

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tasmar 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg tolkapon filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

7,5 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Halvány, vagy világos sárga színű, hatszögletű, domború felületű filmtabletta, "TASMAR" és „100” bevéséssel az egyik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tasmar csak levodopa/benszerazid vagy levodopa/karbidopa kombinációban javallt levodopára reagáló idiopátiás Parkinson-betegségben szenvedő és motoros fluktuációkat mutató betegeknek, akik nem reagáltak más katekol-*O*-metiltranszferáz (COMT)-gátlókra, ill. ezeket nem tolerálták (lásd 5.1 pont). A potenciálisan halálos kimenetelű, akut májkárosodás lehetősége miatt, a Tasmar nem alkalmazható a levodopa/benszerazid, ill. levodopa/karbidopa kezelés elsővonalbeli kiegészítő kezelésekként (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Mivel a Tasmar csak kombinációban adható levodopa/benszeraziddal, vagy levodopa/karbidopával, ezeknek a levodopa készítmények az alkalmazási előírását is figyelembe kell venni a Tasmar-ral történő együttadáskor.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Gyermekepopuláció

A Tasmar nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. A Tasmar-nak nincs gyermekek és serdülők kezelésére vonatkozó javallata.

Idősek

Idős betegek esetében a Tasmar adagolását nem szükséges módosítani.

Májkárosodás (lásd 4.3 pont)

A Tasmar adása ellenjavallt májbetegség és emelkedett májenzimszint esetén.

Vesekárosodás (lásd 5.2 pont)

A Tasmar adagját nem kell változtatni enyhe, vagy közepes vesekárosodás esetén (a kreatinin clearance 30 ml/min, vagy nagyobb). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/min).

szenvedő beteget körültekintéssel kell kezelni. A tolkapon toleráhatóságára vonatkozóan nincsenek adatok ebben a betegcsoportban. (lásd 5.2 pont)

Az alkalmazás módja

A Tasmar alkalmazását csak olyan orvos írhatja fel és a kezelést csak olyan orvos felügyelheti, aki nagy tapasztalattal rendelkezik az előrehaladott Parkinson-betegség kezelésében.

A Tasmar-t naponta háromszor, szájon át kell bevenni. A Tasmar bevehető étkezéskor és étkezéstől függetlenül is (lásd 5.2 pont).

A Tasmar tablettát, mely a tolkapon keserű íze miatt filmbevonattal van ellátva, egészben kell lenyelni.

A Tasmar a levodopa/benserazid, vagy levodopa/karbidopa minden gyógyszerformájával kombinálható (lásd még 4.5 pont).

A napi első Tasmar adagot a levodopa készítmény napi első adagjával együtt, a következő adagokat pedig kb. 6 és 12 óra múlva kell bevenni.

A Tasmar bevehető étkezéskor és étkezéstől függetlenül is (lásd 5.2 pont).

A Tasmar szokásos adagja 100 mg naponta háromszor, minden esetben a levodopa/benserazid, vagy levodopa/karbidopa terápia kiegészítéseként. Csak kivételes esetben, ha további, fokozott klinikai hatás várható, szabad a májkárosodás növekvő rizikója mellett magasabb, 200 mg adagot adni, naponta háromszor (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ha a betegen nem jelentkezik nagyobb klinikai hatásfokozódás, három hetes, 200 mg-os kezelés után, a Tasmar kezelést (a dózistól függetlenül) abba kell hagyni. A naponta háromszor adott 200 mg maximális terápiás adagot nem szabad túllépni, mert nem bizonyított, hogy az ennél nagyobb adagok a hatást tovább fokozzák.

A Tasmar kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során egy évig 2 hetente, ez után hat hónapig 4 hetente, majd a továbbiakban 8 hetente ellenőrizni kell a májfunkciót. Ha az adagot naponta háromszor 200 mg-ra emelik, az emelés előtt a májenzimeket ellenőrizni kell, majd a kezelés során azt a fenti gyakorisággal kell ismételtelen meghatározni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A Tasmar kezelést be kell fejezni, ha az ALT (alanin-amino-tranzferáz) és/vagy AST (aszpartát-amino-tranzferáz) szint meghaladja a felső határértéket vagy a jelek és tünetek kezdődő májelégtelenségre utalnak (lásd 4.4 pont).

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés alatt

Minthogy a Tasmar csökkenti a levodopa lebomlását a szervezetben, a magasabb levodopa koncentrációk miatt mellékhatások léphetnek fel a Tasmar kezelés megkezdésekor. A klinikai vizsgálatokban a betegek több mint 70%-ánál csökkenteni kellett a levodopa napi adagját, ha napi levodopa adagjuk 600 mg-nál nagyobb volt, vagy ha a betegnek közepes, vagy súlyos dyskinesiaja volt a kezelés megkezdése előtt.

Azoknál a betegeknél, akiknél dóziscsökkentésre volt szükség, a napi levodopa adagot átlagosan 30%-kal kellett csökkenteni. A Tasmar kezelés megkezdésekor a betegeknél el kell mondani, hogy a túl magas levodopa adagok milyen tüneteket váltanak ki, és hogy ilyenkor mit kell tenni.

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés abbahagyásakor

Az alábbi javaslatok farmakológiai megfontolásokon alapulnak, erre vonatkozóan nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A levodopa adagot nem szabad csökkenteni, ha a Tasmar kezelést a túl magas levodopa dózisok mellékhatásai miatt hagyták abba. Ha viszont a Tasmar kezelést nem a túl magas levodopaszint miatt hagyták abba, lehet, hogy a levodopa adagot emelni kell a Tasmar terápia megkezdése előtti szintre, vagy még ennél is magasabbra, különösen, ha a levodopaszint jelentősen csökkent a Tasmar kezelés megkezdésekor. A betegnek minden esetben el kell mondani, hogy melyek az alacsony levodopaszint tünetei és hogy ilyenkor mi a teendő. A levodopa adagjának változtatására általában a Tasmar kezelés abbahagyása után 1 - 2 napon belül kerül sor.

4.3 Ellenjavallatok

- tolkaponnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- bizonyított májbetegség, vagy emelkedett májenzimszintek
- súlyos dyskinesia
- neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (NMS) és/vagy nem traumás eredetű rhabdomyolysis az anamnézisben, vagy hyperthermia
- phaeochromocytoma
- nem szelektív monoaminooxidáz (MAO) gátló kezelés

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Tasmar terápiát csak az előrehaladott Parkinson-betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el a megfelelő előny-kockázat arány mérlegelése után. A Tasmar nem írható fel addig, míg az esetleges kockázatokat részletesen meg nem beszélte az orvos a beteggel.

A Tasmar kezelést abba kell hagyni, ha a kezelés kezdetétől számított 3 héten belül - a dózistól függetlenül - nem mutatkozik jelentős klinikai haszon.

Májkárosodás

A ritkán előforduló, de potenciálisan halálos kimenetelű akut májkárosodás kialakulásának veszélye miatt a Tasmar csak olyan betegeknek adható, akik idiopátiás Parkinson-betegsége és motoros fluktuációja reagál levodopa kezelésre, és akik nem reagáltak a többi COMT gátlóra, vagy nem tolerálták azokat. A májenzimek rendszeres ellenőrzése sem jelzi előre megbízhatóan a fulmináns hepatitis kialakulásának lehetőségét. Általánosan elfogadott azonban az a nézet, hogy a gyógyszer által kiváltott májkárosodás korai felismerése, valamint a károsodást vélhetően okozó gyógyszer azonnali visszavonása, fokozza a gyógyulás valószínűségét. A májkárosodás leggyakrabban a Tasmar kezelés megkezdése után 1-6 hónapon belül lépett fel. Ezenkívül, ritkán, mintegy 18 hónapos kezelés után kialakuló késői megjelenésű hepatitis-eseteket is jelentettek.

Megjegyzendő, hogy nők esetében nagyobb valószínűséggel lép fel májkárosodás (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt: ha a májfunkciós teszteredmények kórosak, vagy májkárosodás egyéb jelei állnak fenn, a Tasmar nem írható fel. Ha Tasmar felírását tervezik, a beteggel ismertetni kell a májkárosodás jeleit valamint tüneteit és közölni kell vele, hogy ilyen esetben azonnal forduljon orvoshoz.

A kezelés folyamán: a májfunkciót a kezelés első évében 2 hetente, ezután hat hónapig 4 hetente, majd a továbbiakban 8 hetente ellenőrizni kell. Ha az adagot naponta háromszor 200 mg-ra emelik, a májenzimeket a dózis emelése előtt meg kell határozni, majd a fent említett gyakorisági sorrendben ismételni kell. A kezelést azonnal abba kell hagyni, ha az ALT- és/vagy az AST-szint meghaladja a normál tartomány felső határértékét, vagy ha májelégtelenség jelei vagy tünetei lépnek fel (tartósan fennálló hányinger, fáradtság, letargia, étvágytalanság, sárgaság, sötét vizelet, pruritus és a jobb felső kvadráns érzékenysége).

Ha a kezelést abbahagyják: azon betegek esetében, akiknél Tasmar kezelés során akut májelégtelenség lépett fel és a kezelést abbahagyták, a májkárosodás veszélye a Tasmar kezelés újrakezdése esetén fokozódhat. Tehát az ilyen betegek esetében általában nem szabad a Tasmar kezelést újra indítani.

Neuroleptikus Malignus Szindróma (NMS)

Parkinsonos betegekben az NMS tünetei általában akkor lépnek fel, amikor felfüggesztik, vagy abbahagyják a dopaminerg rendszert serkentő gyógyszerek adását. Ezért, ha tünetek lépnek fel a Tasmar kezelés abbahagyása után, az orvosnak meg kell fontolnia a beteg levodopa adagjának emelését (lásd 4.2 pont).

Elszórt esetekben a Tasmar kezelés NMS-re jellemző tüneteket váltott ki. A tünetek általában már a Tasmar kezelés során, vagy röviddel a Tasmar kezelés abbahagyása után jelentkeztek. Az NMS-re jellemzőek a motoros tünetek (rigiditás, myoclonus és tremor), a mentális állapot változása (agitáció,

zavartság, stupor és coma), hőemelkedés, autonóm diszfunkció (ingadozó vérnyomás, tachycardia) és emelkedett szérumban kreatin foszfokinázszint (CPK), mely lehetséges, hogy a myolysis következménye. Akkor is indokolt NMS-t diagnosztizálni, ha nem jelenik meg az összes tünet. Ha ez lesz a diagnózis, a Tasmar kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani.

A kezelés megkezdése előtt: az NMS veszélyének csökkentésére a súlyos dyskinesias betegeknek, vagy azoknak, akiknek a kórtörténetében NMS szerepel, beleértve a rhabdomyolysist, vagy hyperthermiát is, nem szabad Tasmar-t felírni (lásd 4.3 pont). Azokban a betegekben, akik különböző hatásmódú, központi idegrendszerre ható gyógyszeres kezelést kapnak (pl. antidepresszánsok, neuroleptikumok, anticholinerg szerek) nagyobb az NMS kifejlődésének veszélye.

Impulzus kontroll zavarok

A betegeknek rendszeresen monitorozni kell az impulzus kontroll zavarok tüneteinek kialakulását. A betegeknek és gondozóiknak tisztában kell lenniük azzal, hogy a levodopa mellett dopamin agonistákkal kezelt és/vagy egyéb dopaminerg kezelésben, amilyen a Tasmar is, részesülő betegeknek impulzus kontroll betegség tünetei jelentkezhetnek. Ilyenek a kóros szerencsejáték-szenvedély, fokozott libidó, hiperszexualitás, költsékezési és vásárlási kényszer, valamint falási és evési kényszer. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a kezelés felülvizsgálata javasolt.

Dyskinesia, hányinger és más levodopa mellékhatások

A betegekben a levodopa mellékhatásai fokozódhatnak. A levodopa adagjának csökkentésével (lásd 4.2 pont) gyakran mérsékelhetők a mellékhatások is.

Hasmenés:

A klinikai vizsgálatokban a betegek 16%-a ill. 18%-a hasmenést észlelt a naponta háromszor Tasmar 100 mg-ot ill. Tasmar 200 mg-ot kapó csoportokban, míg a placebo csoportban csak a betegek 8%-a észlelt hasmenést. A Tasmar által kiváltott hasmenés általában 2 - 4 hónappal a terápia megkezdése után jelentkezett. Hasmenés miatt a betegek 5%-a hagyta abba a kezelést a naponta háromszor 100 mg Tasmar-t kapó csoportban és a betegek 6%-a a naponta háromszor 200 mg Tasmar-t kapó csoportban, míg a placebo csoportban csak a betegek 1%-a hagyta abba a kezelést hasmenés miatt.

Benserazid kölcsönhatás:

A nagy dózisú benserazid és tolkapon közötti kölcsönhatás miatt (melynek eredményeként nő a benserazidszint), a gyógyszert felíró orvosnak figyelembe kell vennie a dóziszfüggő mellékhatásokat mindaddig, amíg több tapasztalatot nem szereznek (lásd 4.5 pont).

MAO gátlók

A Tasmar nem adható együtt nem-szelektív monoaminoxidáz (MAO) gátlókkal (pl. fenelzin és tranilcipromin). A MAO-A és MAO-B kombináció hatása egyenértékű a nem-szelektív MAO gátlással, ezért a kettő együtt nem adható egyidejűleg Tasmar-ral és levodopa készítményekkel (lásd 4.5 pontot is). A szelektív MAO-B gátlók nem adhatók az ajánlottól nagyobb adagokban (pl. szelegilin 10 mg/nap), ha Tasmar-ral adják együtt.

Warfarin

Mindhogy kevés klinikai adat áll rendelkezésre a warfarin és a tolkapon kombinált adásával kapcsolatosan, a koagulációs paramétereket ellenőrizni kell, ha ezeket a szereket együtt adják.

Különleges populációk: a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket (a kreatinin clearance ≤ 30 ml/min) óvatosan kell kezelni. Ezen populáció tolkapon toleranciájáról nincsenek adatok (lásd 5.2 pont).

A Tasmar laktózt és nátriumot tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz hiányban, vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Tasmar, mint COMT gátló, növeli az együtt adott levodopa biohasznosulását. Az ennek következtében fellépő fokozott dopaminerg stimuláció olyan dopaminerg mellékhatások megjelenéséhez vezethet, melyek COMT gátlókkal történt kezelés után jelentkeztek. A leggyakoribb ilyen mellékhatások a következők: fokozott dyskinesia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, syncope, orthostaticus panaszok, székrekedés, alvászavarok, álmoság, hallucinációk.

A levodopa álmoságot és hirtelen elalvási epizódokat válthat ki. A napi tevékenység során - egyes esetekben minden előzetes figyelmeztető jel nélkül – fellépő hirtelen elalvási epizódok nagyon ritkán fordultak elő. A beteget ennek lehetőségéről informálni kell és figyelmeztetni kell, hogy óvatosan járjon el, ha levodopa kezelés alatt autót kell vezetnie, vagy gépen kell dolgoznia. Azok a betegek, akik álmoságot észleltek és/vagy hirtelen elalvási epizódjuk volt, ne vezessenek és ne dolgozzanak gépen (lásd 4.7 pont). Ilyen esetben a levodopa adag csökkentése, vagy a terápia abbahagyása megfontolandó.

A katekol-O-metiltranszferáz (COMT) által metabolizált katecholok és egyéb gyógyszerek

A tolkapon befolyásolhatja a COMT által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját. A COMT szubsztrát karbidopa farmakokinetikáját azonban nem befolyásolta. A benszeraziddal észleltek kölcsönhatást, emiatt a benszerazid és aktív metabolitjának szintje emelkedhet. A hatás nagysága a benszerazid adagjától függ. A tolkapon és 25 mg benszerazid/levodopa együttládása után mért benszerazid plazmakoncentrációk még azon határértékek között maradtak, mint amelyeket csak levodopa/benszerazid adása után mértek. A tolkapon és 50 mg benszerazid/levodopa együttládása után azonban, a benszerazid plazmakoncentrációk nagyobbak lehetnek, mint önmagában levodopa/benszerazid után mérve. A tolkapon hatását a COMT által metabolizált egyéb gyógyszerek (α -metildopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin és izoprenalin) farmakokinetikájára nem vizsgálták. A gyógyszert felíró orvosnak figyelembe kell vennie azokat a mellékhatásokat, melyeket a fenti gyógyszerek valóban fokozott plazmaszintje okoz, ha Tasmar-ral kombinálva adják őket.

A tolkapon hatása más gyógyszerek metabolizmusára

A tolkapon citokróm *CYP 2C9* iránti *in vitro* affinitása miatt kölcsönhatásba léphet olyan gyógyszerekkel, melyek lebontása ezen a metabolikus úton történik, ilyenek pl. a tolbutamid és a warfarin. Egy kölcsönhatás vizsgálatban a tolkapon nem változtatta meg a tolbutamid farmakokinetikáját. Ezért olyan klinikailag jelentős kölcsönhatás, melyben a citokróm *CYP 2C9* játszik szerepet, nem valószínű.

Mivel nincs elegendő adat a warfarin és a tolkapon kombinációval kapcsolatosan, a két szer együttládása esetén a koagulációs paramétereket figyelemmel kell kísérni.

Gyógyszerek, melyek emelik a katecholaminok szintjét

Mivel a tolkapon befolyásolja a katecholaminok metabolizmusát, elvileg lehetséges kölcsönhatás olyan más szerekkel, melyek befolyásolják a katecholaminszinteteket.

A vérnyomás, a pulzusszám, és a dezipramin plazmakoncentrációja nem változott szignifikánsan, ha a Tasmar-t levodopával/karbidopával és dezipraminnal adták együtt. Összességében, a mellékhatások gyakorisága enyhén nőtt, ezek a mellékhatások azonban előre jelezhetők voltak, ismelve külön-külön a három szer mellékhatásait. Ezért óvatosan kell eljárni, ha erős noradrenalin uptake inhibitorokat, pl. dezipramint, maprotilint vagy venlafaxint adnak Tasmar és levodopa készítmények kombinációjával kezelt Parkinson-betegségben szenvedőknek.

Klinikai vizsgálatokban a Tasmar/levodopa készítményeket kapó betegeknél hasonló mellékhatás profilt közöltek, függetlenül attól, hogy egyidejűleg kezelték-e őket szelegilinnel (MAO-B gátló) vagy sem.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a tolkapon tekintetében, ezért a Tasmar csak akkor adható terhes nőnek, ha a várható előny nagyobb, mint a magzatra vonatkozó esetleges kockázat.

Szoptatás

Állatkísérletekben a tolkapon bejutott az anyatejbe.

A tolkapon biztonságossága csecsemőkön nem ismert, ezért a Tasmar kezelés alatt a nők ne szoptassanak.

Termékenység

Patkányon és nyúlra a tolkapon adása után embriofoetális toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A klinikai vizsgálatok szerint a Tasmar nem befolyásolja károsan ezeket a képességeket. Azt azonban a beteg tudomására kell hozni, hogy Parkinson-betegségének tüneteitől függően változhatnak a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei.

A Tasmar, mint COMT gátló, növeli az együtt adott levodopa biohasznosulását. Az ennek következtében fellépő fokozott dopaminerg stimuláció olyan dopaminerg mellékhatások megjelenéséhez vezethet, melyek COMT gátlókkal történt kezelés után jelentkeztek. Azokat a betegeket, akik levodopa kezelést kapnak és álmoságot és/vagy hirtelen elalvási epizódokat észlelnek, figyelmeztetni kell, hogy mindaddig ne vezessenek és ne végezzenek olyan munkát, mely éberséget és figyelmet igényel (pl. gépek működtetése), amíg ezek a visszatérő epizódok és az álmoság meg nem szűnnek, mert önmaguknak és másoknak súlyos sérüléseket, sőt halált okozhatnak (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Tasmar alkalmazásakor leggyakrabban előforduló mellékhatások, melyek a placebohoz viszonyítva nagyobb gyakorisággal fordultak elő, az alábbi táblázatban vannak felsorolva. Ismeretes, hogy a Tasmar mint COMT gátló fokozza az együtt adott levodopa biohasznosulását. A dopaminerg stimuláció következményes növekedése olyan dopaminerg mellékhatások kialakulásához vezethet, melyek a COMT gátlókkal történt kezelés után figyelhetők meg. Ezek közül a leggyakoribbak a dyskinesia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, syncope, orthostaticus panaszok, székrekedés, alvászavarok, aluszékonyság és hallucináció voltak.

Az egyetlen mellékhatás, mely általában a Tasmar kezelés abbahagyásához vezetett, a hasmenés volt (lásd - 4.4 pont).

Nagyon gyakori:	($\geq 1/10$)
Gyakori:	($\geq 1/100, < 1/10$)
Nem gyakori:	($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
Ritka:	($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
Nagyon ritka:	($< 1/10\ 000$)
Nem ismert	(a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A parallel, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatokban a Parkinson-betegségben szenvedők körében szerzett tapasztalatokat a következő táblázat mutatja, felsorolva azokat a mellékhatásokat, melyek a Tasmar adagolással összefüggésben lehetnek.

III. fázisú placebo-kontrollos vizsgálatokban a Tasmar-ral esetleg összefüggő mellékhatások incidenciájának (nyers adatok) összefoglalása:

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos események
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Felső légúti fertőzés
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Alvászavar
		Fokozott álmodás
		Aluszékonyság
		Zavartság
		Hallucináció
	Ritka	Impulzus kontroll betegségek* (fokozott libidó, hiperszexualitás, kóros játékszenvedély, költekezési és vásárlási kényszer, falási és evési kényszer (lásd 4.4 pont))
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dyskinesis
		Dystonia
		Fejfájás
		Szédülés
		Aluszékonyság
		Orthostaticus panaszok
	Ritka	Neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (lásd 4.4 pont)
	Gyakori	Hypokinesis
		Ájulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Émelygés
		Hasmenés
	Gyakori	Hányás
		Székrekedés
		Xerostomia
		Hasi fájdalom
		Dyspepsia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anorexia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Fokozott izzadás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	A vizelet elszíneződése
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	Gyakori	Mellkasi fájdalom
		Influenzaszerű megbetegedés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Ritka	Hepatocelluláris károsodás ritka esetben fatális kimenetű* (lásd 4.4 pont)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem ismert	Alanin-aminotranszferáz (ALT) szint emelkedése

**Azok a mellékhatások, amelyek gyakorisága nem klinikai vizsgálatokból származik (pl. azok a mellékhatások, amelyek a klinikai vizsgálatok során nem fordultak elő, csupán a forgalomba hozatal után jelentették), * -gal jelöltek, és gyakoriságuk az EU irányelvek szerint került becslésre.*

Alanin aminotranszferáz (ALT) szint emelkedés

Az alanin aminotranszferáz (ALT) normál tartományának felső határértékének (ULN) több mint háromszorosára történő megemelkedése a betegek 1%-ában fordult elő a naponta háromszor 100 mg Tasmar-t kapó csoportban, és a betegek 3%-ában a naponta háromszor 200 mg-ot kapó csoportban. Nőbetegeken ez az emelkedés kb. kétszer gyakoribb volt. Az emelkedés általában a kezelés megkezdése után 6 - 12 héten belül jelentkezett és nem járt együtt semmiféle klinikai tünettel. Körülbelül az esetek felében, a transzaminázszintek spontán visszatértek az alapértékre a Tasmar kezelés folytatása során. A többi beteg esetében a kezelés abbahagyásakor a transzaminázszintek visszatértek a kezelés előtti értékre.

Hepatocelluláris károsodás

A piacra kerülés után ritka esetben súlyos hepatocelluláris károsodás és ennek következtében bekövetkezett haláleset is előfordult (lásd 4.4 pont).

Neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes

Egyedi esetekben neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (lásd 4.4 pont) fordult elő a Tasmar adagjának csökkentésekor, a kezelés abbahagyásakor, vagy a Tasmar kezelés megkezdése után, ha ezzel egyidejűleg szignifikánsan csökkentették az együtt adott dopaminerg szerek számát. Ezen kívül rhabdomyolysis, az NMS következményeként, vagy súlyos dyskinesia lépett fel néhány esetben.

Vizelet elszíneződés

A tolkapon és metabolitjainak színe sárga, ezért felerősíthetik a beteg vizeletének sárga színét, mely hatás teljesen ártalmatlan.

Impulzus kontroll zavarok

Kóros szerencsejáték-szenvedély, fokozott libidó, hiperszexualitás, költekezési és vásárlási kényszer, valamint falási és evési kényszer jelentkezhet a levodopa mellett dopamin agonistákkal kezelt és/vagy egyéb dopaminerg kezelésben, amilyen a Tasmar is, részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Elszört esetekben közöltek véletlen, vagy szándékos tolkapon tabletta túlادagolást. Ezeknek az eseteknek a klinikai körülményei annyira különbözők voltak, hogy általános következtetést nem lehet levonni.

Embernek adott legmagasabb adag naponta háromszor 800 mg volt, levodopával vagy anélkül, egészséges, idős önkénteseken végzett egyhetes vizsgálatban. A plazma tolkapon csúcskoncentráció ennél a dózishoz átlagosan 30 µg/ml volt (összehasonlítva a naponta háromszor 100 mg és 200 mg tolkapon adásával, ahol 3 és 6 µg/ml volt). Émelygés, hányás és szédülés fordult elő, különösen akkor, ha levodopával kombináltan adták.

A túlادagolás terápiája

Kórházi kezelés javasolt. Általános támogató terápia alkalmazandó. A vegyület fizikokémiai tulajdonságai alapján hemodialízis alkalmazásának nincs előnyös hatása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anti-Parkinson szerek, egyéb dopaminerg szerek, ATC kód: N04BX01

Hatásmechanizmus

A tolkapon egy orálisan aktív, szelektív és reverzibilis katechol-*O*-metiltranszferáz (COMT) gátló. Levodopával és egy aromás aminosav dekarboxiláz gátlóval együttadva, a levodopa plazmaszintje stabilabb lesz, mivel csökken a levodopa metabolikus átalakulása 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalaninná (3-OMD).

Magas 3-OMD szint esetén a Parkinson-betegségben szenvedő beteg rosszul reagál a levodopára. A tolkapon kifejezetten csökkenti a 3-OMD kialakulását.

Farmakodinámiás hatások

Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban a tolkapon reverzibilisen gátolta a humán erythrocyta COMT aktivitását orális adás után. A gátlás szorosan összefügg a tolkapon plazmakoncentrációjával. Az erythrocyta COMT aktivitásának maximális gátlása 200 mg tolkaponnal átlagosan nagyobb, mint 80%. Naponta háromszor 200 mg Tasmar adagolása során az erythrocyta COMT gátlás legalacsonyabb értéke 30 - 45%, tolerancia azonban nem fejlődik ki.

Az erythrocyta COMT aktivitása tolkapon abbahagyása után átmenetileg a kezelés előtti szintre emelkedett. Egy parkinsonos betegeken végzett vizsgálat azonban igazolta, hogy a kezelés abbahagyása után a levodopa farmakodinamikája nem változott szignifikánsan és nem változott a beteg levodopára adott válasza sem a kezelés előtti szintekhez hasonlítva.

Ha a Tasmar-t levodopával adják együtt a levodopa relatív biohasznosíthatósága (AUC) kb. a kétszeresére emelkedik. Ez az L-dopa clearance csökkenésének köszönhető, aminek következtében megnyúlik a levodopa terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$). Általában, az átlagos plazma csúskoncentráció (C_{max}) és ennek megjelenési ideje (t_{max}) nem változott. A hatás az első beadás után megjelenik. Egészséges önkénteseken és parkinsonos betegeken végzett vizsgálatok igazolták, hogy a maximális hatás 100 - 200 mg tolkapon adása után alakul ki. A 3-O-metil-DOPA (3-OMD) plazmaszintek kifejezetten és dóziszfüggően csökkentek tolkapon hatására, ha levodopa/AADC-I-vel (aromás aminosav dekarboxiláz gátló) (benszerazid, vagy karbidopa) adták együtt.

A tolkapon hatása a levodopa farmakokinetikájára hasonló a különböző levodopa/benszerazid és levodopa/karbidopa gyógyszerformák alkalmazása esetén; ez független a levodopa adagjától, a levodopa/AADC-I (benszerazid vagy karbidopa) arányától és attól, hogy elhúzódozó felszívódású gyógyszerformát alkalmaznak-e.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kettős-vak, placebo-kontrollos, klinikai vizsgálatokban a Tasmar kezelés hatására szignifikánsan, kb. 20 - 30%-kal csökkent az OFF idő és hasonlóan nőtt az ON idő, amit a tünetek enyhülése kísért fluktuáló betegeken. A vizsgálok globális hatásosság értékelése, szintén szignifikáns javulást mutatott.

Egy kettős-vak vizsgálatban összehasonlították a Tasmar-t entakaponnal olyan parkinsonos betegeken, akiknek legalább három órás OFF periódusuk volt naponta, miközben optimalizált levodopa terápiát kaptak. Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél egyórás vagy hosszabb ON periódus növekedés jött létre (lásd 1. táblázat).

1. táblázat A kettős-vak vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontja

	Entakapon n=75	Tolkapon n=75	p-érték	95% CI
Elsődleges végpont				
≥1 órás ON idő növekedés száma (aránya)	32 (43%)	40 (53%)	p = 0,191	-5,2; 26,6

	Entakapon n=75	Tolkapon n=75	p-érték	95% CI
Másodlagos végpont				
Közepes vagy jelentős javulás száma (aránya)	19 (25%)	29 (39%)	p =0,080	-1,4; 28,1
Primer és szekunder eredményjavulás száma (aránya)	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

NA: nem értelmezhető

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A terápiás tartományban a tolkapon farmakokinetikája lineáris és nem függ a levodopa/AADC-I (benszerazid vagy karbidopa) együttadásától.

Felszívódás

A tolkapon gyorsan felszívódik, a $t_{\max}$ kb. 2 óra. Az abszolút biohasznosulás orális adás után kb. 65%. A tolkapon nem kumulálódik naponta háromszor 100 mg-ot, vagy 200 mg-ot adva. Ezekkel az adagokkal a $C_{\max}$ kb. 3 ill. 6 $\mu\text{g/ml}$, az adagok előbbi sorrendjét figyelembe véve. A táplálék késlelteti és csökkenti a tolkapon felszívódását, de egy étkezéskor bevett tolkapon adag relatív biohasznosíthatósága még mindig 80% - 90% marad.

Eloszlás

A tolkapon eloszlási térfogata (V_{ss}) kicsi (9 liter). A tolkapon nem nagyon oszlik szét a szövetekben, mert erősen kötődik a plazmafehérjékhez (>99,9%). *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a tolkapon főleg szérum albuminhoz kötődik.

Biotranszformáció / Elimináció

A tolkapon csaknem teljes egészében metabolizálódik kiürülés előtt, csak egy nagyon kis mennyiség (a dózis 0,5%-a) ürül változatlanul a vizelettel. A tolkapon főleg inaktív glükuroniddá metabolizálódik. Ezen kívül a COMT metilálja 3-O-metil-tolkaponná majd a citokróm P450 3A4 és P450 2A6 primer alkohollá bontja (a metil csoport hidroxilálódik), ezután karboxilsavvá oxidálódik. Egy vélelmezett aminná történő redukció majd ezt követően N-acetiláció történik, azonban ez a folyamat nagyon kismértékű. Orális adás után a gyógyszerből származó anyagok 60%-a a vizelettel, 40%-a a széklettel ürül.

A tolkapon extrakciója kismértékű (extrakció arány =0,15), szisztémás clearance-e közepes, kb. 7 l/h. A tolkapon $t_{1/2}$ kb. 2 óra.

Májkárosodás

Míthogy forgalomba kerülése után kiderült, hogy a tolkapon májkárosodást okozhat, a Tasmar nem adható májbetegeknek és olyan betegeknek, akiknek a májenzim értékei magasak. Egy májkárosodásban szenvedő betegeken végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a mérsékelt, nem cirrhotikus májbetegség nem befolyásolja a tolkapon farmakokinetikáját. Ezzel ellentétben, mérsékelt cirrhotikus májbetegségben szenvedő betegeken a szabad tolkapon clearance-e kb. 50%-kal csökkent. Ez a csökkenés a nem kötött hatóanyag átlagos koncentrációját kétszeresére emelheti.

Vesekárosodás

A tolkapon farmakokinetikáját vesekárosodott betegek körében nem vizsgálták. Klinikai vizsgálatok folyamán a vesefunkció és a tolkapon farmakokinetikája közötti összefüggést populáció farmakokinetikával vizsgálták. A több mint 400 betegről kapott eredmények igazolták, hogy a tolkapon farmakokinetikáját – a kreatinin clearance értékek széles tartományában (30 - 130 ml/min) - a veseműködés nem befolyásolja. Ezt a tényt az magyarázhatja, hogy csak elhanyagolható mennyiségű változatlan tolkapon ürül a vizelettel, a fő metabolit, a tolkapon-glükuronid pedig mind a vizelettel, mind az epével (széklet) ürül.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, carcinogenitási, reprodukciós toxicitási – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Karcinogenezis, mutagenesis

Egy 24 hetes, patkányokon végzett carcinogenitási vizsgálatban a közepes, ill. nagy dózist kapó csoportban renális epithelialis tumorok (adenomák vagy karcinómák) fordultak elő az állatok 3 ill. 5%-ában. Vesetoxicitást azonban nem figyeltek meg a kis-adagot kapó csoportban. Uterin adenokarcinóma nagyobb előfordulási gyakoriságú volt a nagy dózissal végzett patkány carcinogenitási vizsgálatban. Nem figyeltek meg hasonló vesekárosító hatást az egereken és kutyákon végzett carcinogenitási vizsgálatokban.

Mutagenesis

A tolkapon nem bizonyult genotoxikusnak egy teljes mutagenitási teszt sorozatban vizsgálva.

Reprodukciós toxicitás

A tolkapon, önmagában adva nem volt teratogén és nem volt hatása a fertilitásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes)

Mikrokristályos cellulóz

Povidon K30

Karboximetil-keményítő-nátrium

Laktóz-monohidrát

Talkum

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz

Talkum

Sárga vas-oxid (E172)

Etilcellulóz

Titán-dioxid (E171)

Triacetin

Nátrium-lauril-szulfát

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVDC buborékfólia (30 vagy 60 filmtabletta)

Barna színű üveg, nedvességmegkötő nélkül (30, 60, 100 vagy 200 filmtabletta)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2004. augusztus 31.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2014. július 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tasmar 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg tolkapon filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

15 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Narancssárga, vagy sárgásbarna színű, hatszögletű, domború felületű filmtabletta, "TASMAR" és „200” bevéséssel az egyik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tasmar csak levodopa/benszerazid vagy levodopa/karbidopa kombinációban javallt levodopára reagáló idiopátiás Parkinson-betegségben szenvedő és motoros fluktuációkat mutató betegeknek, akik nem reagáltak más katekol-*O*-metiltranszferáz COMT-gátlókra, ill. ezeket nem tolerálták (lásd 5.1 pont). A potenciálisan halálos kimenetelű, akut májkárosodás lehetősége miatt, a Tasmar nem alkalmazható a levodopa/benszerazid, ill. levodopa/karbidopa kezelés elsővonalbeli kiegészítő kezeléseként (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Mivel a Tasmar csak kombinációban adható levodopa/benszeraziddal, vagy levodopa/karbidopával, ezeknek a levodopa készítmények az alkalmazási előírását is figyelembe kell venni a Tasmar-ral történő együttadáskor.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Gyermekepopuláció

A Tasmar nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. A Tasmar-nak nincs gyermekek és serdülők kezelésére vonatkozó javallata.

Idősek

Idős betegek esetében a Tasmar adagolását nem szükséges módosítani.

Májkárosodás (lásd 4.3 pont)

A Tasmar adása ellenjavallt májbetegség és emelkedett májenzimszint esetén.

Vesekárosodás (lásd 5.2 pont)

A Tasmar adagját nem kell változtatni enyhe, vagy közepes vesekárosodás esetén (a kreatinin clearance 30 ml/min, vagy nagyobb). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/min). szenvedő beteget körültekintéssel kell kezelni. A tolkapon toleráhatóságára vonatkozóan nincsenek adatok ebben a betegcsoportban. (lásd 5.2 pont)

Az alkalmazás módja

A Tasmar alkalmazását csak olyan orvos írhatja fel és a kezelést csak olyan orvos felügyelheti, aki nagy tapasztalattal rendelkezik az előrehaladott Parkinson-betegség kezelésében.

A Tasmar-t naponta háromszor, szájon át kell bevenni.

A Tasmar bevehető étkezéskor és étkezéstől függetlenül is (lásd 5.2 pont).

A Tasmar tablettát, mely a tolkapon keserű íze miatt filmbevonattal van ellátva, egészben kell lenyelni.

A Tasmar a levodopa/benszerazid, vagy levodopa/karbidopa minden gyógyszerformájával kombinálható (lásd még 4.5 pont).

A napi első Tasmar adagot a levodopa készítmény napi első adagjával együtt, a következő adagokat pedig kb. 6 és 12 óra múlva kell bevenni.

A Tasmar bevehető étkezéskor és étkezéstől függetlenül is (lásd 5.2 pont).

A Tasmar szokásos adagja 100 mg naponta háromszor, minden esetben a levodopa/benszerazid, vagy levodopa/karbidopa terápia kiegészítéseként. Csak kivételes esetben, ha további, fokozott klinikai hatás várható, szabad a májkárosodás növekvő rizikója mellett magasabb, 200 mg adagot adni, naponta háromszor (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ha a betegen nem jelentkezik nagyobb klinikai hatásfokozódás, három hetes, 200 mg-os kezelés után, a Tasmar kezelést (a dózistól függetlenül) abba kell hagyni.

A naponta háromszor adott 200 mg maximális terápiás adagot nem szabad túllépni, mert nem bizonyított, hogy az ennél nagyobb adagok a hatást tovább fokozzák.

A Tasmar kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során egy évig 2 hetente, ez után hat hónapig 4 hetente, majd a továbbiakban 8 hetente ellenőrizni kell a májfunkciót. Ha az adagot naponta háromszor 200 mg-ra emelik, az emelés előtt a májenzimeket ellenőrizni kell, majd a kezelés során azt a fenti gyakorisággal kell ismételtlen meghatározni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A Tasmar kezelést be kell fejezni, ha az ALT (alanin-amino-tranzferáz) és/vagy AST (aszpartát-amino-tranzferáz) szint meghaladja a felső határértéket vagy a jelek és tünetek kezdődő májelégtelenségre utalnak (lásd 4.4 pont).

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés alatt

Minthogy a Tasmar csökkenti a levodopa lebomlását a szervezetben, a magasabb levodopa koncentrációk miatt mellékhatások léphetnek fel a Tasmar kezelés megkezdésekor. A klinikai vizsgálatokban a betegek több mint 70%-ánál csökkenteni kellett a levodopa napi adagját, ha napi levodopa adagjuk 600 mg-nál nagyobb volt, vagy ha a betegnek közepes, vagy súlyos dyskinesiaja volt a kezelés megkezdése előtt.

Azoknál a betegeknél, akiknél dóziscsökkentésre volt szükség, a napi levodopa adagot átlagosan 30%-kal kellett csökkenteni. A Tasmar kezelés megkezdésekor a betegeknél el kell mondani, hogy a túl magas levodopa adagok milyen tüneteket váltanak ki, és hogy ilyenkor mit kell tenni.

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés abbahagyásakor

Az alábbi javaslatok farmakológiai megfontolásokon alapulnak, erre vonatkozóan nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A levodopa adagot nem szabad csökkenteni, ha a Tasmar kezelést a túl magas levodopa dózisok mellékhatásai miatt hagyták abba. Ha viszont a Tasmar kezelést nem a túl magas levodopaszint miatt hagyták abba, lehet, hogy a levodopa adagot emelni kell a Tasmar terápia megkezdése előtti szintre, vagy még ennél is magasabbra, különösen, ha a levodopaszint jelentősen csökkent a Tasmar kezelés megkezdésekor. A betegnek minden esetben el kell mondani, hogy melyek az alacsony levodopaszint tünetei és hogy ilyenkor mi a teendő. A levodopa adagjának változtatására általában a Tasmar kezelés abbahagyása után 1 - 2 napon belül kerül sor.

4.3 Ellenjavallatok

- tolkaponnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,
- bizonyított májbetegség, vagy emelkedett májenzimszintek,
- súlyos dyskinesia,
- neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (NMS) és/vagy nem traumás eredetű rhabdomyolysis az anamnézisben, vagy hyperthermia,
- phaeochromocytoma,
- nem szelektív monoaminooxidáz (MAO) gátló kezelés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Tasmar terápiát csak az előrehaladott Parkinson-betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el a megfelelő előny-kockázat arány mérlegelése után. A Tasmar nem írható fel addig, míg az esetleges kockázatokat részletesen meg nem beszélte az orvos a beteggel.

A Tasmar kezelést abba kell hagyni, ha a kezelés kezdetétől számított 3 héten belül - a dózistól függetlenül - nem mutatkozik jelentős klinikai haszon.

Májkárosodás

A ritkán előforduló, de potenciálisan halálos kimenetelű akut májkárosodás kialakulásának veszélye miatt a Tasmar csak olyan betegeknek adható, akik idiopátiás Parkinson-betegsége és motoros fluktuációja reagál levodopa kezelésre, és akik nem reagáltak a többi COMT gátlóra, vagy nem tolerálták azokat. A májenzimek rendszeres ellenőrzése sem jelzi előre megbízhatóan a fulmináns hepatitis kialakulásának lehetőségét. Általánosan elfogadott azonban az a nézet, hogy a gyógyszer által kiváltott májkárosodás korai felismerése, valamint a károsodást vélhetően okozó gyógyszer azonnali visszavonása, fokozza a gyógyulás valószínűségét. A májkárosodás leggyakrabban a Tasmar kezelés megkezdése után 1-6 hónapon belül lépett fel. Ezenkívül, ritkán, 18 hónapos kezelés után kialakuló késői hepatitis-eseteket is jelentettek.

Megjegyzendő, hogy nők esetében nagyobb valószínűséggel lép fel májkárosodás (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt: ha a májfunkciós teszteredmények kórosak, vagy májkárosodás egyéb jelei állnak fenn, a Tasmar nem írható fel. Ha Tasmar felírását tervezik, a beteggel ismertetni kell a májkárosodás jeleit valamint tüneteit és közölni kell vele, hogy ilyen esetben azonnal forduljon orvoshoz.

A kezelés folyamán: a májfunkciót a kezelés első évében 2 hetente, ezután hat hónapig 4 hetente, majd a továbbiakban 8 hetente ellenőrizni kell. Ha az adagot naponta háromszor 200 mg-ra emelik, a májenzimeket a dózis emelése előtt meg kell határozni, majd a fent említett gyakorisági sorrendben ismételni kell. A kezelést azonnal abba kell hagyni, ha az ALT- és/vagy az AST-szint meghaladja a normál tartomány felső határértékét, vagy ha májelégtelenség jelei vagy tünetei lépnek fel (tartósan fennálló hányinger, fáradtság, letargia, étvágytalanság, sárgaság, sötét vizelet, pruritus és a jobb felső kvadráns érzékenysége).

Ha a kezelést abbahagyják: azon betegek esetében, akiknél Tasmar kezelés során akut májelégtelenség lépett fel és a kezelést abbahagyták, a májkárosodás veszélye a Tasmar kezelés újrakezdése esetén fokozódhat. Tehát az ilyen betegek esetében általában nem szabad a Tasmar kezelést újra indítani.

Neuroleptikus Malignus Szindróma (NMS)

Parkinsonos betegekben az NMS tünetei általában akkor lépnek fel, amikor felfüggesztik, vagy abbahagyják a dopaminerg rendszert serkentő gyógyszerek adását. Ezért, ha tünetek lépnek fel a Tasmar kezelés abbahagyása után, az orvosnak meg kell fontolnia a beteg levodopa adagjának emelését (lásd 4.2 pont).

Elszórt esetekben a Tasmar kezelés NMS-re jellemző tüneteket váltott ki. A tünetek általában már a Tasmar kezelés során, vagy röviddel a Tasmar kezelés abbahagyása után jelentkeztek. Az NMS-re jellemzőek a motoros tünetek (rigiditás, myoclonus és tremor), a mentális állapot változása (agitáció,

zavartság, stupor és coma), hőemelkedés, autonóm diszfunkció (ingadozó vérnyomás, tachycardia) és emelkedett szérumban kreatin foszfokinázszint (CPK), mely lehetséges, hogy a myolysis következménye. Akkor is indokolt NMS-t diagnosztizálni, ha nem jelenik meg az összes tünet. Ha ez lesz a diagnózis, a Tasmar kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani.

A kezelés megkezdése előtt: az NMS veszélyének csökkentésére a súlyos dyskinesias betegeknek, vagy azoknak, akiknek a kórtörténetében NMS szerepel, beleértve a rhabdomyolysist, vagy hyperthermiát is, nem szabad Tasmar-t felírni (lásd 4.3 pont). Azokban a betegekben, akik különböző hatásmódú, központi idegrendszerre ható gyógyszeres kezelést kapnak (pl. antidepresszánsok, neuroleptikumok, anticholinerg szerek) nagyobb az NMS kifejlődésének veszélye.

Impulzus kontroll zavarok

A betegeknek rendszeresen monitorozni kell az impulzus kontroll zavarok tüneteinek kialakulását. A betegeknek és gondozóiknak tisztában kell lenniük azzal, hogy a levodopa mellett dopamin agonistákkal kezelt és/vagy egyéb dopaminerg kezelésben, amilyen a Tasmar is, részesülő betegeknek impulzus kontroll betegség tünete jelentkezhetnek. Ilyenek a kóros szerencsejáték-szenvedély, fokozott libidó, hiperszexualitás, költekezési és vásárlási kényszer, valamint falási és evési kényszer. Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, a kezelés felülvizsgálata javasolt.

Dyskinesia, hányinger és más levodopa mellékhatások

A betegekben a levodopa mellékhatásai fokozódhatnak. A levodopa adagjának csökkentésével (lásd 4.2 pont) gyakran mérsékelhetők a mellékhatások is.

Hasmenés

A klinikai vizsgálatokban a betegek 16%-a ill. 18%-a hasmenést észlelt a naponta háromszor Tasmar 100 mg-ot ill. Tasmar 200 mg-ot kapó csoportokban, míg a placebo csoportban csak a betegek 8%-a észlelt hasmenést. A Tasmar által kiváltott hasmenés általában 2 - 4 hónappal a terápia megkezdése után jelentkezett. Hasmenés miatt a betegek 5%-a hagyta abba a kezelést a naponta háromszor 100 mg Tasmar-t kapó csoportban és a betegek 6%-a a naponta háromszor 200 mg Tasmar-t kapó csoportban, míg a placebo csoportban csak a betegek 1%-a hagyta abba a kezelést hasmenés miatt.

Benszerazid kölcsönhatás

A nagy dózisú benszerazid és tolkapon közötti kölcsönhatás miatt (melynek eredményeként nő a benszerazidszint), a gyógyszert felíró orvosnak figyelembe kell vennie a dóziszfüggő mellékhatásokat mindaddig, amíg több tapasztalatot nem szereznek (lásd 4.5 pont).

MAO gátlók

A Tasmar nem adható együtt nem-szelektív monoaminoxidáz (MAO) gátlókkal (pl. fenelzin és tranilcipromin). A MAO-A és MAO-B kombináció hatása egyenértékű a nem-szelektív MAO gátlással, ezért a kettő együtt nem adható egyidejűleg Tasmar-ral és levodopa készítményekkel (lásd 4.5 pontot is). A szelektív MAO-B gátlók nem adhatók az ajánlottól nagyobb adagokban (pl. szelegilin 10 mg/nap), ha Tasmar-ral adják együtt.

Warfarin

Mindhogy kevés klinikai adat áll rendelkezésre a warfarin és a tolkapon kombinált adásával kapcsolatosan, a koagulációs paramétereket ellenőrizni kell, ha ezeket a szereket együtt adják.

Különleges populációk

A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket (a kreatinin clearance ≤ 30 ml/min) óvatosan kell kezelni. Ezen populáció tolkapon toleranciájáról nincsenek adatok (lásd 5.2 pont).

A Tasmar laktózt és nátriumot tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz hiányban, vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető, A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Tasmar, mint COMT gátló, növeli az együtt adott levodopa biohasznosulását. Az ennek következtében fellépő fokozott dopaminerg stimuláció olyan dopaminerg mellékhatások megjelenéséhez vezethet, melyek COMT gátlókkal történt kezelés után jelentkeztek. A leggyakoribb ilyen mellékhatások a következők: fokozott dyskinesia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, syncope, orthostaticus panaszok, székrekedés, alvászavarok, álmoság, hallucinációk.

A levodopa álmoságot és hirtelen elalvási epizódokat válthat ki. A napi tevékenység során - egyes esetekben minden előzetes figyelmeztető jel nélkül – fellépő hirtelen elalvási epizódok nagyon ritkán fordultak elő. A beteget ennek lehetőségéről informálni kell és figyelmeztetni kell, hogy óvatosan járjon el, ha levodopa kezelés alatt autót kell vezetnie, vagy gépen kell dolgoznia. Azok a betegek, akik álmoságot észleltek, és/vagy hirtelen elalvási epizódjuk volt, ne vezessenek és ne dolgozzanak gépen (lásd 4.7 pont). Ilyen esetben a levodopa adag csökkentése, vagy a terápia abbahagyása megfontolandó.

A katekol-O-metiltranszferáz (COMT) által metabolizált katecholok és egyéb gyógyszerek

A tolkapon befolyásolhatja a COMT által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját. A COMT szubsztrát karbidopa farmakokinetikáját azonban nem befolyásolta. A benszeraziddal észleltek kölcsönhatást, emiatt a benszerazid és aktív metabolitjának szintje emelkedhet. A hatás nagysága a benszerazid adagjától függ. A tolkapon és 25 mg benszerazid/levodopa együttládása után mért benszerazid plazmakoncentrációk még azon határértékek között maradtak, mint amelyeket csak levodopa/benszerazid adása után mértek. A tolkapon és 50 mg benszerazid/levodopa együttládása után azonban, a benszerazid plazmakoncentrációk nagyobbak lehetnek, mint önmagában levodopa/benszerazid után mérve. A tolkapon hatását a COMT által metabolizált egyéb gyógyszerek (α -metildopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin és izoprenalin) farmakokinetikájára nem vizsgálták. A gyógyszert felíró orvosnak figyelembe kell vennie azokat a mellékhatásokat, melyeket a fenti gyógyszerek valóban fokozott plazmaszintje okoz, ha Tasmar-ral kombinálva adják őket.

A tolkapon hatása más gyógyszerek metabolizmusára

A tolkapon citokróim *CYP 2C9* iránti *in vitro* affinitása miatt kölcsönhatásba léphet olyan gyógyszerekkel, melyek lebontása ezen a metabolikus úton történik, ilyenek pl. a tolbutamid és a warfarin. Egy kölcsönhatás vizsgálatban a tolkapon nem változtatta meg a tolbutamid farmakokinetikáját. Ezért olyan klinikailag jelentős kölcsönhatás, melyben a citokróim *CYP 2C9* játszik szerepet, nem valószínű.

Mivel nincs elegendő adat a warfarin és a tolkapon kombinációval kapcsolatosan, a két szer együttládása esetén a koagulációs paramétereket figyelemmel kell kísérni.

Gyógyszerek, melyek emelik a katecholaminok szintjét

Mivel a tolkapon befolyásolja a katecholaminok metabolizmusát, elvileg lehetséges kölcsönhatás olyan más szerekkel, melyek befolyásolják a katecholaminszinteteket.

A vérnyomás, a pulzusszám, és a dezipramin plazmakoncentrációja nem változott szignifikánsan, ha a Tasmar-t levodopával/karbidopával és dezipraminnal adták együtt. Összességében, a mellékhatások gyakorisága enyhén nőtt, ezek a mellékhatások azonban előre jelezhetők voltak, ismelve külön-külön a három szer mellékhatásait. Ezért óvatosan kell eljárni, ha erős noradrenalin uptake inhibitorokat, pl. dezipramint, maprotilint, vagy venlafaxint adnak Tasmar és levodopa készítmények kombinációjával kezelt Parkinson-betegségben szenvedőknek.

Klinikai vizsgálatokban a Tasmar/levodopa készítményeket kapó betegeknél hasonló mellékhatás profilt közöltek, függetlenül attól, hogy egyidejűleg kezelték-e őket szelegilinnel (MAO-B gátló) vagy sem.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a tolkapon tekintetében, ezért a Tasmar csak akkor adható terhes nőnek, ha a várható előny nagyobb, mint a magzatra vonatkozó esetleges kockázat.

Szoptatás

Állatkísérletekben a tolkapon bejutott az anyatejbe.

A tolkapon biztonságossága csecsemőknél nem ismert, ezért a Tasmar kezelés alatt a nők ne szoptassanak.

Termékenység

Patkányon és nyúlra a tolkapon adása után embriofoetális toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A klinikai vizsgálatok szerint a Tasmar nem befolyásolja károsan ezeket a képességeket. Azt azonban a beteg tudomására kell hozni, hogy Parkinson-betegségének tüneteitől függően változhatnak a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei.

A Tasmar, mint COMT gátló, növeli az együtt adott levodopa biohasznosulását. Az ennek következtében fellépő fokozott dopaminerg stimuláció olyan dopaminerg mellékhatások megjelenéséhez vezethet, melyek COMT gátlókkal történt kezelés után jelentkeztek. Azokat a betegeket, akik levodopa kezelést kapnak és álmoságot és/vagy hirtelen elalvási epizódokat észlelnek, figyelmeztetni kell, hogy mindaddig ne vezessenek és ne végezzenek olyan munkát, mely éberséget és figyelmet igényel (pl. gépek működtetése), amíg ezek a visszatérő epizódok és az álmoság meg nem szűnnek, mert önmaguknak és másoknak súlyos sérüléseket, sőt halált okozhatnak (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Tasmar alkalmazásakor leggyakrabban előforduló mellékhatások, melyek a placebohoz viszonyítva nagyobb gyakorisággal fordultak elő, az alábbi táblázatban vannak felsorolva. Ismeretes, hogy a Tasmar mint COMT gátló fokozza az együtt adott levodopa biohasznosulását. A dopaminerg stimuláció következményes növekedése olyan dopaminerg mellékhatások kialakulásához vezethet, melyek a COMT gátlókkal történt kezelés után figyelhetők meg. Ezek közül a leggyakoribbak a dyskinesia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, syncope, orthostaticus panaszok, székrekedés, alvászavarok, aluszékonyság és hallucináció voltak.

Az egyetlen mellékhatás, mely általában a Tasmar kezelés abbahagyásához vezetett, a hasmenés volt (lásd - 4.4 pont).

Nagyon gyakori:	($\geq 1/10$)
Gyakori:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Nem gyakori:	($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)
Ritka:	($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)
Nagyon ritka:	($< 1/10\ 000$)
Nem ismert	(a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A parallel, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatokban a Parkinson-betegségben szenvedők körében szerzett tapasztalatokat a következő táblázat mutatja, felsorolva azokat a mellékhatásokat, melyek a Tasmar adagolással összefüggésben lehetnek.

III. fázisú placebo-kontrollos vizsgálatokban a Tasmar-ral esetleg összefüggő mellékhatások incidenciájának (nyers adatok) összefoglalása:

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos események
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Felső légúti fertőzés
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Alvászavar
		Fokozott álmodás
		Aluszékonyság
		Zavartság
		Hallucináció
	Ritka	Impulzus kontroll betegségek* (fokozott libidó, hiperszexualitás, kóros játékszenvedély, költekezési és vásárlási kényszer, falási és evési kényszer (lásd 4.4 pont))
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dyskinesis
		Dystonia
		Fejfájás
		Szédülés
		Aluszékonyság
		Orthostaticus panaszok
	Ritka	Neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (lásd 4.4 pont)
	Gyakori	Hypokinesis
		Ájulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Émelygés
		Hasmenés
	Gyakori	Hányás
		Székrekedés
		Xerostomia
		Hasi fájdalom
		Dyspepsia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Fokozott izzadás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	A vizelet elszíneződése
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	Gyakori	Mellkasi fájdalom
		Influenzaszerű megbetegedés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Hepatocelluláris károsodás ritka esetben fatális kimenetelű* (lásd 4.4 pont)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Alanin-aminotranszferáz (ALT) szint emelkedése

***Azok a mellékhatások, amelyek gyakorisága nem klinikai vizsgálatokból származik (pl. azok a mellékhatások, amelyek a klinikai vizsgálatok során nem fordultak elő, csupán a forgalomba hozatal után jelentették) * -gal jelöltek, és gyakoriságuk az EU irányelvek szerint került becslésre.**

Alanin aminotranszferáz (ALT) szint emelkedés

Az alanin aminotranszferáz (ALT) normál tartományának felső határértékének (ULN) több mint háromszorosára történő megemelkedése a betegek 1%-ában fordult elő a naponta háromszor 100 mg Tasmar-t kapó csoportban, és a betegek 3%-ában a naponta háromszor 200 mg-ot kapó csoportban.

Nőbetegeken ez az emelkedés kb. kétszer gyakoribb volt. Az emelkedés általában a kezelés megkezdése után 6 - 12 héten belül jelentkezett és nem járt együtt semmiféle klinikai tünettel. Körülbelül az esetek felében, a transzaminázszintek spontán visszatértek az alapértékre a Tasmar kezelés folytatása során. A többi beteg esetében a kezelés abbahagyásakor a transzaminázszintek visszatértek a kezelés előtti értékre.

Hepatocelluláris károsodás

A piacra kerülés után ritka esetben súlyos hepatocelluláris károsodás és ennek következtében bekövetkezett haláleset is előfordult (lásd 4.4 pont).

Neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes

Egyedi esetekben neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (lásd 4.4 pont) fordult elő a Tasmar adagjának csökkentésekor, a kezelés abbahagyásakor, vagy a Tasmar kezelés megkezdése után, ha ezzel egyidejűleg szignifikánsan csökkentették az együtt adott dopaminerg szerek számát. Ezen kívül rhabdomyolysis, az NMS következményeként, vagy súlyos dyskinesia lépett fel néhány esetben.

Vizelet elszíneződés

A tolkapon és metabolitjainak színe sárga, ezért felerősíthetik a beteg vizeletének sárga színét, mely hatás teljesen ártalmatlan.

Impulzus kontroll zavarok

Kóros szerencsejáték-szenvedély, fokozott libidó, hiperszexualitás, költekezési és vásárlási kényszer, valamint falási és evési kényszer jelentkezhet a levodopa mellett dopamin agonistákkal kezelt és/vagy egyéb dopaminerg kezelésben, amilyen a Tasmar is, részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Elszórt esetekben közöltek véletlen, vagy szándékos tolkapon tablettá túlادagolást. Ezeknek az eseteknek a klinikai körülményei annyira különbözők voltak, hogy általános következtetést nem lehet levonni.

Embernek adott legmagasabb adag naponta háromszor 800 mg volt, levodopával vagy anélkül, egészséges, idős önkénteseken végzett egyhetes vizsgálatban. A plazma tolkapon csúcskoncentráció ennél a dózisonál átlagosan 30 µg/ml volt (összehasonlítva a naponta háromszor 100 mg és 200 mg tolkapon adásával, ahol 3 és 6 µg/ml volt). Émelygés, hányás és szédülés fordult elő, különösen akkor, ha levodopával kombináltan adták.

A túlادagolás terápiája

Kórházi kezelés javasolt. Általános támogató terápia alkalmazandó. A vegyület fizikokémiai tulajdonságai alapján hemodialízis alkalmazásának nincs előnyös hatása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anti-Parkinson szerek, egyéb dopaminerg szerek, ATC kód: N04BX01

Hatásmechanizmus

A tolkapon egy orálisan aktív, szelektív és reverzibilis katechol-*O*-metiltransferáz (COMT) gátló. Levodopával és egy aromás aminosav dekarboxiláz gátlóval együttadva, a levodopa plazmaszintje stabilabb lesz, mivel csökken a levodopa metabolikus átalakulása 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalaninná (3-OMD).

Magas 3-OMD szint esetén a Parkinson-betegségben szenvedő beteg rosszul reagál levodopára. A tolkapon kifejezetten csökkenti a 3-OMD kialakulását.

Farmakodinámiai hatások

Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban a tolkapon reverzibilisen gátolta a humán erythrocyta COMT aktivitását orális adás után. A gátlás szorosan összefügg a tolkapon plazmakoncentrációjával. Az erythrocyta COMT aktivitásának maximális gátlása 200 mg tolkaponnal átlagosan nagyobb, mint 80%. Naponta háromszor 200 mg Tasmar adagolása során az erythrocyta COMT gátlás legalacsonyabb értéke 30 - 45%, tolerancia azonban nem fejlődik ki.

Az erythrocyta COMT aktivitása tolkapon abbahagyása után átmenetileg a kezelés előtti szintre emelkedett. Egy parkinsonos betegeken végzett vizsgálat azonban igazolta, hogy a kezelés abbahagyása után a levodopa farmakodinamikája nem változott szignifikánsan és nem változott a beteg levodopára adott válasza sem a kezelés előtti szintekhez hasonlítva.

Ha a Tasmar-t levodopával adják együtt a levodopa relatív biohasznosíthatósága (AUC) kb. a kétszeresére emelkedik. Ez az L-dopa clearance csökkenésének köszönhető, aminek következtében megnyúlik a levodopa terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$). Általában, az átlagos plazma csúcskoncentráció (C_{max}) és ennek megjelenési ideje (t_{max}) nem változott. A hatás az első beadás után megjelenik. Egészséges önkénteseken és parkinsonos betegeken végzett vizsgálatok igazolták, hogy a maximális hatás 100 - 200 mg tolkapon adása után alakul ki. A 3-O-metil-DOPA (3-OMD) plazmaszintek kifejezetten és dózisfüggően csökkentek tolkapon hatására, ha levodopa/AADC-I-vel (aromás aminosav dekarboxiláz gátló) (benszerazid, vagy karbidopa) adták együtt.

A tolkapon hatása a levodopa farmakokinetikájára hasonló a különböző levodopa/benszerazid és levodopa/karbidopa gyógyszerformák alkalmazása esetén; ez független a levodopa adagjától, a levodopa/AADC-I (benszerazid vagy karbidopa) arányától és attól, hogy elhúzódó felszívódású gyógyszerformát alkalmaznak-e.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kettős-vak, placebo-kontrollos, klinikai vizsgálatokban a Tasmar kezelés hatására szignifikánsan, kb. 20 - 30%-kal csökkent az OFF idő és hasonlóan nőtt az ON idő, amit a tünetek enyhülése kísért fluktuáló betegeken. A vizsgálatok globális hatásosság értékelése, szintén szignifikáns javulást mutatott.

Egy kettős-vak vizsgálatban összehasonlították a Tasmar-t entakaponnal olyan parkinsonos betegeken, akiknek legalább három órás OFF periódusuk volt naponta, miközben optimalizált levodopa terápiát kaptak. Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél egyórás vagy hosszabb ON periódus növekedés jött létre (lásd 1. táblázat).

1. táblázat A kettős-vak vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontja

	Entakapon n=75	Tolkapon n=75	p-érték	95% CI
Elsődleges végpont				
≥1 órás ON idő növekedés száma (aránya)	32 (43%)	40 (53%)	p =0,191	-5,2; 26,6
Másodlagos végpont				
Közepes vagy jelentős javulás száma (aránya)	19 (25%)	29 (39%)	p =0,080	-1,4; 28,1
Primer és szekunder eredményjavulás száma (aránya)	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

NA: nem értelmezhető

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A terápiás tartományban a tolkapon farmakokinetikája lineáris és nem függ a levodopa/AADC-I (benszerazid vagy karbidopa) együttadásától.

Felszívódás

A tolkapon gyorsan felszívódik, a $t_{\max}$ kb. 2 óra. Az abszolút biohasznosulás orális adás után kb. 65%. A tolkapon nem kumulálódik naponta háromszor 100 mg-ot, vagy 200 mg-ot adva. Ezekkel az adagokkal a $C_{\max}$ kb. 3 ill. 6 $\mu\text{g/ml}$, az adagok előbbi sorrendjét figyelembe véve. A táplálék késlelteti és csökkenti a tolkapon felszívódását, de egy étkezésor bevett tolkapon adag relatív biohasznosíthatósága még mindig 80% - 90% marad.

Eloszlás

A tolkapon eloszlási térfogata (V_{ss}) kicsi (9 liter). A tolkapon nem nagyon oszlik szét a szövetekben, mert erősen kötődik a plazmafehérjékhez (>99,9%). *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a tolkapon főleg szérum albuminhoz kötődik.

Biotranszformáció /Elimináció

A tolkapon csaknem teljes egészében metabolizálódik kiürülés előtt, csak egy nagyon kis mennyiség (a dózis 0,5%-a) ürül változatlanul a vizelettel. A tolkapon főleg inaktív glükuroniddá metabolizálódik. Ezen kívül a COMT metilálja 3-O-metil-tolkaponná majd a citokróm P450 3A4 és P450 2A6 primer alkohollá bontja (a metil csoport hidroxilálódik), ezután karboxilsavvá oxidálódik. Egy vélelmezett aminná történő redukció majd ezt követően N-acetiláció történik, azonban ez a folyamat nagyon kismértékű. Orális adás után a gyógyszerből származó anyagok 60%-a a vizelettel, 40%-a a széklettel ürül.

A tolkapon extrakciója kismértékű (extrakció arány =0,15), szisztémás clearance-e közepes, kb. 7 l/h. A tolkapon $t_{1/2}$ kb. 2 óra.

Májkárosodás

Míthogy forgalomba kerülése után kiderült, hogy a tolkapon májkárosodást okozhat, a Tasmar nem adható májbetegeknek és olyan betegeknek, akiknek a májenzim értékei magasak. Egy májkárosodásban szenvedő betegeken végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a mérsékelt, nem cirrhotikus májbetegség nem befolyásolja a tolkapon farmakokinetikáját. Ezzel ellentétben, mérsékelt cirrhotikus májbetegségben szenvedő betegeken a szabad tolkapon clearance-e kb. 50%-kal csökkent. Ez a csökkenés a nem kötött hatóanyag átlagos koncentrációját kétszeresére emelheti.

Vesekárosodás

A tolkapon farmakokinetikáját vesekárosodott betegek körében nem vizsgálták. Klinikai vizsgálatok folyamán a vesefunkció és a tolkapon farmakokinetikája közötti összefüggést populáció farmakokinetikával vizsgálták. A több mint 400 betegről kapott eredmények igazolták, hogy a tolkapon farmakokinetikáját – a kreatinin clearance értékek széles tartományában (30 - 130 ml/min) - a veseműködés nem befolyásolja. Ezt a tényt az magyarázhatja, hogy csak elhanyagolható mennyiségű változatlan tolkapon ürül a vizelettel, a fő metabolit, a tolkapon-glükuronid pedig mind a vizelettel, mind az epével (széklet) ürül.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, carcinogenitási, reprodukciós toxicitási – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Karcinogenezis, mutagenesis

Egy 24 hetes, patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban a közepes, ill. nagy dózist kapó csoportban renális epithelialis tumorok (adenomák vagy karcinómák) fordultak elő az állatok 3 ill. 5%-ában. Vesetoxicitást azonban nem figyeltek meg a kis-adagot kapó csoportban. Uterin

adenokarcinóma nagyobb előfordulási gyakoriságú volt a nagy dózissal végzett patkány karcinogenitási vizsgálatban. Nem figyeltek meg hasonló vesekárosító hatást az egereken és kutyákon végzett karcinogenitási vizsgálatokban.

Mutagenézis

A tolkapon nem bizonyult genotoxikusnak egy teljes mutagenitási teszt sorozatban vizsgálva.

Reprodukciós toxicitás

A tolkapon, önmagában adva nem volt teratogén és nem volt hatása a fertilitásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes)

Mikrokristályos cellulóz

Povidon K30

Karboximetil-keményítő-nátrium

Laktóz-monohidrát

Talkum

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz

Talkum

Sárga vas-oxid (E172)

Etilcellulóz

Titán-dioxid (E171)

Triacetin

Nátrium-lauril-szulfát

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVDC buborékfólia (30 vagy 60 filmtabletta)

Barna színű üveg, nedvességmegkötő nélkül (100 filmtabletta)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/97/044/004-6

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2004. augusztus 31.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2014. július 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS
ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe:

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-105 Rzeszów
Lengyelország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

▪ Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

Ennél a gyógyszernél kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések is léteznek a következő kockázatok tekintetében: súlyos májbetegségek és neuroleptikus malignus szindróma (Neuroleptic malignant-like syndrome, NMS).

A további kockázatminimalizálásra irányuló intézkedések a következőkből állnak: Betegnapló a májvizsgálatok eredményeinek és dátumainak rögzítéséhez. Ezenfelül a napló tájékoztatást nyújt a betegeknek és a gondozóknak a májkárosodásról, valamint a neuroleptikus malignus szindrómáról is.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Üveg csomagolás faltkarton csomagolása és üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tasmar 100 mg filmtabletta
tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tolkapon filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta
60 db filmtabletta
100 db filmtabletta
200 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.
A filmtablettákat egészben kell lenyelni. Ne törje ketté illetve össze a tablettát.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tasmar 100 mg (csak a külső csomagoláson)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, VAGY ANNAK HIÁNYÁBAN A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

Buborékfólia faltkarton csomagolása

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tasmar 100 mg filmtabletta
tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tolkapon filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta
60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.
A filmtablettákat egészben kell lenyelni. Ne törje össze a tablettát.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tasmar 100 mg (csak a külső csomagoláson)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborékfólia

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tasmar, 100 mg filmtabletta
tolkapon

2. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatriis Healthcare Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÚNTETENDŐ ADATOK

Üveg csomagolás faltkarton csomagolása és üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tasmar 200 mg filmtabletta
tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg tolkapon filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.
A filmtablettákat egészben kell lenyelni. Ne törje össze a tablettát.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/006 100 tabletta

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tasmar 200 mg (csak a külső csomagoláson)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, VAGY ANNAK HIÁNYÁBAN A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

Buborékfólia faltkarton csomagolása

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tasmar 200 mg filmtabletta
tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg tolkapon filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 filmtabletta
60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.
A filmtablettákat egészben kell lenyelni. Ne törje össze a tablettát.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tasmar 200 mg (csak a külső csomagoláson)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÚNTETENDŐ ADATOK

Buborékfólia

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tasmar, 200 mg filmtabletta
tolkapon

2. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatis Healthcare Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tasmar 100 mg filmtabletta tolkapon

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tasmar és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tasmar szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tasmar-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tasmar-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tasmar és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tasmar-t levodopa tartalmú (levodopa/benszerazid, vagy levodopa/karbidopa) gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák a Parkinson-betegség kezelésére.

A Tasmar-t akkor alkalmazzák, ha az összes többi Parkinson-betegség elleni szerrel nem lehetett az Ön állapotát stabilizálni.

A Parkinson-betegsége kezelésére Ön már szed levodopát.

A katekol-O-metiltranszferáz (COMT) természetes fehérje (enzim) az Ön szervezetében, mely lebontja a Parkinson-betegségének kezelésére gyógyszerként adott levodopát. A Tasmar megakadályozza ennek az enzimnek a működését és lassítja a levodopa lebomlását. Ez azt jelenti, hogy ha együtt adják levodopával (levodopa/benszerazid, vagy levodopa/karbidopa formájában), a Parkinson-betegség tünetei csökkennek.

2. Tudnivalók a Tasmar szedése előtt

Ne szedje a Tasmar-t:

- ha májbetegsége van, vagy emelkedettek a májenzim értékei
- ha súlyos akaratlan mozdulatai vannak (diszkinézia)
- ha volt már izommerevséggel, lázzal vagy zavartsággal járó súlyos tünetegyüttese (neuroleptikus malignus szindrómának (NMS) nevezett tünetegyüttes) és/vagy jelenleg az izomszövet szétesésével járó betegségben (nem traumás eredetű rabdomiolízis) szenved vagy rendkívül magas láza (hipertermia) van
- ha túlérzékeny (allergiás) a hatóanyag tolkaponra, vagy a Tasmar bármely összetevőjére.
- ha a mellékvesévelő egyik daganattípusában (feokromocitóma) szenved
- ha depresszió és szorongás kezelésére nem szelektív monoaminoxidáz (MAO) gátló gyógyszert szed

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tasmar szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Addig nem kezdheti el a Tasmar szedését, amíg az orvosa

- nem ismertette Önnel a Tasmar kezelés veszélyeit

- nem magyarázta el é azokat a lehetőségeket, melyekkel a veszélyeket csökkenteni lehet
- amíg nem válaszolt az Ön felmerülő kérdéseire
- ha Ön terhes vagy gyermeket szeretne. Orvosa meg fogja beszélni Önnel a terhesség időszakában szedett Tasmar kockázatait és előnyeit. A Tasmar hatásait csecsemőkön nem vizsgálták. Tasmar kezelés alatt nem szoptathatja gyermekét.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy családja/gondozója olyan viselkedési kényszer vagy vágy kialakulását észleli, ami szokatlan Önnél vagy nem tud ellenállni hirtelen elhatározásoknak, ösztönnek vagy kísértésnek, hogy olyan dolgokat vigyen véghez, ami Önre vagy másokra nézve veszélyes lehet. Ezeket a viselkedéseket impulzus kontroll zavaroknak nevezik, és közéjük tartozhat a szerencsejáték függőség, mértéktelen evés vagy vásárlás, kórosan erős nemi vágy vagy felerősödött szexuális gondolatokkal és érzésekkel való megszállottság. Orvosa szükségesnek tarthatja a kezelés felülvizsgálatát.

Csak akkor kaphat Ön Tasmar kezelést, ha Parkinson-betegsége más kezelési módokkal nem volt kezelhető.

Az orvos a Tasmar kezelést abba fogja hagyni, ha 3 hetes kezelés után a javulás nem lesz olyan mértékű, hogy indokolja a további Tasmar kezelés veszélyeinek vállalását.

Májkárosodás

A Tasmar által kiváltott májkárosodás ritkán fordul elő, de halálos kimenetelű is lehet. A májkárosodás leggyakrabban a kezelés első hónapja után és a 6. hónap előtt jelentkezik, de lehetséges korábban és később is. Megjegyzendő, hogy nőbetegek esetében nagyobb a májkárosodás kialakulásának veszélye

A kezelés megkezdése előtt:

A májkárosodás veszélyeinek csökkentése érdekében nem alkalmazhatja a Tasmar-t, ha

- májbetegsége van
- a kezelés megkezdése előtt 2 nappal végzett vérvizsgálat bármilyen májműködési zavart mutat (ALT, alanin-amino-transzferáz és AST, aszpartát-amino-transzferáztesztek).

A kezelés folyamán:

A kezelés ideje alatt vérvizsgálatot fognak végezni az alábbi időközökben:

- a kezelés első 12 hónapjában 2 hetente,
- a következő hat hónapban 4 hetente
- a továbbiakban 8 hetente

A kezelést abba kell hagyni, ha a teszteredmények kórossá válnak.

A Tasmar kezelés néha megzavarhatja a máj működését. Ezért, ha a következő tüneteket tapasztalja, émelygés, hányás, hasi fájdalom (különösen a máj fölött a jobb felső területen, étvágycsökkenés, gyengeség, láz, sötét vizelet vagy sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgul), ha könnyebben fárad el mint egyébként, azonnal forduljon orvosához.

Ha szedett már Tasmar-t és a Tasmar szedése alatt akut májkárosodás fejlődött ki, nem kezdheti újra a gyógyszer szedését

NMS (neuroleptikus malignus szindróma)

Az NMS (neuroleptikus malignus szindróma) tünetei jelentkezhetnek a Tasmar szedése során.

Az NMS az alábbi tünetek egyikét-másikat vagy mindegyiket kiválthatja:

- súlyos izommerevség, az izmok, a kar vagy a láb rángása és izomfájdalom. Az izomkárosodás néha sötét vizeletet okozhat.
- fontos tünet még a magas láz és a zavartság.

A Tasmar vagy más anti-Parkinson kezelés hirtelen abbahagyása, vagy az adag hirtelen csökkentése ritkán súlyos izommerevséget, lázat, vagy zavartságot okozhat. Ha ezek a tünetek előfordulnak, azonnal keresse fel orvosát.

Az alábbi megelőző intézkedéseket kell megfontolni.

A kezelés megkezdése előtt:

Az NMS kockázatának csökkentése érdekében nem szedhet Tasmar-t, ha az orvos szerint Önnek súlyos önkéntelen mozdulatai vannak (diszkinézia) vagy korábban lehetett NMS-e.

Tájékoztassa kezelőorvosát az Ön által szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert bizonyos gyógyszerek szedése során fokozott lehet az NMS kialakulásának veszélye.

A kezelés folyamán:

Ha kifejlődnek Önnél a fent leírt tünetek, és úgy gondolja, hogy ezek az NMS tünetei, azonnal forduljon orvosához.

Ne hagyja abba a Tasmar vagy más anti-Parkinson szerrel történő kezelést anélkül, hogy ezt elmondaná orvosának, mert a kezelés hirtelen abbahagyása fokozhatja Önnél az NMS kialakulásának veszélyét.

Tájékoztassa orvosát arról is:

- ha bármilyen más betegsége van a Parkinson-betegségen kívül.
- ha allergiás más gyógyszerekre, ételekre, vagy festékekre.
- ha a Tasmar kezelés megkezdése után hamarosan és a kezelés folyamán a levodopa által okozott mellékhatások lépnek fel, pl. diszkinézia (akaratlan mozgások) és émelygés.

Ha nem érzi jól magát, forduljon orvosához, mert lehet, hogy kevesebb levodopára van szüksége

Gyermekek és serdülők

A Tasmar nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságossági vagy a hatékonysági adatok elégtelensége miatt. Gyermekek körében a Tasmar nem rendelkezik releváns javallattal.

Egyéb gyógyszerek és a Tasmar

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható és gyógynövénykészítményeket készítményeket is

Kérjük, hogy feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg szedett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- antidepresszánsok,
- *alfa*-metildopa (vérnyomáscsökkentő),
- apomorfín (Parkinson-betegség kezelésére),
- dobutamin (pangásos szívelégtelenség kezelésére),
- adrenalin és izoprenalin (szívroham kezelésére)
- warfarin típusú antikoagulánsok (véralvadásgátlók) Ez esetben az orvos rendszeresen vérvizsgálatot végeztet annak ellenőrzésére, hogy milyen könnyen alvad meg az Ön vére

Ha kórházba kerül, vagy új gyógyszert írnak fel az Ön számára, meg kell mondania kezelőorvosának, hogy Tasmar kezelés alatt áll.

Tasmar egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A Tasmar szedhető étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is.

A Tasmart egy pohár vízzel kell bevenni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy gyermeket tervez. Orvosa megbeszéli Önnel a terhesség alatt szedett Tasmar veszélyeit és előnyeit.

A Tasmar hatásait csecsemőkön nem vizsgálták. Tasmar kezelés alatt nem szoptathatja gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Minthogy autóvezetői és gépkezelési képességét a Parkinson-betegség befolyásolhatja, ezt a kérdést meg kell beszélnie orvosával.

A Tasmar befolyásolja a Parkinson-betegség tüneteit.

A Tasmar, más Parkinson ellenes szerekekkel együtt adva súlyos álomosságot (szomnolencia) és hirtelen elalvási rohamokat okozhat. Ezért a gépjárművek vezetésétől és a gépek kezelésétől mindaddig tartózkodnia kell, amíg ezek a rohamok, vagy a súlyos álomosság el nem múlnak.

A Tasmar laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tasmar-t?

A Tasmar-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét

Adagolás és az adagolás gyakorisága

Az orvos a kezelést mindig a szokásos adaggal kezdi (100 mg (1 tablettát) naponta háromszor).

Ha a kezelés megkezdése után három héten belül nem tapasztalható javulás, a Tasmar kezelést abba kell hagyni.

Az adagot orvosa csak akkor emelheti (200 mg naponta háromszor), ha a Parkinson-betegség tüneteinek várható mérséklődése nagyobb előnyt jelent, mint az adag emelésétől várható mellékhatás fokozódás veszélye. A nagyobb adagtól várható mellékhatások gyakran súlyosak lehetnek és a májat károsíthatják. Ha az emelt adag alkalmazásakor állapota három héten belül nem javul, az orvos leállítja a Tasmar kezelést.

A Tasmar kezelés megkezdésekor és a kezelés folyamán, a levodopa adagját valószínűleg változtatni kell. Az orvos meg fogja mondani Önnek, hogy mit kell tennie.

Hogyan kell bevennie gyógyszerét

A Tasmart egy pohár vízzel nyelje le.

Ne törje össze, ne morzsolja szét a tablettákat.

A Tasmar első adagját reggel a másik parkinson gyógyszerének (levodopa) napi első adagjával együtt vegye be, A többi Tasmar adagot kb. 6 és 12 óra múlva kell bevennie.

Napszak	Adag	Megjegyzés
Reggel	1 Tasmar tablettát	A napi első levodopa adaggal
Délben	1 Tasmar tablettát	
Este	1 Tasmar tablettát	

Ha az előírtnál több Tasmar-t vett be

Lépjen kapcsolatba orvosával, gyógyszerészével, vagy egy kórházzal, mert sürgős orvosi segítségre lehet szüksége.

Ha másvalaki véletlenül beveszi az Ön gyógyszerét, azonnal forduljanak orvoshoz, vagy keressenek fel egy kórházat, mert ennek a személynek azonnal orvosi segítségre lehet szüksége.

A túladagolás tünetei a következők lehetnek: émelygés, hányás, szédülés és légzési nehézség.

Ha elfelejtette bevennie a Tasmar-t

Azonnal vegye be amint eszébe jut, majd folytassa a szedést a szokásos időpontokban. Ha közel van következő bevétel időpontja, ne pótolja az elfelejtett adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha több adagot is elfelejtett bevennie, forduljon orvosához és kövesse tanácsait.

Ha idő előtt abbahagyja a Tasmar szedését

Az orvos tudta nélkül ne csökkentse az adagot és ne hagyja abba a gyógyszer szedését. Mindig kövesse az orvos utasításait a Tasmar kezelés időtartamát illetően.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Tasmar is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások előfordulásának gyakoriságát az alábbiak szerint adtuk meg:

Nagyon gyakori:	10 kezelt betegből több mint 1 beteget érint
Gyakori:	100 kezelt betegből 1–10 beteget érint
Nem gyakori:	100 kezelt betegből kevesebb mint 1 betegnél, de 1 000 kezelt betegből több mint 10 beteget érint
Ritka:	1 000 kezelt betegből kevesebb mint 1 betegnél, de 10 000 kezelt betegből több mint 10 beteget érint
Nagyon ritka:	10 000 kezelt betegből kevesebb mint 1 beteget érint
Nem ismert:	a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg.

Azonnal forduljon orvosához, vagy gyógyszerészéhez:

- ha a Tasmar szedése során **nem érzi jól magát,**
- ha az alábbi tüneteket észleli: **émelygés, hányás, hasi fájdalom, étvágytalanság, gyengeség, láz, sötét vizelet, vagy sárgaság,** mivel ritkán májműködési zavar, néha súlyos hepatitisz (májgyulladás) fordult elő.
- ha a **vizelete elsötétedését** észleli, mivel ez izomkárosodás vagy májkárosodás jele lehet. A vizelet egyéb sárga elszíneződése általában ártalmatlan.
- ha **tartós vagy súlyos hasmenés** lép fel

A Tasmar kezelés megkezdése után hamarosan és a kezelés folyamán, a levodopa által okozott hatások léphetnek fel, pl. diszkinézia (akaratlan mozgások) és hányinger. Ezért, ha rosszul érzi magát, forduljon kezelőorvosához, mert szükség lehet a levodopa adagjának módosítására.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori:

- akaratlan mozgások (diszkinézia),
- émelygés, étvágycsökkenés, hasmenés,
- fejfájás, szédülés
- alvászavarok, aluszékonyság,
- álló helyzetben szédülés (ortosztatikus panaszok),
- zavartság és hallucinációk
- akaratlan izomösszehúzóddással járó mozgászavarok, vagy izomtónus rendellenesség (disztónia),
- intenzív álmok

Gyakori:

- mellkasi fájdalom,
- székrekedés, emésztési zavar (diszpepszia), hányás, gyomorfájdalom, szájszárazság
- ájulás,
- fokozott izzadás
- influenza-szerű tünetek
- csökkent akaratlagos és akaratlan mozgások (hipokinézia)
- felső légúti fertőzés
- egyes májenzim értékek megemelkedése
- a vizelet elszíneződése

Nem gyakori:

- májkárosodás, mely ritkán halálos kimenetelű lehet

Ritka:

- súlyos izommerevség, láz, vagy zavartság (neuroleptikus malignus szindróma) léphet fel, ha az antiparkinson kezelést hirtelen abbahagyják, vagy az adagot hirtelen csökkentik.
- impulzus kontrol betegség (nem tud ellenállni hirtelen elhatározásoknak, hogy olyan dolgokat tegyen, ami Önre vagy másokra nézve veszélyes lehet). Ilyenek lehetnek:
 - o erős kényszer a mértéktelen szerencsejátékra a komoly személyes vagy családi következmények ellenére
 - o megváltozott vagy fokozott nemi érdeklődés és viselkedés önmagával vagy másokkal kapcsolatban, például fokozott nemi vágy
 - o korlátlan költekezési és vásárlási kényszer
 - o falási kényszer (rövid időn belül nagy mennyiségű étel fogyasztása) vagy evési kényszer (több étel fogyasztása, mint ami normális, vagy ami az éhség csillapításához szükséges)

Tájékoztassa orvosát, ha a fenti viselkedések bármelyikét tapasztalja. Orvosa meg fogja beszélni Önnel, hogyan tudja kezelni vagy csökkenteni a tüneteket.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tasmar-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a Tasmart.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje a Tasmart, ha a tablettá sérült.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz a Tasmar?**

- A készítmény hatóanyaga a tolkapon (100 mg filmtablettánként).
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, mikrokristályos cellulóz, povidon K30, karboximetil-keményítő-nátrium, laktóz-monohidrát (lásd még a 2. pontban: „A Tasmar laktózt tartalmaz”), talkum, magnézium-sztearát.
- Filmbevonat: metilhidroxipropilcellulóz, talkum, sárga vas-oxid (E172), etilcellulóz, titán-dioxid (E171), triacetin, nátrium-laurilszulfát.

Milyen a Tasmar készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Tasmar halvány, vagy világos sárga színű, hatszögletű, domború felületű filmtabletta, ”TASMAR” és „100” bevéséssel az egyik oldalán. A Tasmar 100 mg tolkapont tartalmazó filmbevonatú tablettá

formájában kapható. 30 vagy 60 tablettát tartalmazó buborékfóliában illetve 30, 60, 100 vagy 200 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomag tablettát tartalmazó üveg tartályban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-105 Rzeszów
Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: + 370 52051288

България:

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44
55400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100
Belgique/Belgien

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

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

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 010 0002

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 67616137

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: +43 1 86 390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tasmar 200 mg filmtabletta tolkapon

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tasmar és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tasmar szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tasmar-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tasmar-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tasmar és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tasmar-t levodopa tartalmú (levodopa/benszerazid, vagy levodopa/karbidopa) gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák a Parkinson-betegség kezelésére.

A Tasmar-t akkor alkalmazzák, ha az összes többi Parkinson-betegség elleni szerrel nem lehetett az Ön állapotát stabilizálni.

A Parkinson-betegsége kezelésére Ön már szed levodopát.

A katekol-O-metiltranszferáz (COMT) természetes fehérje (enzim) az Ön szervezetében, mely lebontja a Parkinson-betegségének kezelésére gyógyszerként adott levodopát. A Tasmar megakadályozza ennek az enzimnek a működését és lassítja a levodopa lebomlását. Ez azt jelenti, hogy ha együtt adják levodopával (levodopa/benszerazid, vagy levodopa/karbidopa formájában), a Parkinson-betegség tünetei csökkennek.

2. Tudnivalók a Tasmar szedése előtt

Ne szedje a Tasmar-t:

- ha májbetegsége van, vagy emelkedettek a májenzim értékei
- ha súlyos akaratlan mozdulatai vannak (diszkinézia)
- ha volt már izommerevséggel, lázzal vagy zavartsággal járó súlyos tünetegyüttes (neuroleptikus malignus szindrómának (NMS) nevezett tünetegyüttes) és/vagy jelenleg az izomszövet szétesésével járó betegségben (nem traumás eredetű rabdomiolízis) szenved vagy rendkívül magas láza (hipertermia) van
- ha túlérzékeny (allergiás) a hatóanyag tolkaponra, vagy a Tasmar bármely összetevőjére.
- ha a mellékvesével egyik daganattípusában (feokromocitóma) szenved
- ha depresszió és szorongás kezelésére nem szelektív monoaminoxidáz (MAO) gátló gyógyszert szed

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tasmar szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Addig nem kezdheti el a Tasmar szedését,

- amíg az orvos nem ismertette Önnel a Tasmar kezelés veszélyeit
- nem magyarázta el azokat a lehetőségeket, melyekkel a veszélyeket csökkenteni lehet,

- amíg nem válaszolt az Ön felmerülő kérdéseire
- ha Ön terhes vagy gyermeket szeretne. Orvosa meg fogja beszélni Önnel a terhesség időszakában szedett Tasmar kockázatait és előnyeit. A Tasmar hatásait csecsemőkön nem vizsgálták. Tasmar kezelés alatt nem szoptathatja gyermekét.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy családja/gondozója olyan viselkedési kényszer vagy vágy kialakulását észleli, ami szokatlan Önnél vagy nem tud ellenállni hirtelen elhatározásoknak, ösztönnek vagy kísértésnek, hogy olyan dolgokat vigyen véghez, ami Önre vagy másokra nézve veszélyes lehet. Ezeket a viselkedéseket impulzus kontroll zavaroknak nevezik, és közéjük tartozhat a szerencsejáték függőség, mértéktelen evés vagy vásárlás, kórosan erős nemi vágy vagy felerősödött szexuális gondolatokkal és érzésekkel való megszállottság. Orvosa szükségesnek tarthatja a kezelés felülvizsgálatát.

Csak akkor kaphat Ön Tasmar kezelést, ha Parkinson-betegsége más kezelési módokkal nem volt kezelhető.

Az orvos a Tasmar kezelést abba fogja hagyni, ha 3 hetes kezelés után a javulás nem lesz olyan mértékű, hogy indokolja a további Tasmar kezelés veszélyeinek vállalását.

Májkárosodás

A Tasmar által kiváltott májkárosodás ritkán fordul elő, de halálos kimenetelű is lehet. A májkárosodás leggyakrabban a kezelés első hónapja után és a 6. hónap előtt jelentkezik, de lehetséges korábban és később is. Megjegyzendő, hogy nőbetegek esetében nagyobb a májkárosodás kialakulásának veszélye.

A kezelés megkezdése előtt:

A májkárosodás veszélyeinek csökkentése érdekében nem alkalmazhatja a Tasmar-t, ha

- májbetegsége van
- a kezelés megkezdése előtt 2 nappal végzett vérvizsgálat bármilyen májműködési zavart mutat (ALT, alanin-amino-transzferáz és AST, aszpartát-amino-transzferáztesztek).

A kezelés folyamán:

A kezelés ideje alatt vérvizsgálatot fognak végezni az alábbi időközökben:

- a kezelés első 12 hónapjában 2 hetente,
- a következő hat hónapban 4 hetente
- a továbbiakban 8 hetente

A kezelést abba kell hagyni, ha a teszteredmények kórossá válnak.

A Tasmar kezelés néha megzavarhatja a máj működését. Ezért, ha a következő tüneteket tapasztalja, émelygés, hányás, hasi fájdalom (különösen a máj fölött a jobb felső területen, étvágycsökkenés, gyengeség, láz, sötét vizelet vagy sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgul), ha könnyebben fárad el, mint egyébként, azonnal forduljon orvosához.

Ha szedett már Tasmar-t és a Tasmar szedése alatt akut májkárosodás fejlődött ki, nem kezdheti újra a gyógyszer szedését.

NMS (neuroleptikus malignus szindróma)

Az NMS (neuroleptikus malignus szindróma) tünetei jelentkezhetnek a Tasmar szedése során.

Az NMS az alábbi tünetek egyikét-másikat vagy mindegyiket kiválthatja:

- súlyos izommerevség, az izmok, a kar vagy a láb rángása és izomfájdalom. Az izomkárosodás néha sötét vizeletet okozhat.
- fontos tünet még a magas láz és a zavartság.

A Tasmar vagy más anti-Parkinson kezelés hirtelen abbahagyása, vagy az adag hirtelen csökkentése ritkán súlyos izommerevséget, lázat, vagy zavartságot okozhat. Ha ezek a tünetek előfordulnak, azonnal keresse fel orvosát.

Az alábbi megelőző intézkedéseket kell megfontolni.

A kezelés megkezdése előtt:

Az NMS kockázatának csökkentése érdekében nem szedhet Tasmar-t, ha az orvos szerint Önnek súlyos önkéntelen mozdulatai vannak (diszkinézia) vagy korábban lehetett NMS-e. Tájékoztassa kezelőorvosát az Ön által szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert bizonyos gyógyszerek szedése során fokozott lehet az NMS kialakulásának veszélye.

A kezelés folyamán:

Ha kifejlődnek Önnél a fent leírt tünetek, és úgy gondolja, hogy ezek az NMS tünetei, azonnal forduljon orvosához.

Ne hagyja abba a Tasmar vagy más anti-Parkinson szerrel történő kezelést anélkül, hogy ezt elmondaná orvosának, mert a kezelés hirtelen abbahagyása fokozhatja Önnél az NMS kialakulásának veszélyét.

Tájékoztassa orvosát arról is:

- ha bármilyen más betegsége van a Parkinson-betegségen kívül.
- ha allergiás más gyógyszerekre, ételekre, vagy festékekre.
- ha a Tasmar kezelés megkezdése után hamarosan és a kezelés folyamán a levodopa által okozott mellékhatások lépnek fel, pl. diszkinézia (akaratlan mozgások) és émelygés.

Ha nem érzi jól magát, forduljon orvosához, mert lehet, hogy kevesebb levodopára van szüksége.

Gyermekek és serdülők

A Tasmar nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságossági vagy a hatékonysági adatok elégtelensége miatt. Gyermekek körében a Tasmar nem rendelkezik releváns javallattal.

Egyéb gyógyszerek és a Tasmar

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható és gyógynövénykészítményeket is

Kérjük, hogy feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg szedett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- antidepresszánsok,
- *alfa*-metildopa (vérnyomáscsökkentő),
- apomorfín (Parkinson-betegség kezelésére),
- dobutamin (pangásos szívelégtelenség kezelésére),
- adrenalin és izoprenalin (szívroham kezelésére)
- warfarin típusú antikoagulánsok (véralvadásgátlók) Ez esetben az orvos rendszeresen vérvizsgálatot végeztet annak ellenőrzésére, hogy milyen könnyen alvad meg az Ön vére.

Ha kórházba kerül, vagy új gyógyszert írnak fel az Ön számára, meg kell mondania kezelőorvosának, hogy Tasmar kezelés alatt áll.

Tasmar egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A Tasmar szedhető étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is.

A Tasmart egy pohár vízzel kell bevenni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy gyermeket tervez. Orvosa megbeszéli Önnel a terhesség alatt szedett Tasmar veszélyeit és előnyeit.

A Tasmar hatásait csecsemőkön nem vizsgálták. Tasmar kezelés alatt nem szoptathatja gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Minthogy autóvezetői és gépkezelési képességét a Parkinson-betegség befolyásolhatja, ezt a kérdést meg kell beszélnie orvosával.

A Tasmar befolyásolja a Parkinson-betegség tüneteit.

A Tasmar, más Parkinson ellenes szerekekkel együtt adva súlyos álmoságot (szomnolencia) és hirtelen elalvási rohamokat okozhat. Ezért a gépjárművek vezetésétől és gépek kezelésétől mindaddig tartózkodnia kell, amíg ezek a rohamok, vagy a súlyos álmoság el nem múlnak.

A Tasmar laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tasmar-t?

A Tasmar-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás és az adagolás gyakorisága

Az orvos a kezelést mindig a szokásos adaggal kezdi (100 mg (1 tabletta) naponta háromszor.

Ha a kezelés megkezdése után három héten belül nem tapasztalható javulás, a Tasmar kezelést abba kell hagyni.

Az adagot orvosa csak akkor emelheti (200 mg naponta háromszor), ha a Parkinson-betegség tüneteinek várható mérséklődése nagyobb előnyt jelent, mint az adag emelésétől várható mellékhatás fokozódás veszélye. A nagyobb adagtól várható mellékhatások gyakran súlyosak lehetnek és a májat károsíthatják. Ha az emelt adag alkalmazásakor állapota három héten belül nem javul, az orvos leállítja a Tasmar kezelést.

A Tasmar kezelés megkezdésekor és a kezelés folyamán, a levodopa adagját valószínűleg változtatni kell. Az orvos meg fogja mondani Önnek, hogy mit kell tennie.

Hogyan kell bevennie gyógyszerét

A Tasmart egy pohár vízzel nyelje le.

Ne törje össze, ne morzsolja szét a tablettákat.

A Tasmar első adagját reggel a másik parkinson gyógyszerének (levodopa) napi első adagjával együtt vegye be, A többi Tasmar adagot kb. 6 és 12 óra múlva kell bevennie

Napszak	Adag	Megjegyzés
Reggel	1 Tasmar tabletta	A napi első levodopa adaggal
Délben	1 Tasmar tabletta	
Este	1 Tasmar tabletta	

Ha az előírtnál több Tasmar-t vett be

Lépjen kapcsolatba orvosával, gyógyszerészével, vagy egy kórházzal, mert sürgős orvosi segítségre lehet szüksége.

Ha másvalaki véletlenül beveszi az Ön gyógyszerét, azonnal forduljanak orvoshoz, vagy keressenek fel egy kórházat, mert ennek a személynek azonnal orvosi segítségre lehet szüksége.

A túladagolás tünetei a következők lehetnek: émelygés, hányás, szédülés és légzési nehézség.

Ha elfelejtette bevennie a Tasmar-t

Azonnal vegye be amint eszébe jut, majd folytassa a szedést a szokásos időpontokban. Ha közel van következő bevétel időpontja, ne pótolja az elfelejtett adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha több adagot is kihagyott, forduljon orvosához és kövesse tanácsait.

Ha idő előtt abbahagyja a Tasmar szedését

Az orvos tudta nélkül ne csökkentse az adagot és ne hagyja abba a gyógyszer szedését. Mindig kövesse az orvos utasításait a Tasmar kezelés időtartamát illetően.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Tasmar is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások előfordulásának gyakoriságát az alábbiak szerint adtuk meg:

Nagyon gyakori:	10 kezelt betegből több mint 1 beteget érint
Gyakori:	100 kezelt betegből 1–10 beteget érint
Nem gyakori:	100 kezelt betegből kevesebb mint 1 betegnél, de 1 000 kezelt betegből több mint 10 beteget érint
Ritka:	1 000 kezelt betegből kevesebb mint 1 betegnél, de 10 000 kezelt betegből több mint 10 beteget érint
Nagyon ritka:	10 000 kezelt betegből kevesebb mint 1 beteget érint
Nem ismert:	a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg.

Azonnal forduljon orvosához, vagy gyógyszerészéhez.

- ha a Tasmar szedése során **nem érzi jól magát**,
- ha az alábbi tüneteket észleli: **émelygés, hányás, hasi fájdalom, étvágytalanság, gyengeség, láz, sötét vizelet, vagy sárgaság**, mivel ritkán májműködési zavar néha súlyos hepatitisz (májgyulladás) fordult elő.
- ha a **vizelete elsötétedését** észleli, mivel ez izomkárosodás vagy májkárosodás jele lehet. A vizelet egyéb sárga elszíneződése általában ártalmatlan.
- ha **tartós vagy súlyos hasmenés** lép fel

A Tasmar kezelés megkezdése után hamarosan és a kezelés folyamán, a levodopa által okozott hatások léphetnek fel, pl. diszkinézia (akaratlan mozgások) és hányinger. Ezért, ha rosszul érzi magát, forduljon kezelőorvosához, mert szükség lehet a levodopa adagjának módosítására.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori

- akaratlan mozgások (diszkinézia),
- émelygés, étvágycsökkenés, hasmenés,
- fejfájás, szédülés
- alvászavarok, aluszékonyság,
- ájulás, álló helyzetben szédülés (ortosztatikus panaszok),
- zavartság és hallucinációk
- akaratlan izomösszehúzóddással járó mozgászavarok, vagy izomtónus rendellenesség (disztónia),
- intenzív álmok

Gyakori:

- mellkasi fájdalom,
- székrekedés, emésztési zavar (diszpepszia), hányás, gyomorfájdalom, szájszárazság
- fokozott izzadás
- influenza-szerű tünetek
- csökkent akaratlagos és akaratlan mozgások (hipokinézia)
- felső légúti fertőzés
- egyes májenzim értékek megemelkedése
- a vizelet elszíneződése

Nem gyakori:

- Súlyos májkárosodás, mely ritkán halálos kimenetelű lehet

Ritka:

- súlyos izommerevség, láz, vagy zavartság (neuroleptikus malignus szindróma) léphet fel, ha az antiparkinson kezelést hirtelen abbahagyják, vagy az adagot hirtelen csökkentik.
- impulzus kontrol betegség (nem tud ellenállni hirtelen elhatározásoknak, hogy olyan dolgokat tegyen, ami Önre vagy másokra nézve veszélyes lehet.) Ilyenek lehetnek:
 - o erős kényszer a mértéktelen szerencsejátékra a komoly személyes vagy családi következmények ellenére
 - o megváltozott vagy fokozott nemi érdeklődés és viselkedés önmagával vagy másokkal kapcsolatban, például fokozott nemi vágy
 - o korlátlan költekezési és vásárlási kényszer
 - o falási kényszer (rövid időn belül nagy mennyiségű étel fogyasztása) vagy evési kényszer (több étel fogyasztása, mint ami normális, vagy ami az éhség csillapításához szükséges)

Tájékoztassa orvosát, ha a fenti viselkedések bármelyikét tapasztalja. Orvosa meg fogja beszélni Önnel, hogyan tudja kezelni vagy csökkenteni a tüneteket.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tasmar-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a Tasmart.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje a Tasmart, ha a tablettá sérült.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz a Tasmar?**

- A készítmény hatóanyaga a tolkapon (100 mg filmtablettánként).
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, mikrokristályos cellulóz, povidon K30, karboximetil-keményítő-nátrium, laktóz-monohidrát (lásd még a 2. pontban: „A Tasmar laktózt tartalmaz”), talkum, magnézium-sztearát.
Filmbevonat: metilhidroxipropilcellulóz, talkum, sárga vas-oxid (E172), etilcellulóz, titán-dioxid (E171), triacetin, nátrium-laurilszulfát.

Milyen a Tasmar készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Tasmar narancssárga, vagy sárgásbarna színű, hatszögletű, domború felületű filmtabletta, ”TASMAR” és „200” bevéséssel az egyik oldalán. A Tasmar 200 mg tolkapon tartalmazó filmbevonatú tablettá formájában kapható. 30 vagy 60 tablettát tartalmazó buborékfóliában illetve 30, 60 vagy 100 tablettát tartalmazó üveg tartályban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-105 Rzeszów
Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: + 370 52051288

България:

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44
55400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100
Belgique/Belgien

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

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

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: +372 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 010 0002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390

España

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 67616137

Polska

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

Portugal

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.