid etter samtidig administrasjon av tolkapon og benserazid 25 mg/levodopa er funnet å være innenfor samme område som når benserazid/levodopa er gitt alene. På den annen side kan samtidig administrering av tolkapon og benserazid 50 mg/levodopa føre til at plasmakonsentrasjonsnivået til benserazid får verdier over de nivåer som vanligvis observeres ved levodopa/ benserazid alene. Effekten av tolkapon på farmakokinetikken til andre legemidler som metaboliseres via COMT, slik som alfa-metyldopa, dobutamin, apomorfin, adrenalalin og isoprenalin, er ikke undersøkt. Forskrivende lege bør observere om det oppstår uønskede bivirkninger pga. en formodet økning i plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene når de administreres samtidig med Tasmar.

#### Effekten av tolkapon på metabolismen til andre legemidler

Da tolkapon har affinitet til cytokrom *CYP2C9 in vitro* er det mulighet for at tolkapon kan interferere med legemidler som metaboliseres via dette systemet, slik som tolbutamid og warfarin. I en interaksjonsstudie påvirket ikke tolkapon farmakokinetikken av tolbutamid. Antagelig er det derfor ikke klinisk relevante interaksjoner som involverer cytokrom *CYP2C9*.

På grunn av begrenset klinisk erfaring med kombinasjonen warfarin og tolkapon, bør koagulasjonsparametre monitoreres ved samtidig administrasjon av disse legemidlene.

#### Legemidler som øker katekolaminer

Siden tolkapon interfererer med metabolismen til katekolaminer er det en teoretisk mulighet for at det kan oppstå interaksjoner med andre legemidler som påvirker nivåene til katekolaminer.

Når Tasmar ble gitt sammen med levodopa/karbidopa og desipramin, ble det ikke observert signifikant endring i blodtrykk, puls eller plasmakonsentrasjonsnivåer av desipramin. Frekvensen av bivirkninger økte svakt. Disse bivirkningene var forutsigbare basert på kunnskapen om bivirkninger for hvert av disse legemidlene. Forsiktighet må derfor utvises når potente noradrenalinreopptakhemmere som desipramin, maprotilin eller venlafaxin blir administrert til pasienter med Parkinsons sykdom som behandles med Tasmar og levodopa-preparater.

I kliniske utprøvinger hvor pasienter mottok Tasmar og levodopa-preparater, ble det rapportert om lik bivirkningsprofil uavhengig av om pasientene samtidig også fikk selegilin (en MAO-B hemmer).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det finnes ingen erfaring når det gjelder bruk av tolkapon hos gravide kvinner. Tasmar skal derfor kun brukes under graviditet hvis potensiell nytteverdi med behandlingen overgår den potensielle risiko for fosteret.

#### Amming

I dyrestudier utskilles tolkapon i brystmelk.

Sikkerheten ved bruk av tolkapon hos spedbarn er ikke kjent. Kvinner skal derfor ikke amme når de behandles med Tasmar.

#### Fertilitet

Embryotokisitet er observert hos rotter og kaniner etter administrasjon av tolkapon (se pkt 5.3).

Risikoen for mennesker er ukjent.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner ved bruk av Tasmar.

Det er ikke dokumentert i kliniske studier at Tasmar ugunstig påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid bør pasientene gjøres oppmerksom på at deres evne til å kjøre bil og betjene maskiner kan påvirkes av symptomene fra Parkinsons sykdom.

Tasmar, som COMT-hemmer, gir økt biotilgjengelighet av levodopa som administreres samtidig. Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Pasienter som behandles med levodopa og som opplever søvnighet og/eller plutselig innsettende søvnepisoder, må advares mot å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjening av maskiner), inntil problemet med slike tilbakevendende episoder og søvnighet er løst (se også pkt. 4.4).

#### 4.8 Bivirkninger

Vanligst observerte bivirkninger forbundet med bruk av Tasmar og som forekommer mer hyppig enn hos placebo-behandlede pasienter, er listet opp i tabellen under. Tasmar, som COMT-hemmer, øker biotilgjengeligheten av levodopa som administreres samtidig. Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Mest vanlig av disse er økt dyskinesi, kvalme, brekninger, magesmerter, synkope, ortostatisk ubehag, obstipasjon, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner.

Diaré var den eneste bivirkningen som medførte seponering av Tasmar i kliniske studier (se pkt 4.4).

Erfaringer fra parallelle placebokontrollerte randomiserte studier hvor pasienter med Parkinsons sykdom er behandlet med Tasmar, vises i følgende tabell hvor bivirkninger med en mulig årsaks-sammenheng med Tasmar er angitt.

Svært vanlige (>1/10)

Vanlige (>1/100 <1/10)

Mindre vanlige (>1/1.000 <1/100)

Sjeldne (>1/10.000 <1/1.000)

Svært sjeldne (<1/10.000)

Ikke kjent (frekvens kan ikke bli estimert fra tilgjengelig data)

Oversikt over potensielle relaterte bivirkninger, med rapporterte insidenstall fra fase III placebo-kontrollerte studier:

System organklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Vanlige	Infeksjon i øvre del av luftveiene
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Søvnforstyrrelser
		Sterke drømmer
		Somnolens
		Forvirring
		Hallusinasjon
	Sjeldne	Impulskontroll forstyrrelser* (Økt libido, hyperseksualitet, patologisk spilleavhengighet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising, tvangsmessig spising (se pkt.

		4.4))
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Dyskinesi
		Dystoni
		Hodepine
		Svimmelhet
		Somnolens
		Ortostatiske lidelser
	Sjeldne	Malingt neuroleptikasyndrom symptomkompleks (se pkt. 4.4)
	Vanlige	Hypokinesi
		Synkope
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
		Diaré
	Vanlige	Oppkast
		Konstipasjon
		Xerostomi
		Buksmerter
		Dyspepsi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Anoreksi
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Økt svetting
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Misfarget urin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Brystsmerter
		Influensalignende symptomer
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Alvorlige cellulære leverskader, i sjeldne tilfeller med fatal utgang* (se pkt 4.4)
Undersøkelser	Vanlige	Økning av alaninaminotransferase (ALAT)

\*: Bivirkninger der ingen frekvens kunne utledes fra kliniske studier (for eksempel hvor en gitt bivirkning ikke var observert i en klinisk studie men var meldt etter post-marketing) er merket med en stjerne (\*), og frekvens er beregnet ut fra EU-direktivet.

#### Økning av alaninaminotransferase

Økning av mer enn tre ganger øvre grense for referanseverdi (ULN) av alaninaminotransferase (ALAT) oppsto hos 1 % av pasientene som brukte Tasmar 100 mg tre ganger daglig og hos 3 % av pasientene som brukte 200 mg tre ganger daglig. Økningen var ca. dobbelt så hyppig hos kvinner. Økningen oppsto vanligvis 6-12 uker etter behandlingsstart, og førte ikke til kliniske tegn eller symptomer. I omtrent halvparten av tilfellene normaliserte transaminasenivåene seg spontant mens pasientene fortsatte behandlingen med Tasmar. For de andre pasientene returnerte transaminaseverdiene til utgangsverdiene etter seponering.

#### Alvorlige cellulære leverskader

Sjeldne tilfeller av alvorlige cellulære leverskader med fatal utgang er rapportert ved bruk etter markedsføring (se pkt 4.4)

Malingt neuroleptikasyndrom symptomkompleks



Isolerte tilfeller av mulig malignt neuroleptikasyndrom symptomkompleks (se pkt 4.4) er rapportert etter reduksjon eller seponering av Tasmar, og ved oppstart med Tasmar når dette resulterte i en signifikant reduksjon av andre dopaminerge legemidler administrert samtidig. I tillegg er rhabdomyolyse, sekundært til NMS eller alvorlig dyskinesi, observert.

#### Misfarging av urin

Tolkapon og metabolittene er gulfarget og kan føre til en ufarlig farging av pasientens urin.

#### Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, kompulsiv forbruk eller shopping, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller dopaminerg behandling som Tasmar sammen med levodopa (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

## **4.9 Overdosering**

Isolerte tilfeller av enten tilfeldig eller tilsiktet overdosering med tolkapon tabletter er rapportert. Klinisk situasjon var i disse tilfellene så forskjellige at man ikke kan trekke noen generelle konklusjoner fra disse tilfellene.

Det foreligger en studie hos eldre friske frivillige hvor 800 mg tolkapon ble gitt tre ganger daglig i én uke, med og uten tillegg av levodopa. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av tolkapon ved denne dosen var 30 µg/ml (sammenliknet med 3 og 6 µg/ml ved administrasjon av tolkapon henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig). Kvalme, brekninger og svimmelhet ble rapportert, spesielt ved kombinasjon med levodopa

#### Ved overdosering

Sykehusinnleggelse anbefales. Symptomatisk behandling igangsettes. Basert på legemidlets fysikalsk-kjemiske egenskaper antas hemodialyse å være av liten verdi.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonsmiddel, andre dopaminergic middel, ATC-kode: N04BX01

#### Virkningsmekanisme:

Tolkapon er en oralt aktiv, selektiv og reversibel katekol-O-metyltransferase (COMT) hemmer. Administrert sammen med levodopa og en aromatisk aminosyre-dekarboksylasehemmer (AADC-I) gir tolkapon en mer stabil plasmakonsentrasjon av levodopa ved å redusere metabolismen av levodopa til 3-metoksy-4-hydrokxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Høye plasmanivåer av 3-OMD har vært assosiert med dårlig respons av levodopa hos pasienter med Parkinsons sykdom. Tolkapon reduserer markant dannelsen av 3-OMD.

#### Farmakodynamiske effekter:

Studier med friske frivillige har vist at tolkapon reversibelt hemmer human erytrocytt COMT-aktivitet etter oral administrering. Det er en klar relasjon mellom grad av enzymhemming og plasmakonsentrasjon av tolkapon. 200 mg tolkapon gir en maksimal hemming av erytrocyttenes

COMT-aktivitet på mer enn 80 % i gjennomsnitt. En dosering av Tasmar på 200 mg tre ganger daglig, gir ved slutten av doseringsintervallet en erytrocytt COMT hemming på 30-45 %, og ingen toleranseutvikling.

En forbigående økning av erytrocytt COMT-aktivitet til nivåer over utgangsverdiene er observert ved seponering av tolkapon. En studie hos Parkinsonspasienter viste derimot ingen signifikant endring av levodopas farmakokinetikk eller respons ved seponering av tolkapon sammenlignet med før behandling.

Når Tasmar administreres sammen med levodopa, dobles den relative biotilgjengeligheten (AUC) av levodopa. Dette skyldes redusert clearance for L-dopa, som resulterer i forlenget terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for levodopa. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av levodopa ( $C_{max}$ ) og tid til denne oppnås ( $T_{max}$ ) påvirkes ikke. Effekten inntreer etter første administrasjon. Studier med friske frivillige og Parkinsonspasienter viser maksimal effekt med 100-200 mg tolkapon. Plasmanivåene av 3-OMD ble markant og doseavhengig redusert ved administrasjon av tolkapon sammen med levodopa/AADC-I (aromatisk aminosyre-dekarboksylasehemmer) (benserazid eller karbidopa).

Effekten av tolkapon på levodopas farmakokinetikk er lik for alle legemiddelformer av levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa, og er uavhengig av levodopadose, mengdeforholdet av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa), og bruk av formuleringer med forlenget frisetting.

#### Klinisk Effekt og Sikkerhet:

Dobbelt-blindede placebokontrollerte kliniske studier har vist en signifikant reduksjon på tilnærmet 20-30 % i "off-tiden", en tilsvarende økning av "on-tiden", samt en reduksjon av symptomenes alvorlighetsgrad hos fluktuerende pasienter som ble behandlet med Tasmar. Utprøvernes helhetsvurdering av effekt viste også signifikant forbedring.

En dobbelt-blind studie sammenlignet Tasmar med entakapon hos pasienter med Parkinsons sykdom som hadde minst tre timer "off-tid" per dag med optimal levodopa behandling. Primært resultat var andelen pasienter med 1 time eller mer økning av "on-tid" (se tabell 1).

**Tabell 1. Primært og sekundært resultat av dobbelt-blind studie**

	Entakapon N=75	Tolkapon N=75	p-verdi	95 % CI
<b>Primært resultat</b>				
Antall (andel) med $\geq 1$ time "on-tid" respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2; 26,6
<b>Sekundært resultat</b>				
Antall (andel) med moderat eller markant forbedring	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4; 28,1
Antall (andel) forbedret med både primært og sekundært resultat	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I det terapeutiske området er farmakokinetikken til tolkapon lineær og uavhengig av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa) tilleggshandlingen.

#### Absorpsjon

Tolkapon absorberes hurtig, og  $T_{max}$  er ca. 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrasjon er ca. 65 %. Tolkapon akkumuleres ikke ved tre ganger daglig inntak av 100 eller 200 mg, og  $C_{max}$  er ved disse dosene henholdsvis ca 3 og 6  $\mu\text{g/ml}$ . Inntak av mat forsinkes og reduserer absorpsjonen av tolkapon, men den relative biotilgjengeligheten av en dose tolkapon tatt samtidig med mat er fortsatt 80-90 %.

#### Distribusjon

Distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) til tolkapon er lite (9 liter). Tolkapon distribueres i liten grad til vev pga. høy plasmaproteinbindingsgrad (> 99,9 %). *In vitro* studier har vist at tolkapon hovedsakelig bindes til serumalbumin.

#### Biotransformasjon/ Eliminering

Tolkapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse, bare en svært liten mengde (0,5 % av dosen) gjenfinnes uforandret i urinen. Hovedmetabolismevei er konjungering til inaktivt glukuronid. Tolkapon blir også metylert via COMT til 3-O-metyl-tolkapon og metaboliseres via cytokrom P450 3A4 og P450 2A6 til en primær alkohol (hydroksylering av metyl- gruppen) med påfølgende oksidering til karboksylsyre. Reduksjon til et antatt amin og påfølgende N- acetylering skjer i mindre grad. Etter oral administrasjon gjenfinnes 60 % av metabolittene i urin og 40 % i fæces.

Tolkapon er et lavekstraksjonsmedikament (ekstraksjonsratio = 0,15) og har en moderat systemisk clearance på ca. 7 liter/time.  $T_{1/2}$  for tolkapon er ca. 2 timer.

#### Nedsatt leverfunksjon

På grunn av observert risiko for leverskade i løpet av markedsføringstiden, er Tasmal kontraindisert hos pasienter med leversykdom eller forhøyede leverenzymverdier. En studie hos pasienter med moderat non-cirrhotisk leversykdom har ikke vist noen påvirkning av farmakokinetikken til tolkapon. Hos pasienter med moderat levercirrhose er det imidlertid vist en 50 % reduksjon av clearance av ubundet tolkapon. Denne reduksjonen kan doble gjennomsnittlig konsentrasjon av ubundet legemiddel.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken av tolkapon er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forholdet mellom nyrefunksjon og farmakokinetikken til tolkapon er likevel blitt undersøkt ved å bruke populasjonsfarmakokinetikk under kliniske studier. Data fra mer enn 400 pasienter har vist at farmakokinetikken til tolkapon er upåvirket av kreatininclearance verdier i området 30-130 ml/min. Forklaringen kan være at kun svært små mengder av uforandret tolkapon utskilles i urinen, og at hovedmetabolitten, tolkaponglukuronid, utskilles både i urin og galle (fæces).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker, basert på konvensjonelle farmakologiske sikkerhetsstudier, studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitetspotensiale og reproduksjonstoksisitet.

#### Karsinogenese, mutagenese

3 % og 5 % av rottene i henholdsvis midt- og høydosegruppene, i den 24 måneders lange karsinogenesestudien, hadde utviklet renal epitel tumor (adenom eller karsinom). Ingen renal toksisitet ble observert i lavdosegruppen. En økt forekomst av uterinadenokarsinom ble observert hos rotter i høydosegruppen i karsinogenesestudien. Det var ingen lignende renale effekter i karsinogenesestudier på mus eller hunder.

#### Mutagenese

Tolkapon er ikke vist gentoksisk i mutagenisitetstudiene.

#### Reproduksjonstoksisitet

Når tolkapon ble administrert alene ble det ikke observert hverken teratogen effekt eller noen relevante effekter på fertiliteten.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon K30  
Natriumstivelseglykolat  
Laktosemonohydrat  
Talkum  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Talkum  
Gult jernoksid (E 172)  
Etylcellulose  
Titandioksid (E 171)  
Triacetin  
Natriumlaurylsulfat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PE/PVDC blisterpakninger (pakningsstørrelser på 30 eller 60 filmdrasjerte tabletter).  
Gyldenbrune glass uten tørkemiddel (pakningsstørrelse på 30, 60, 100 eller 200 filmdrasjerte tabletter).  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering, samt destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE**

Dato for første mt: 27 august 1997  
Dato for siste fornyelse: 31 august 2004  
Dato for siste fornyelse: 21 juli 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tasmar 200 mg filmdrasjerte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg tolkapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver tablett inneholder 15 mg laktosemonohydrat.

For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Oransje gul til mørk lysegul, heksagonal, bikonveks filmdrasjert tablett. "TASMAR" og "200" er preget på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

I kombinasjon med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa hos pasienter med levodopa-responsiv idiopatisk Parkinsons sykdom og motoriske fluktasjoner, og som ikke har respondert på eller er intolerante overfor andre catechol-o-methyltransferase (COMT)-hemmere (se pkt 5.1). På grunn av risiko for potensiell fatal, akutt leverskade, skal Tasmar ikke vurderes til bruk ved førstelinjebehandling med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se pkt 4.4 og 4.8). Dersom en betydelig klinisk nytteverdi ikke observeres innen 3 uker etter behandlingsstart, skal behandlingen med Tasmar avsluttes.

Da Tasmar kun skal brukes i kombinasjon med levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa, gjelder preparatomtalene for disse levodopa-preparatene også ved samtidig bruk med Tasmar.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Pediatrik populasjon*

Tasmar er ikke anbefalt til bruk av barn under 18 år, fordi tilstrekkelig dokumentasjon vedrørende sikkerhet og effekt ikke foreligger. Det finnes ingen relevant indikasjon for bruk hos barn og ungdom.

##### *Eldre*

Ingen dosejustering av Tasmar er nødvendig hos eldre pasienter.

##### *Nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3)*

Tasmar er kontraindisert hos pasienter med leversykdom eller økning av leverenzymer.

##### *Nedsatt nyrefunksjon se pkt 5.2)*

Ingen dosejustering av Tasmar er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 ml/min eller høyere). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) bør behandles med forsiktighet. Ingen informasjon vedrørende tolerabilitet av tolkapon i denne pasientgruppen er tilgjengelig (se pkt 5.2)

#### Administrasjonsmåte

Behandling med Tasmar skal foreskrives og følges opp av leger med erfaring i behandling av avansert Parkinsons sykdom.

Tasmar administreres oralt tre ganger daglig.  
Tasmar kan tas til eller utenom måltid (se pkt 5.2).

Tasmar tablettene er filmdrasjerte og bør svelges hele fordi tolkapon har en bitter smak.

Tasmar kan kombineres med alle legemiddelformer av levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa (se også pkt 4.5).

Dagens første dose med Tasmar bør tas sammen med dagens første dose av levodopa preparater, og påfølgende doser skal bli gitt omtrent 6 og 12 timer senere. Tasmar kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2)

Anbefalt dosering av Tasmar er 100 mg tre ganger daglig, alltid som tilleggsbehandling til levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Kun i spesielle tilfeller, når forventet klinisk nytteverdi rettferdiggjør økt risiko for leverreaksjoner, bør dosen økes til 200 mg tre ganger daglig (se pkt 4.4 og 4.8). Dersom en betydelig klinisk nytteverdi ikke observeres innen 3 uker etter behandlingsstart (uansett dose), skal behandlingen med Tasmar seponeres. Den maksimale terapeutiske dosen på 200 mg tre ganger daglig skal ikke overskrides, da det ikke er dokumentert tilleggseffekt ved høyere dosering.

Leverfunksjonen skal kartlegges før behandlingsstart med Tasmar, og deretter kontrolleres hver 2. uke i løpet av det første behandlingsåret, hver 4. uke i de etterfølgende 6 måneder og senere hver 8. uke. Dersom dosen økes til 200 mg tre ganger daglig, skal det før doseøkning foretas en leverenzymkontroll, deretter kontrolleres leverfunksjonen med samme frekvens som beskrevet ovenfor (se pkt 4.4 og 4.8).

Behandling med Tasmar skal også seponeres hvis ALAT (alaninaminotransferase) og/eller ASAT (aspartataminotransferase) overskrider øvre grense for referanseverdi, eller ved symptomer eller andre tegn på affisert leverfunksjon (se pkt 4.4).

#### Justering av levodopa ved behandling med Tasmar

Siden Tasmar reduserer nedbrytningen av levodopa i kroppen, kan bivirkninger som følge av økte konsentrasjoner av levodopa forekomme ved behandlingsstart med Tasmar. I kliniske studier hadde mer enn 70 % av pasientene behov for nedsatt daglig levodopadose dersom deres daglige dose levodopa var > 600 mg eller dersom pasientene hadde dyskinesi av moderat til alvorlig grad før behandlingsstart.

Den gjennomsnittlige reduksjonen av daglig levodopadose var ca. 30 % for de pasientene som hadde behov for en dosereduksjon. Ved behandlingsstart med Tasmar skal alle pasienter informeres om symptomer på for stor levodopa dose og om hva som bør gjøres hvis det skjer.

#### Justeringer av levodopa når Tasmar seponeres

Følgende anbefalinger er basert på farmakologiske vurderinger og er ikke undersøkt i kliniske studier. Levodopadosen bør ikke reduseres når behandling med Tasmar seponeres på grunn av bivirkninger som skyldes for mye levodopa. Når Tasmar behandlingen seponeres av andre årsaker, kan levodopa dosen måtte økes til nivå lik med eller høyere enn ved behandlingsstart med Tasmar, spesielt hvis pasienten reduserte levodopa doseringen betraktelig når behandling med Tasmar startet. Pasientene bør informeres om symptomer på underdosering av levodopa, og hva som skal gjøres dersom det skjer. Behov for dosejusteringer er mest sannsynlig 1-2 dager etter avsluttet behandling med Tasmar.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet for tolcapone eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1
- Påvist leversykdom eller forhøyede leverenzzymer.
- Alvorlige dyskinesier.
- Tidligere påvist malignt neuroleptikasyndrom (Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) Symptom Complex) og/eller non-traumatisk rhabdomyolyse eller hypertermi.
- Feokromocytom.

- Behandling med ikke selektive mono amino oxidase (MAO) hemmere.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å sikre en tilstrekkelig vurdering av risiko og nytte skal behandling med Tasmar kun initieres av leger med erfaring i behandling av avansert Parkinsons sykdom. Tasmar skal ikke forskrives før pasienten er informert og det er foretatt en grundig diskusjon vedrørende risiko.

Behandling med Tasmar skal seponeres dersom vesentlig klinisk nytteverdi ikke oppnås innen 3 uker etter behandlingsstart, uansett dose.

##### Lever-skade

På grunn av risiko for sjelden, men potensiell fatal akutt leverskade, er Tasmar kun indisert til pasienter med levodopa-responsiv idiopatisk Parkinsons sykdom og motoriske fluktasjoner som ikke har respondert på eller er intolerante overfor andre COMT-hemmere. Rutinemessig kontroll av leverenzymmer kan ikke pålitelig nok forutsi forekomst av fulminant hepatitt. Det er likevel sannsynlig at tidlig påvisning av legemiddel-indusert leverskade kombinert med rask seponering av mistenkt legemiddel øker sannsynligheten for å bli frisk. Leverskade forekommer oftest mellom 1 og 6 måneder etter behandlingsstart med Tasmar. I tillegg er sent oppstått hepatitt etter ca 18 måneders behandling rapportert i sjeldne tilfeller.

Det bør også bemerkes at kvinner kan ha en høyere risiko for leverskade (se pkt 4.8).

**Før behandlingsstart:** Hvis leverfunksjonstester er abnormale eller ved tegn på svekket leverfunksjon, skal ikke Tasmar forskrives. Hvis Tasmar kan forskrives, skal pasienten informeres om tegn og symptomer på affisert leverfunksjon, og skal instrueres til å kontakte lege umiddelbart.

**Under behandling:** Leverfunksjonen skal kontrolleres hver 2. uke i løpet av det første behandlingsåret, hver 4. uke i de etterfølgende 6 månedene og deretter hver 8. uke.

Dersom dosen økes til 200 mg tre ganger daglig, skal det før doseøkningen foretas en leverenzymkontroll, deretter kontrolleres leverfunksjonen med en frekvens som beskrevet ovenfor. Behandlingen skal øyeblikkelig seponeres hvis ALAT og/eller ASAT overskrider øvre grense for referanseverdi, eller ved andre tegn til affisert leverfunksjon (vedvarende kvalme, tretthet, letargi, anoreksi, gulsott, mørk urin, kløe og ømhet i øvre høyre kvadrant).

**Hvis behandlingen skal seponeres:** Pasienter med påvist akutt leverskade som seponerer behandlingen med Tasmar, kan ha økt risiko for leverskade dersom behandlingen startes igjen. Slike pasienter bør derfor ikke settes på ny behandling.

##### Malingt neuroleptikasyndrom (NMS)

Hos Parkinsons pasienter kan NMS utvikles ved seponering av dopaminerger medikamenter. Hvis symptomer oppstår etter seponering av Tasmar, må behandlende lege vurdere å øke pasientens levodopadose (se pkt 4.2).

Isolerte tilfeller av NMS har blitt assosiert med Tasmar behandling. Symptomer har vanligvis oppstått i løpet av Tasmar behandling eller kort tid etter avsluttet behandling. NMS karakteriseres ved motoriske symptomer (rigiditet, myoklonus og tremor), endret bevissthet (agitasjon, forvirring, stupor og koma), økt temperatur, autonom dysfunksjon (labilt blodtrykk, tachykardi) og forhøyet serumkreatinin fosfokinase (CPK), muligens som en konsekvens av myolyse. En NMS diagnose bør vurderes selv om ikke alle symptomene som nevnt ovenfor finnes. Ved en slik diagnose skal behandling med Tasmar øyeblikkelig seponeres, og pasienten må få tett oppfølging.

**Før behandlingsstart:** For å redusere risiko for NMS bør pasienter med alvorlig dyskinesi eller pasienter som tidligere har hatt NMS, inkludert rhabdomyolyse og hypertermi, ikke foreskrives Tasmar (se pkt 4.3). Pasienter som behandles med flere legemidler som påvirker forskjellige funksjoner i sentralnervesystemet (CNS) (f.eks. antidepressiva, nevroleptika, antikolinergika), er mer utsatt for å utvikle NMS.



### Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør regelmessig sjekkes for eventuell utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgsyttere bør gjøres oppmerksom på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spilleavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, kompulsiv forbruk eller shopping, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller dopaminerg behandling som Tasmar sammen med levodopa. En vurdering av behandlingen anbefales hvis slike symptomer oppstår.

### Dyskinesi, kvalme og andre levodopa-assosierte bivirkninger

Pasienter kan oppleve en økning i levodopa-assosierte bivirkninger. Disse bivirkninger kan ofte reduseres ved å senke dosen av levodopa (se pkt 4.2).

### Diaré

I kliniske studier ble diaré utviklet hos 16 % og 18 % av pasientene som ble behandlet med Tasmar, henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig, sammenlignet med 8 % av pasientene som fikk placebo. Diaré forekommer vanligvis 2 til 4 måneder etter behandlingsstart. Diaré førte til seponering hos 5 % og 6 % av pasientene behandlet med henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig, sammenlignet med 1 % av pasientene som fikk placebo.

### Interaksjon med benserazid

På grunn av interaksjon mellom høye doser benserazid og tolkapon (som resulterer i forhøyede nivåer av benserazid), bør foreskrivende lege være observant overfor doserelaterte bivirkninger, inntil mer erfaring foreligger (se pkt 4.5).

### MAO-hemmere

Tasmar skal ikke gis i kombinasjon med ikke-selektive monoaminoksidase (MAO) hemmere (f.eks. phenelzin og tranylcypromin). Samtidig administrasjon av MAO-A og MAO-B hemmere er ekvivalent med ikke-selektiv MAO-hemming. Kombinasjon MAO-A og MAO-B hemmer skal derfor ikke gis samtidig med Tasmar og levodopa-preparater (se også pkt 4.5). Selektive MAO-B hemmere må ikke brukes i høyere doser enn anbefalt (f.eks. selegilin 10 mg/dag) ved samtidig inntak av Tasmar.

### Warfarin

På grunn av begrenset klinisk erfaring med kombinasjonen warfarin og tolkapon, bør koagulasjonsparametre monitoreres når disse legemidlene gis samtidig.

### Spesielle pasientgrupper

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). Det foreligger ingen informasjon om toleranse av tolkapon for denne gruppen pasienter (se pkt 5.2).

### Tasmar inneholder laktose og natrium.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hver tablett, og er så godt som natriumfritt.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Tasmar, som COMT-hemmer, gir økt biotilgjengelighet av levodopa som administreres samtidig. Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge uønskede bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Mest vanlig av disse er økt dyskinesi, kvalme, brekninger, magesmerter, synkope, ortostatisk ubehag, obstipasjon, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner.

Levodopa er assosiert med søvnighet og plutselig innsettende søvnepisoder. Svært sjeldne tilfeller av plutselig innsettende søvn under normale daglige gjøremål, i enkelte tilfeller uten forvarsel eller

forutgående tegn på søvnighet, er rapportert. Pasienter må informeres om dette og anbefales å utvise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner under behandling med levodopa. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller plutselig innsettende søvnepisoder må avstå fra bilkjøring og håndtering av maskiner. Dosereduksjon eller seponering av behandlingen kan overveies. (se pkt 4.7).

#### Katekolaminer og andre legemidler som metaboliseres av katekol-O-metyltransferase (COMT)

Tolkapon kan påvirke farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres via enzymet COMT. Ingen effekt ble observert for farmakokinetikken til COMT-substratet karbidopa. Interaksjon er observert med benserazid, som kan føre til forhøyede verdier av benserazid og dens aktive metabolitt. Omfanget av de forhøyede verdiene er avhengig av benseraziddosen. Plasmakonsentrasjonen av benserazid etter samtidig administrasjon av tolkapon og benserazid 25 mg/levodopa er funnet å være innenfor samme område som når benserazid/levodopa er gitt alene. På den annen side kan samtidig administrering av tolkapon og benserazid 50 mg/levodopa føre til at plasmakonsentrasjonsnivået til benserazid får verdier over de nivåer som vanligvis observeres ved levodopa/ benserazid alene. Effekten av tolkapon på farmakokinetikken til andre legemidler som metaboliseres via COMT, slik som alfa-metyldopa, dobutamin, apomorfín, adrenalin og isoprenalin, er ikke undersøkt. Forskrivende lege bør observere om det oppstår uønskede bivirkninger pga. en formodet økning i plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene når de administreres samtidig med Tasmár.

#### Effekten av tolkapon på metabolismen til andre legemidler

Da tolkapon har affinitet til cytokrom *CYP2C9 in vitro* er det mulighet for at tolkapon kan interferere med legemidler som metaboliseres via dette systemet, slik som tolbutamid og warfarin. I en interaksjonsstudie påvirket ikke tolkapon farmakokinetikken av tolbutamid. Antagelig er det derfor ikke klinisk relevante interaksjoner som involverer cytokrom *CYP2C9*.

På grunn av begrenset klinisk erfaring med kombinasjonen warfarin og tolkapon, bør koagulasjonsparametre monitoreres ved samtidig administrasjon av disse legemidlene.

#### Legemidler som øker katekolaminer

Siden tolkapon interfererer med metabolismen til katekolaminer er det en teoretisk mulighet for at det kan oppstå interaksjoner med andre legemidler som påvirker nivåene til katekolaminer.

Når tolkapon ble gitt sammen med levodopa/karbidopa og desipramin, ble det ikke observert signifikant endring i blodtrykk, puls eller plasmakonsentrasjonsnivåer av desipramin. Frekvensen av bivirkninger økte svakt. Disse bivirkningene var forutsigbare basert på kunnskapen om bivirkninger for hvert av disse legemidlene. Forsiktighet må derfor utvises når potente noradrenalinreopptakhemmere som desipramin, maprotilin eller venlafaxin blir administrert til pasienter med Parkinsons sykdom som behandles med Tasmár og levodopa-preparater.

I kliniske utprøvinger hvor pasienter mottok Tasmár og levodopa-preparater, ble det rapportert om lik bivirkningsprofil uavhengig av om pasientene samtidig også fikk selegilin (en MAO-B hemmer).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det finnes ingen erfaring når det gjelder bruk av tolkapon hos gravide kvinner. Tasmár skal derfor kun brukes under graviditet hvis potensiell nytteverdi med behandlingen overgår den potensielle risiko for fosteret.

### Amming

I dyrestudier utskilles tolkapon i brystmelk.

Sikkerheten ved bruk av tolkapon hos spedbarn er ikke kjent. Kvinner skal derfor ikke amme når de behandles med Tasmár.

### Fertilitet

Embryotokisitet er observert hos rotter og kaniner etter administrasjon av tolkapon (se pkt 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner ved bruk av Tasmar.

Det er ikke dokumentert i kliniske studier at Tasmar ugunstig påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid bør pasientene gjøres oppmerksom på at deres evne til å kjøre bil og betjene maskiner kan påvirkes av symptomene fra Parkinsons sykdom.

Tasmar, som COMT-hemmer, gir økt biotilgjengelighet av levodopa som administreres samtidig. Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Pasienter som behandles med levodopa og som opplever søvnighet og/eller plutselig innsettende søvnepisoder, må advares mot å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjening av maskiner), inntil problemet med slike tilbakevendende episoder og søvnighet er løst (se også pkt. 4.4).

#### 4.8 Bivirkninger

Vanligst observerte bivirkninger forbundet med bruk av Tasmar og som forekommer mer hyppig enn hos placebo-behandlede pasienter, er listet opp i tabellen under. Tasmar, som COMT-hemmer, øker biotilgjengeligheten av levodopa som administreres samtidig. Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Mest vanlig av disse er økt dyskinesi, kvalme, brekninger, magesmerter, synkope, ortostatisk ubehag, obstipasjon, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner.

Diaré var den eneste bivirkningen som medførte seponering av Tasmar i kliniske studier (se pkt 4.4). Erfaringer fra parallelle placebokontrollerte randomiserte studier hvor pasienter med Parkinsons sykdom er behandlet med Tasmar, vises i følgende tabell hvor bivirkninger med en mulig årsaks-sammenheng med Tasmar er angitt.

Svært vanlige (>1/10)  
Vanlige (>1/100 <1/10)  
Mindre vanlige (>1/1.000 <1/100)  
Sjeldne (>1/10.000 <1/1.000)  
Svært sjeldne (<1/10.000)  
Ikke kjent (frekvens kan ikke bli estimert fra tilgjengelig data)

Oversikt over potensielle relaterte bivirkninger, med rapporterte insidenstall fra fase III placebo-kontrollerte studier:

System organklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Vanlige	Infeksjon i øvre del av luftveiene
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Søvnforstyrrelser
		Sterke drømmer
		Forvirring
		Hallusinasjon
	Sjeldne	Impulskontroll forstyrrelser* (Økt libido, hyperseksualitet, patologisk spilleavhengighet, tvangsmessig forbruk av penger)

		eller innkjøp, overspising, tvangsmessig spising (se pkt. 4.4))
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Dyskinesi
		Dystoni
		Hodepine
		Svimmelhet
		Somnolens
		Ortostatiske lidelser
	Sjeldne	Malingt neuroleptikasyndrom symptomkompleks (se pkt. 4.4)
	Vanlige	Hypokinesi
		Synkope
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
		Diaré
	Vanlige	Oppkast
		Konstipasjon
		Xerostomi
		Buksmerter
		Dyspepsi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Anoreksi
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Økt svetting
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Misfarget urin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Brystsmerter
		Influensalignende symptomer
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Alvorlige cellulære leverskader, i sjeldne tilfeller med fatal utgang* (se pkt 4.4)
Undersøkelser	Vanlige	Økning av alaninaminotransferase (ALAT)

\*: Bivirkninger der ingen frekvens kunne utledes fra kliniske studier (for eksempel hvor en gitt bivirkning ikke var observert i en klinisk studie men var meldt etter post-marketing) er merket med en stjerne (\*), og frekvens er beregnet ut fra EU-direktivet.

#### Øking av alaninaminotransferase

Økning av mer enn tre ganger øvre grense for referanseverdi (ULN) av alaninaminotransferase (ALAT) oppsto hos 1 % av pasientene som brukte Tasmar 100 mg tre ganger daglig og hos 3 % av pasientene som brukte 200 mg tre ganger daglig. Økningen var ca. dobbelt så hyppig hos kvinner. Økningen oppsto vanligvis 6-12 uker etter behandlingsstart, og førte ikke til kliniske tegn eller symptomer. I omtrent halvparten av tilfellene normaliserte transaminasenivåene seg spontant mens pasientene fortsatte behandlingen med Tasmar. For de andre pasientene returnerte transaminaseverdiene til utgangsverdiene etter seponering.

#### Alvorlige cellulære leverskader

Sjeldne tilfeller av alvorlige cellulære leverskader med fatal utgang er rapportert ved bruk etter markedsføring (se pkt 4.4)

### Malingt neuroleptikasyndrom symptomkompleks

Isolerte tilfeller av mulig malingt neuroleptikasyndrom symptomkompleks (se pkt 4.4) er rapportert etter reduksjon eller seponering av Tasmar, og ved oppstart med Tasmar når dette resulterte i en signifikant reduksjon av andre dopaminerge legemidler administrert samtidig. I tillegg er rhabdomyolyse, sekundært til NMS eller alvorlig dyskinesi, observert.

### Misfarging av urin

Tolkapon og metabolittene er gulfarget og kan føre til en ufarlig farging av pasientens urin.

### Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, kompulsiv forbruk eller shopping, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller dopaminerg behandling som Tasmar sammen med levodopa (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

## **4.9 Overdosering**

Isolerte tilfeller av enten tilfeldig eller tilsiktet overdosering med tolkapon tabletter er rapportert. Klinisk situasjon var i disse tilfellene så forskjellige at man ikke kan trekke noen generelle konklusjoner fra disse tilfellene.

Det foreligger en studie hos eldre friske frivillige hvor 800 mg tolkapon ble gitt tre ganger daglig i én uke, med og uten tillegg av levodopa. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av tolkapon ved denne dosen var 30 µg/ml (sammenliknet med 3 og 6 µg/ml ved administrasjon av tolkapon henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig). Kvalme, brekninger og svimmelhet ble rapportert, spesielt ved kombinasjon med levodopa

Ved overdosering: Sykehusinnleggelse anbefales. Symptomatisk behandling igangsettes. Basert på legemidlets fysikalsk-kjemiske egenskaper antas hemodialyse å være av liten verdi.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonsmiddel, andre dopaminergic midler ATC-kode: N04BX01

#### Virkningsmekanisme:

Tolkapon er en oralt aktiv, selektiv og reversibel katekol-O-metyltransferase (COMT) hemmer. Administrert sammen med levodopa og en aromatisk aminosyre-dekarboksylasehemmer (AADC-I) gir tolkapon en mer stabil plasmakonsentrasjon av levodopa ved å redusere metabolismen av levodopa til 3-metoksy-4-hydrokxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Høye plasmanivåer av 3-OMD har vært assosiert med dårlig respons av levodopa hos pasienter med Parkinsons sykdom. Tolkapon reduserer markant dannelsen av 3-OMD.

#### Farmakodynamiske egenskaper:

Studier med friske frivillige har vist at tolkapon reversibelt hemmer human erytrocytt COMT-aktivitet etter oral administrering. Det er en klar relasjon mellom grad av enzymhemming og plasmakonsentrasjon av tolkapon. 200 mg tolkapon gir en maksimal hemming av erytrocyttenes

COMT-aktivitet på mer enn 80 % i gjennomsnitt. En dosering av Tasmar på 200 mg tre ganger daglig, gir ved slutten av doseringsintervallet en erytrocytt COMT hemming på 30-45 %, og ingen toleranseutvikling.

En forbigående økning av erytrocytt COMT-aktivitet til nivåer over utgangsverdiene er observert ved seponering av tolkapon. En studie hos Parkinsonspasienter viste derimot ingen signifikant endring av levodopas farmakokinetikk eller respons ved seponering av tolkapon sammenlignet med før behandling.

Når Tasmar administreres sammen med levodopa, dobles den relative biotilgjengeligheten (AUC) av levodopa. Dette skyldes redusert clearance for L-dopa, som resulterer i forlenget terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for levodopa. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av levodopa ( $C_{max}$ ) og tid til denne oppnås ( $T_{max}$ ) påvirkes ikke. Effekten inntreer etter første administrasjon. Studier med friske frivillige og Parkinsonspasienter viser maksimal effekt med 100-200 mg tolkapon. Plasmanivåene av 3-OMD ble markant og doseavhengig redusert ved administrasjon av tolkapon sammen med levodopa/AADC-I (aromatisk aminosyre-dekarboksylasehemmer) (benserazid eller karbidopa).

Effekten av tolkapon på levodopas farmakokinetikk er lik for alle legemiddelformer av levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa, og er uavhengig av levodopadose, mengdeforholdet av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa), og bruk av formuleringer med forlenget frisetting.

#### Klinisk Effekt og Sikkerhet:

Dobbelt-blindede placebokontrollerte kliniske studier har vist en signifikant reduksjon på tilnærmet 20-30 % i "off-tiden", en tilsvarende økning av "on-tiden", samt en reduksjon av symptomenes alvorlighetsgrad hos fluktuerende pasienter som ble behandlet med Tasmar. Utprøvernes helhetsvurdering av effekt viste også signifikant forbedring.

En dobbelt-blind studie sammenlignet Tasmar med entakapon hos pasienter med Parkinsons sykdom som hadde minst tre timer "off-tid" per dag med optimal levodopa behandling. Primært resultat var andelen pasienter med 1 time eller mer økning av "on-tid" (se tabell 1).

**Tabell 1. Primært og sekundært resultat av dobbelt-blind studie**

	Entakapon N=75	Tolkapon N=75	p-verdi	95 % CI
<b>Primært resultat</b>				
Antall (andel) med $\geq 1$ time "on-tid" respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2; 26,6
<b>Sekundært resultat</b>				
Antall (andel) med moderat eller markant forbedring	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4; 28,1
Antall (andel) forbedret med både primært og sekundært resultat	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I det terapeutiske området er farmakokinetikken til tolkapon lineær og uavhengig av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa) tilleggshandlingen.

#### Absorpsjon

Tolkapon absorberes hurtig, og  $T_{max}$  er ca. 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrasjon er ca. 65 %. Tolkapon akkumuleres ikke ved tre ganger daglig inntak av 100 eller 200 mg, og  $C_{max}$  er ved disse dosene henholdsvis ca 3 og 6  $\mu\text{g/ml}$ . Inntak av mat forsinker og reduserer absorpsjonen av tolkapon, men den relative biotilgjengeligheten av en dose tolkapon tatt samtidig med mat er fortsatt 80-90 %.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) til tolkapon er lite (9 liter). Tolkapon distribueres i liten grad til vev pga. høy plasmaproteinbindingsgrad (> 99,9 %). *In vitro* studier har vist at tolkapon hovedsakelig bindes til serumalbumin.

### Biotransformasjon/ Eliminering

Tolkapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse, bare en svært liten mengde (0,5 % av dosen) gjenfinnes uforandret i urinen. Hovedmetabolismevei er konjungering til inaktivt glukuronid.

Tolkapon blir også metylert via COMT til 3-O-metyl-tolkapon og metaboliseres via cytokrom P450 3A4 og P450 2A6 til en primær alkohol (hydroksylering av metyl- gruppen) med påfølgende oksidering til karboksylsyre. Reduksjon til et antatt amin og påfølgende N- acetylering skjer i mindre grad. Etter oral administrasjon gjenfinnes 60 % av metabolittene i urin og 40 % i fæces.

Tolkapon er et lavekstraksjonsmedikament (ekstraksjonsratio = 0,15) og har en moderat systemisk clearance på ca. 7 liter/time.  $T_{1/2}$  for tolkapon er ca. 2 timer.

### Nedsatt leverfunksjon

På grunn av observert risiko for leverskade i løpet av markedsføringstiden, er Tasmal kontraindisert hos pasienter med leversykdom eller forhøyede leverenzymverdier. En studie hos pasienter med moderat non-cirrhotisk leversykdom har ikke vist noen påvirkning av farmakokinetikken til tolkapon. Hos pasienter med moderat levercirrhose er det imidlertid vist en 50 % reduksjon av clearance av ubundet tolkapon. Denne reduksjonen kan doble gjennomsnittlig konsentrasjon av ubundet legemiddel.

### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken av tolkapon er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forholdet mellom nyrefunksjon og farmakokinetikken til tolkapon er likevel blitt undersøkt ved å bruke populasjonsfarmakokinetikk under kliniske studier. Data fra mer enn 400 pasienter har vist at farmakokinetikken til tolkapon er upåvirket av kreatininclearance verdier i området 30-130 ml/min. Forklaringen kan være at kun svært små mengder av uforandret tolkapon utskilles i urinen, og at hovedmetabolitten, tolkaponglukuronid, utskilles både i urin og galle (fæces).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker, basert på konvensjonelle farmakologiske sikkerhetsstudier, studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitetspotensiale og reproduksjonstoksisitet.

### Karsinogenese, mutagenese

3 % og 5 % av rottene i henholdsvis midt- og høydosegruppene, i den 24 måneders lange karsinogenesestudien, hadde utviklet renal epitel tumor (adenom eller karsinom). Ingen renal toksisitet ble observert i lavdosegruppen. En økt forekomst av uterinadenokarsinom ble observert hos rotter i høydosegruppen i karsinogenesestudien. Det var ingen lignende renale effekter i karsinogenesestudier på mus eller hunder.

### Mutagenese

Tolkapon er ikke vist gentoksisk i mutagenisitetstudiene.

### Reproduksjonstoksisitet

Når tolkapon ble administrert alene ble det ikke observert hverken teratogen effekt eller noen relevante effekter på fertiliteten.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon K30  
Natriumstivelseglykolat  
Laktosemonohydrat  
Talkum  
Magnesiumstearat

#### Filmbrasjering

Hypromellose  
Talkum  
Gult jernoksid (E 172)  
Etylcellulose  
Titandioksid (E 171)  
Triacetin  
Natriumlaurylsulfat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PE/PVDC blisterpakninger (pakningsstørrelser på 30 eller 60 filmbrasjerte tabletter).  
Gyldenbrunt glass uten tørkemiddel (pakningsstørrelse på 100 filmbrasjerte tabletter).  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering, samt destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/044/004-6

## **9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE**



Dato for første mt: 27 august 1997  
Dato for siste fornyelse: 31 august 2004  
Dato for siste fornyelse: 21 juli 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
  
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER  
VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
  
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
  
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG  
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKER (E) FOR BATCH ANSVARLIG RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

### • ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

### • Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

### • Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### • FORHOLD ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke gjeldende

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

Ytterkartong og etikett for glass

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tasmar 100 mg filmdrasjerte tablett  
tolkapon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg tolcapon

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose.  
Se vedlegg for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tablett

30 filmdrasjerte tablett  
60 filmdrasjerte tablett  
100 filmdrasjerte tablett  
200 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk. For oralt bruk.  
Tablettene skal svelges hele.  
Må ikke deles eller knuses.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart

Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT**

Tasmar 100 mg (bare gjeldende for ytteremballasje)

**17. UNIK IDENTITET – 2D BARCODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. UNIK IDENTITET - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**Ytterkartong for blisterpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tasmar 100 mg filmdrasjerte tablett  
tolkapon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg tolcapon

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose.  
Se vedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tablett

30 filmdrasjerte tablett  
60 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk. For oralt bruk.  
Tablettene skal svelges hele. Del ikke eller knus tablett.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15



DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT**

Tasmar 100 mg (bare gjeldende for ytteremballasje)

**17. UNIK IDENTITET – 2D BARCODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. UNIK IDENTITET - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tasmar 100 mg filmdrasjerte tabletter  
tolkapon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Viartis Healthcare Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. ANNET**

Enkeltpakning tilhører en multipakning og kan ikke selges separat.

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**

**Ytterkartong og etikett for glass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tasmar 200 mg filmdrasjerte tablett  
tolkapon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg tolkapon

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose.  
Se vedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tablett  
  
100 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegg før bruk. Til oralt bruk.  
Tablettene skal svelges hele. Må ikke deles eller knuses.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/044/006 100 tabletter

**13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT**

Tasmar 200 mg (bare gjeldende for ytteremballasje)

**17. UNIK IDENTITET – 2D BARCODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. UNIK IDENTITET - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**Blisterpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

1 filmdrasjert tablett inneholder  
tolkapon

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg tolkapon

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose.  
Se vedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegger før bruk. Til oralt bruk.  
Tablettene skal svelges hele. Må ikke deles eller knuses.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15

DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT**

**17. UNIK IDENTITET – 2D BARCODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. UNIK IDENTITET - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tasmar 200 mg filmdrasjert tablett  
tolkapon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Viartis Healthcare Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

Tasmar 100 mg tabletter, filmdrasjerte  
tolkapon

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Tasmar er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tasmar
3. Hvordan du bruker Tasmar
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tasmar
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Tasmar er, og hva det brukes mot**

Til behandling av Parkinsons sykdom, brukes Tasmar i kombinasjon med legemidlet levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa).

Tasmar brukes når all annen alternativ medisinerings ikke kan stabilisere din Parkinsons sykdom.

Til behandling av din Parkinsons sykdom når du allerede tar levodopa.

Et naturlig forekommende protein (enzym) i kroppen din (COMT) Katekol-O-metyltransferase, bryter ned levodopa medisinerings. Tasmar hemmer dette enzymet og forsinker nedbrytningen av levodopa.

Dette betyr at når Tasmar tas sammen med levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa), vil du kunne få en forbedring av dine symptomer på Parkinsons sykdom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Tasmar**

##### **Bruk ikke Tasmar:**

- dersom du har leversykdom eller forhøyede leverenzymverdier
- dersom du har alvorlige ufrivillige bevegelser (dyskinesi)
- dersom du tidligere har hatt alvorlige symptomer på muskeltivhet, feber eller mental forvirring (malingt neuroleptikasyndrom (NMS)) og/eller hvis du har skade i skjelett muskelvev (utraumatisk rhabdomyolyse) eller feber (hypertermi)
- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor virkestoffet tolkapon eller noen av de andre innholdsstoffene i Tasmar
- hvis du har en spesiell type tumor i binyremargen (feokromocytom)
- hvis du tar medisiner for å behandle depresjon og angst, såkalte ikke-selektive mono amino oxidase (MAO) hemmere

##### **Advarsler og forsiktighetsregler:**

Du skal ikke begynne å ta Tasmar før legen din

- har informert om risikoen som er forbundet med Tasmar behandling,
- har forklart de nødvendige forholdsregler for å redusere risikoen,
- og besvart de spørsmål du må ha.

Informert legen din hvis du eller familien din/ en omsorgsperson opplever at du utvikler lyst til å

oppføre deg på en måte som er uvanlig for deg, eller du ikke klarer å motstå impulsen, lysten eller fristelsen til å utføre visse handlinger som kan skade deg eller andre. Denne atferden kalles impuls-kontrollforstyrrelser, og kan for eksempel være spilleavhengighet, overspising eller handlemani, overdreven seksuallyst eller opptatthet av seksuelle tanker eller følelser. Legen din kan bli nødt til å vurdere behandlingen.

Du skal kun få Tasmar hvis din Parkinson sykdom ikke kan kontrolleres med annen behandling. I tillegg vil legen din stoppe Tasmar behandling etter 3 uker hvis du ikke har oppnådd en effekt som kan rettferdiggjøre risikoen ved fortsatt behandling.

#### Leverskade

Tasmar kan i sjeldne tilfelle gi leverskade som kan være dødelig. Leverskade er oftest sett etter 1 måned og innen 6 måneder. Det skal også nevnes at kvinnelige pasienter kan ha større risiko for leverskade. Derfor må følgende forebyggende tiltak vurderes.

#### Før behandlingsstart:

For å redusere risiko for leverskade skal du ikke bruke Tasmar hvis

- du har en leversykdom
- blodprøver tatt innen 2 dager før behandlingsstart viser noen unormale leververdier (prøver av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT)).

#### Under behandling:

Under behandling, vil blodprøver bli tatt med følgende tidsintervall:

- hver 2 uke i det første behandlingsåret,
- hver 4 uke de neste 6 behandlingsmånedene,
- hver 8 uke deretter ved videre behandling.

Behandling vil avbrytes hvis blodprøveresultatene er unormale.

Behandling med Tasmar kan i enkelte tilfeller føre til forstyrrelser i måten leveren fungerer. Derfor bør du umiddelbart kontakte legen din hvis du opplever symptomer som kvalme, oppkast, mavesmerter (spesielt over leveren, i øvre høyre del), redusert matlyst, svakhet, feber, mørkfarget urin, gulsott (gulskjær i hud og øyne), eller om du blir fort sliten, Dersom du allerede har brukt Tasmar og utviklet akutt leverskade under behandlingen, skal du ikke starte på ny behandling.

#### NMS (Neuroleptic Malignant Syndrom):

Symptomer på Neuroleptic Malignant Syndrome kan oppstå under Tasmar behandling.

NMS består av noen eller alle følgende symptomer:

- alvorlig muskelstivhet, rykkende bevegelse av muskler, armer eller ben, og sårhet i muskler. Muskel skader kan føre til mørk urin.
- andre viktige symptomer er høy feber og mental forvirring.

Sjelden, ved brå dosereduksjon eller behandlingsstopp kan Tasmar eller andre antiparkinson medisiner gi alvorlige symptomer på muskeltivhet, feber eller mental forvirring. Hvis dette skjer kontakt din lege.

Følgende forebyggende tiltak må vurderes.

#### Før oppstart av behandling:

For å redusere risiko for NMS skal du ikke bruke Tasmar hvis legen din sier at du har alvorlige ufrivillige bevegelser (dyskinesia) eller en tidligere sykdom som kan ha vært NMS.

Informer din lege om alle reseptbelagte og reseptfrie legemidler, da risiko for NMS kan økes hvis du tar noen spesifikke legemidler.

#### Under behandling:

Hvis du utvikler symptomer som beskrevet over, som du tror kan være NMS, skal du omgående rapportere det til legen din.

Ikke slutt å ta Tasmar eller andre Parkinson medikamenter uten å si ifra til legen din, da dette kan øke din risiko for NMS.

#### **Informert legen din:**

- dersom du lider av andre sykdommer enn Parkinsons sykdom,
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler, næringsmidler og fargestoffer,
- dersom du straks etter oppstart og under din behandling med Tasmar, har symptomer forårsaket av levodopa, som for eksempel ufrivillige bevegelser (dyskinesia) og kvalme.

Føler du deg dårlig, bør du kontakte legen din, da du kan trenge en lavere dose levodopa.

#### **Andre legemidler og Tasmar**

Informert legen din eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og helsekostprodukter.

Informert legen din om alle andre legemidler du tar, spesielt:

- legemidler mot depresjon,
- *alfa*-metyldopa (brukes mot høyt blodtrykk),
- apomorfīn (brukes ved Parkinsons sykdom),
- dobutamid (brukes ved behandling av hjertesvikt),
- adrenalin og isoprenalin (brukes ved hjerteinfarkt),
- antikoagulantia av wafarin typen (som forebygger blodpropp). I slike tilfelle vil legen din ta regelmessige blodprøver for å kontrollere hvor lett blodet ditt leverer seg.

Hvis du blir innlagt på sykehus eller hvis du får foreskrevet et nytt legemiddel, må du fortelle legen din at du tar Tasmar.

#### **Inntak av Tasmar sammen med mat og drikke**

Tasmar kan tas med eller uten mat.

Tasmar bør tas sammen med 1 glass vann.

#### **Graviditet, amming og fertilitet**

Du må informere legen din dersom du er gravid eller planlegger å bli det. Legen din vil diskutere risiko og nytteverdi ved bruk av Tasmar under graviditet.

Effekten av Tasmar er ikke undersøkt hos spedbarn. Du skal ikke amme barnet ditt ved Tasmar behandling.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Siden din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner kan være påvirket av Parkinsons sykdom, bør du diskutere dette med legen din.

Tasmar har en effekt på dine symptomer på Parkinsons sykdom.

Tasmar brukt sammen med andre legemidler ved Parkinsons sykdom kan forårsake sykkelig søvnbehov (søvnolens) og plutselig innsettende søvnepisoder (du kan plutselig sovne). Du må derfor la være å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for deg selv eller andre (f.eks. betjening av maskiner), inntil problemet med sykkelig søvnbehov og søvnepisoder er over.

#### **Tasmar inneholder laktose og natrium**

Hvis legen din har fortalt at du ikke tåler enkelte sukkerarter, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hver tablett, og er så godt som natriumfritt.

### **3. Hvordan du bruker Tasmar**

Bruk alltid Tasmar slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering og doseringsintervall

Legen din skal alltid starte behandlingen med standarddosen (1 tablett (100 mg) tre ganger daglig). Dersom bedring ikke oppnås innen 3 uker etter behandlingsstart, skal behandlingen med Tasmar avsluttes. Dosen skal kun økes til høyere dose (200 mg (2 tabletter) tre ganger daglig), dersom effekten av symptomene på Parkinsons sykdom overgår forventet økning av bivirkninger. Bivirkningene ved høy dose kan ofte bli alvorlige og påvirke leveren din. Hvis du ikke blir bedre ved bruk av høyere dose i løpet av 3 uker, skal legen din avslutte behandlingen med Tasmar.

Ved behandlingsstart og under behandling med Tasmar, kan det bli nødvendig å endre din dose med levodopa. Legen din vil avgjøre dette.

#### **Hvordan ta medisinen:**

Svelg Tasmar med 1 glass vann.

Ikke del eller knus tablettene.

Den første dosen med Tasmar skal tas om morgenen sammen med din andre parkinson medisin "levodopa".

Påfølgende doser med Tasmar tas ca. 6 og 12 timer senere.

<b>Tid på dagen</b>	<b>Dose</b>	<b>Merknad</b>
Morgen	1 filmdrasjert Tasmar tablett	Tas sammen med dagens første dose "levodopa"
Midt på dagen	1 filmdrasjert Tasmar tablett	
Kveld	1 filmdrasjert Tasmar tablett	

#### **Dersom du tar for mye av Tasmar**

Kontakt din lege, sykehus eller Giftinformasjonssentralen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel, eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Symptomer på overdosering kan være kvalme, oppkast, svimmelhet og pusteproblemer.

#### **Dersom du har glemt å ta Tasmar**

Ta dosen så snart du husker det, og fortsett å ta tablettene til vanlige tider. Hvis det imidlertid er kort tid til neste dose, ikke ta den glemte dosen i tillegg. Du må ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du har glemt å ta flere doser, kontakt din lege og følg de råd du får.

#### **Dersom du slutter å ta Tasmar**

Du må ikke redusere dosen eller slutte å ta legemidlet uten at legen gir beskjed om det. Følg alltid legens anvisninger om varigheten av behandlingen med Tasmar.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan Tasmar ha bivirkninger selv om ikke alle får de.

Hypptigheten av mulige bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlig:	berører flere enn 1 av 10 brukere
Vanlig:	berører 1 til 10 av 100 brukere
Mindre vanlig:	berører 1 til 10 av 1.000 brukere
Sjeldne:	berører 1 til 10 av 10.000 brukere
Svært sjeldne:	berører færre enn 1 av 10.000 brukere
Ukjent:	hyppighet kan ikke estimeres utfra kjente data

**Informér legen din eller apoteket så raskt som mulig:**

- dersom du **ikke føler deg vel** når du tar Tasmar,
- dersom du opplever symptomer som **kvalme, oppkast, mavesmerter, redusert matlyst, svakhet, feber, mørk farget urin eller gulsott**, da forstyrrelser i leverfunksjonen er observert (mindre vanlige), (enkelte ganger alvorlig hepatitt).
- hvis du opplever **en mørkere farge på din urin**, kan dette være et symptom på muskel eller leverskade.  
Eventuell annen misfarging av gul urin er vanligvis ufarlig.
- dersom du utvikler **vedvarende eller alvorlig diaré**.

Kort tid etter behandlingsstart og under behandling med Tasmar, kan du få symptomer forårsaket av levodopa, slik som ufrivillige bevegelser og kvalme. Hvis du føler deg uvel, bør du kontakte legen din da det kan være nødvendig å endre din dosering med levodopa.

**Andre mulige bivirkninger:****Svært vanlige:**

- Ufrivillige bevegelser (dyskinesi),
- Kvalme, nedsatt appetitt, diaré,
- Hodepine, svimmelhet
- Søvnproblemer, somnolens,
- Følelse av svimmelhet når du står oppreist, (ortostatisk lidelse), mental forvirring og hallusinasjoner,
- bevegelsesdysfunksjon med ufrivillige muskelsammentrekninger eller sviktende balanse i normal muskelspenning (dystoni),
- sterke drømmer
- .

**Vanlige:**

- Bryst smerter
- forstoppelse, fordøyelsesbesvær, magesmerter, oppkast, tørr munn,
- besvimelse
- økt svetting
- influensa og influensalignende symptomer
- mindre frivillige og ufrivillige bevegelser (hypokinesi)
- infeksjon i øvre del av luftveiene
- økning av gitte leverenzymmer
- misfarget urin.

**Mindre vanlige:**

- leverskader, i sjeldne tilfeller med fatal utgang

**Sjeldne:**

- Alvorlige symptomer på muskelstivhet, feber eller mental forvirring (neuroleptikasyndrom), når antiparkinsonbehandlingen trappes kraftig ned eller avsluttes.
- Impulskontrollforstyrrelser (manglende evne til å motstå impuls til å utføre handlinger som kan være skadelig).

Som for eksempel:

- Sterk impuls til overdreven gambling til tross for alvorlige personlige eller familiære konsekvenser.
- Endret eller økt seksuell interesse og atferd som bekymrer deg eller andre, for eksempel økt seksualdrift
- Ukontrollerbar overdreven shopping eller forbruk.
- Overspising (spise store mengder mat på kort tid) eller tvangsspising (spise mer mat enn normalt og mer enn det som er nødvendig for å stille sulten).

**Informér legen din hvis du opplever noen av disse atferdsendringene, slik at legen kan vurdere hvordan symptomene kan håndteres eller reduseres.**

Hvis noen bivirkninger blir alvorlige eller om du får bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, informer din lege eller apotek.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk. [www.legemiddelverket.no/pasientmelding](http://www.legemiddelverket.no/pasientmelding). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Oppbevaring av Tasmar**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Tasmar etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke Tasmar tabletter dersom de ser ut til å være skadet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Innehold i Tasmar**

- Virkestoff er tolkapon (100 mg i hver filmdrasjerte tablett)
- Hjelpstoffer er:  
Tablettkjerne: Kalsiumhydrogenfosfat, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K30, natriumstivelsesglykolat, laktosemonohydrat, talkum, magnesiumstearat.  
Filmdrasjering: Hydroxypropylmetylcellulose, talkum, gult jernoksid (E 172), etylcellulose, titandioksid (E 171), triacetin, natriumlaurylsulfat.

### **Hvordan Tasmar ser ut og innholdet i pakningen**

Tasmar er en svakt lysegul, oval filmdrasjert tablett. "TASMAR" og "100" er preget inn på den ene siden. Tasmar leveres som filmdrasjerte tabletter og inneholder 100 mg tolkapon. Finnes i blisters med 30 og 60 tabletter og glassflasker med 30, 60, 100 eller 200 tabletter .

Det er mulig at ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen:**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

#### **Tilvirker:**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Viatrix Médical  
Bis place de la Défense  
Tour Trinity  
92400 Courbevoie

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**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

Tél: +33 40 80 15 55

[Tel:+351](tel:+351214127200) 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 18711600

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

Tasmar 200 mg tabletter, filmdrasjerte  
tolkapon

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Tasmar er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tasmar
3. Hvordan du bruker Tasmar
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tasmar
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Tasmar er, og hva det brukes mot**

Til behandling av Parkinsons sykdom, brukes Tasmar i kombinasjon med legemidlet levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa).

Tasmar brukes når all annen alternativ medisinerings ikke kan stabilisere din Parkinsons sykdom.

Til behandling av din Parkinson sykdom når du allerede tar levodopa.

Et naturlig forekommende protein (enzym) i kroppen din (COMT) Katekol-O-metyltransferase, bryter ned levodopa., Tasmar hemmer dette enzymet og forsinker nedbrytningen av levodopa. Dette betyr at når Tasmar tas sammen med levodopa (som levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa), vil du kunne få en forbedring av dine symptomer på Parkinsons sykdom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Tasmar**

##### **Bruk ikke Tasmar:**

- dersom du har leversykdom eller forhøyede leverenzymverdier
- dersom du har alvorlige ufrivillige bevegelser (dyskinesi)
- dersom du tidligere har hatt alvorlige symptomer på muskelstivhet, feber eller mental forvirring (malignt neuroleptikasyndrom (NMS)) og/eller hvis du har skade i skjelett muskelvev (utraumatisk rhabdomyolyse) eller feber (hypertermi)
- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor virkestoffet tolkapon eller noen av de andre innholdsstoffene i Tasmar
- hvis du har en spesiell type tumor i binyremarken (feokromocytom)
- hvis du tar medisiner for å behandle depresjon og angst, såkalte ikke-selektive mono amino oxidase (MAO) hemmere

##### **Advarsler og forsiktighetsregler:**

- Du skal ikke begynne å ta Tasmar før legen din
- har informert om risikoen som er forbundet med Tasmar behandling,
- har forklart de nødvendige forholdsregler for å redusere risikoen,
- og besvart de spørsmål du må ha.

Informér legen din hvis du eller familien din/ en omsorgsperson opplever at du utvikler lyst til å oppføre deg på en måte som er uvanlig for deg, eller du ikke klarer å motstå impulsen, lysten eller fristelsen til å utføre visse handlinger som kan skade deg eller andre. Denne atferden kalles impuls-kontrollforstyrrelser, og kan for eksempel være spilleavhengighet, overspising eller handlemani, overdreven seksuallyst eller opptatthet av seksuelle tanker eller følelser. Legen din kan bli nødt til å vurdere behandlingen.

Du skal kun få Tasmar hvis din Parkinson sykdom ikke kan kontrolleres med annen behandling. I tillegg vil legen din vil stoppe Tasmar behandling etter 3 uker hvis du ikke har oppnådd en effekt som kan rettferdiggjøre risikoen ved fortsatt behandling.

Leverskade:

Tasmar kan i sjeldne tilfelle gi leverskade som kan være dødelig. Leverskade er oftest sett etter 1 måned og innen 6 måneder. Det skal også nevnes at kvinnelige pasienter kan ha større risiko for leverskade. Derfor må følgende forebyggende tiltak vurderes.

Før behandlingsstart:

For å redusere risiko for leverskade skal du ikke bruke Tasmar hvis

- du har en leversykdom
- blodprøver tatt innen 2 dager før behandlingsstart viser noen unormale leververdier (prøver av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT)).

Under behandling:

Under behandling, vil blodprøver bli tatt med følgende tidsintervall:

- hver 2 uke i det første behandlingsåret,
- hver 4 uke de neste 6 behandlingsmåneder,
- hver 8 uke deretter ved videre behandling.

Behandling vil avbrytes hvis prøveresultatene er unormale.

Behandling med Tasmar kan i enkelte tilfeller føre til forstyrrelser i måten leveren fungerer. Derfor bør du umiddelbart kontakte legen din hvis du opplever symptomer som kvalme, oppkast, mavesmerter (spesielt over leveren, i øvre høyre del), redusert matlyst, svakhet, feber, mørkfarget urin, gulsott (gulskjær i hud og øyne), eller om du blir fort sliten.

Dersom du allerede har brukt Tasmar og utviklet akutt leverskade under behandlingen, skal du ikke starte på ny behandling.

NMS (Neuroleptic Malignant Syndrom):

Symptomer på Neuroleptic Malignant Syndrome kan oppstå under Tasmar behandling.

NMS består av noen eller alle følgende symptomer:

- alvorlig muskelstivhet, rykkende bevegelse av muskler, armer eller ben, og sårhet i muskler. Muskel skader kan føre til mørk urin.
- andre viktige symptomer er høy feber og mental forvirring.

Sjelden, ved brå dosereduksjon eller behandlingsstopp kan Tasmar eller andre antiparkinson medisiner gi alvorlige symptomer på muskeltivhet, feber eller mental forvirring. Hvis dette skjer kontakt din lege.

Følgende forebyggende tiltak må vurderes.

Før oppstart av behandling:

For å redusere risiko for NMS skal du ikke bruke Tasmar hvis legen din sier at du har alvorlige ufrivillige bevegelser (dyskinesia) eller en tidligere sykdom som kan ha vært NMS.

Informér din lege om alle resptbelagte og reseptfrie legemidler, da risiko for NMS kan økes hvis du tar noen spesifikke legemidler.

Under behandling:

Hvis du utvikler symptomer som beskrevet over, som du tror kan være NMS, skal du omgående rapportere det til legen din.

Ikke slutt å ta Tasmar eller noen andre Parkinson medikamenter utenå si ifra til legen din, da dette kan øke din risiko for NMS.

#### **Informert legen din:**

- dersom du lider av andre sykdommer enn Parkinsons sykdom,
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler, næringsmidler og fargestoffer,
- dersom du straks etter oppstart og under din behandling med Tasmar, kan du ha symptomer forårsaket av levodopa som for eksempel ufrivillige bevegelser (dyskinesia) og kvalme.

Føler du deg dårlig, bør du kontakte legen din da du kan trenge en lavere dose levodopa.

#### **Andre legemidler og Tasmar**

Informert legen din eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og helsekostprodukter.

Informert legen din om alle andre legemidler du tar, spesielt:

- legemidler mot depresjon,
- *alfa*-metyldopa (brukes mot høyt blodtrykk),
- apomorfin (brukes ved Parkinsons sykdom),
- dobutamid (brukes ved behandling av hjertesvikt),
- adrenalin og isoprenalin (brukes ved hjerteinfarkt)
- antikoagulantia av wafarin typen (som forebygger blodpropp). I slike tilfeller vil legen din ta regelmessige blodprøver for å kontrollere hvor lett blodet ditt leverer seg.

Hvis du blir innlagt på sykehus eller hvis du får foreskrevet et nytt legemiddel, må du fortelle legen din at du tar Tasmar.

#### **Inntak av Tasmar sammen med mat og drikke**

Tasmar kan tas med eller uten mat.

Tasmar bør tas sammen med 1 glass vann.

#### **Graviditet, amming og fertilitet**

Du må informere legen din dersom du er gravid eller planlegger å bli det. Legen din vil diskutere risiko og nytteverdi ved bruk av Tasmar under graviditet.

Effekten av Tasmar er ikke undersøkt hos spedbarn. Du skal ikke amme barnet ditt ved Tasmar behandling.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Siden din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner kan være påvirket av Parkinson sykdom, bør du diskutere dette med legen din.

Tasmar har en effekt på dine symptomer på Parkinsons sykdom. Tasmar brukt sammen med andre legemidler ved Parkinsons sykdom kan forårsake sykkelig søvnbehov (somnia) og plutselig innsettende søvnepisoder (du kan plutselig sovne). Du må derfor la være å kjøre og betjene maskiner inntil problemet med sykkelig søvnbehov og søvnepisoder er over.

#### **Tasmar inneholder laktose og natrium**

Hvis legen din har fortalt at du ikke tåler enkelte sukkerarter, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hver tablett, og er så godt som natriumfritt.

### **3. Hvordan du bruker Tasmar**

Bruk alltid Tasmar slik legen din har fortalt deg. Ta kontakt med legen din eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering og doseringsintervall

Legen din skal alltid starte behandlingen med standard dose (1 tablett (100 mg) tre ganger daglig). Dersom bedring ikke oppnås innen 3 uker etter behandlingsstart, skal behandlingen med Tasmar avsluttes. For å bedre effekten bør legen bare øke dosen til høyere dose (200 mg (2 tabletter) tre ganger daglig) hvis økningen i hvordan symptomene på Parkinsons sykdom kontrolleres overgår forventet økning av bivirkninger. Bivirkningene ved høy dose kan ofte bli alvorlige og påvirke leveren din. Hvis du ikke blir bedre ved bruk av høy dose i løpet av 3 uker, skal legen din avslutte behandlingen med Tasmar.

Ved behandlingsstart og under behandling med Tasmar, kan det bli nødvendig å endre din dose med levodopa. Legen din vil avgjøre dette.

#### **Hvordan ta medisinen:**

Svelg Tasmar med 1 glass vann.

Ikke del eller knus tablettene.

Den første dosen med Tasmar skal tas om morgenen sammen med din andre Parkinson medisin ”levodopa”.

Påfølgende doser med Tasmar tas ca. 6 og 12 timer senere.

<b>Tid på dagen</b>	<b>Dose</b>	<b>Merknad</b>
Morgen	1 filmdrasjert Tasmar tablett	Tas sammen med dagens første dose ”levodopa”
Midt på dagen	1 filmdrasjert Tasmar tablett	
Kveld	1 filmdrasjert Tasmar tablett	

#### **Dersom du tar for mye av Tasmar**

Kontakt din lege, sykehus eller Giftinformasjonsentralen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel, eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet kontakt lege eller apotek.

Symptomer på overdosering kan være kvalme, oppkast, svimmelhet og pusteproblemer.

#### **Dersom du har glemt å ta Tasmar**

Ta dosen så snart du husker det, og fortsett å ta tablettene til vanlige tider. Hvis det imidlertid er kort tid til neste dose, ikke ta den glemte dosen i tillegg. Du må ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du har glemt å ta flere doser, kontakt din lege og følg de råd du får.

#### **Dersom du slutter å ta Tasmar**

Du må ikke redusere dosen eller slutte å ta legemidlet uten at legen gir beskjed om det. Følg alltid legens anvisninger om varigheten av behandlingen med Tasmar.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan Tasmar ha bivirkninger selv om ikke alle får de.

Hyppigheten av mulige bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlig:	berører flere enn 1 av 10 brukere
Vanlig:	berører 1 til 10 av 100 brukere
Mindre vanlig:	berører 1 til 10 av 1.000 brukere
Sjeldne:	berører 1 til 10 av 10.000 brukere
Svært sjeldne:	berører færre enn 1 av 10.000 brukere
Ukjent:	hyppighet kan ikke estimeres utfra kjente data

**Informer legen din eller apoteket så raskt som mulig:**

- dersom du **ikke føler deg** vel når du tar Tasmar,
- dersom du opplever symptomer som **kvalme, oppkast, mavesmerter, redusert matlyst, svakhet, feber, mørk farvet urin eller** gulsott, da forstyrrelser i leverfunksjonen er observert (mindre vanlige), (enkelte ganger alvorlig hepatitt)
- hvis du opplever **en mørkere farge på din urin**, kan dette være et symptom på muskel eller leverskade.  
Eventuell annen misfarging av gul urin er vanligvis ufarlig.
- dersom du utvikler **vedvarende eller alvorlig diaré**

Kort tid etter behandlingsstart og under behandling med Tasmar, kan du få symptomer forårsaket av levodopa, slik som ufrivillige bevegelser og kvalme. Hvis du føler deg uvel, bør du derfor kontakte legen din fordi det kan være nødvendig å endre på doseringen av levodopa.

**Andre mulige bivirkninger:****Svært vanlige:**

- ufrivillige bevegelser (dyskinesi),
- kvalme, nedsatt appetitt, diaré,
- hodepine, svimmelhet
- søvnproblemer, somnolens,
- følelse av svimmelhet når du står oppreist, (ortostatiske lidelser),
- mental forvirring og hallusinasjoner
- bevegelsesdysfunksjon med ufrivillige muskelsammentrekninger eller sviktende balanse i normal muskelspenning (dystoni),
- sterke drømmer

**Vanlige:**

- bryst smerter
- forstoppelse, fordøyelsesbesvær, magesmerter, oppkast, tørr munn,
- besvimelse
- økt svetting,
- influensa og influensalignende symptomer
- mindre frivillige og ufrivillige bevegelser (hypokinesi)
- infeksjon i øvre del av luftveiene
- økning av gitte leverenzymmer
- misfarget urin.

**Mindre vanlige:**

- leverskader, i sjeldne tilfeller med fatal utgang

**Sjeldne:**

- Alvorlige symptomer på muskelstivhet, feber eller mental forvirring (neuroleptikasyndrom), når antiparkinsonbehandlingen trappes kraftig ned eller avsluttes.
- Impulskontrollforstyrrelser (manglende evne til å motstå impuls til å utføre handlinger som kan være skadelig).

Som for eksempel:

- Sterk impuls til overdreven gambling til tross for alvorlige personlige eller familiære konsekvenser.
- Endret eller økt seksuell interesse og atferd som bekymrer deg eller andre, for eksempel økt seksualdrift
- Ukontrollerbar overdreven shopping eller forbruk.
- Overspising (spise store mengder mat på kort tid) eller tvangsspising (spise mer mat enn normalt og mer enn det som er nødvendig for å stille sulten).

**Informer legen din hvis du opplever noen av disse atferdsendringene, slik at legen kan vurdere hvordan symptomene kan håndteres eller reduseres.**

Hvis noen bivirkninger blir alvorlige eller om du får bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, informer din lege eller apotek.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk. [www.legemiddelverket.no/pasientmelding](http://www.legemiddelverket.no/pasientmelding). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Oppbevaring av Tasmar**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Tasmar etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke Tasmar tabletter dersom de ser ut til å være skadet.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Innehold i Tasmar**

- Virkestoff er tolkapon (200 mg i hver filmdrasjerte tablett)
- Hjelpesoffer er:  
Tablettkjerne: Kalsiumhydrogenfosfat, mikrokrystallinsk cellulose, povidon K30, natriumstivelsesglykolat, laktosemonohydrat, talkum, magnesiumstearat.  
Filmdrasjering: Hydroxypropylmetylcellulose, talkum, gult jernoksid (E 172), etylcellulose, titandioksid (E 171), triacetin, natriumlaurylsulfat.

#### **Hvordan Tasmar ser ut og innholdet i pakningen**

Tasmar er en mørk lysegul, oval filmdrasjert tablett. "TASMAR" og "200" er preget inn på den ene siden. Tasmar filmdrasjerte tabletter inneholder 200 mg tolkapon og finnes i blisters i pakninger med 30 eller 60 tabletter eller glassflasker med 100 tabletter.

Det er mulig at ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen:**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

#### **Tilvirker:**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Viatrix Médical  
Bis place de la Défense  
Tour Trinity  
92400 Courbevoie

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**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

Tél: +33 40 80 15 55

[Tel:+351](tel:+351214127200) 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 18711600

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>