

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tasmar 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af tolkapóni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7,5 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Föl- eða ljósgular, sexhyrndar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur. Á aðra hlið þeirra er grafið „TASMAR“ og „100“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tasmar er ætlað til notkunar ásamt levódópa/benserazið eða levódópa/karbídópa við meðferð sjúklunga með parkinsonsveiki af óþekktum ástæðum og sveiflukenndar hreyfingar (motor fluctuations), sem svara meðferð með levódópa en svara ekki eða þola ekki meðferð með öðrum katekól-*O*-metýltransferasa (COMT) hemlum (sjá kafla 5.1). Vegna hættu á bráðum lifrarskemmdum sem geta verið lífshættulegar á ekki að líta á Tasmar sem fyrsta val á viðbótarmeðferð við levódópa/benserazið eða levódópa/karbídópa (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Þar sem eingöngu á að nota Tasmar samhliða levódópa/benserazið og levódópa/karbídópa, eiga leiðbeiningar um notkun þessara levódópa lyfja líka við þegar þau eru gefin samhliða Tasmar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Börn

Ekki er mælt með notkun Tasmar fyrir börn yngri en 18 ára, þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun. Ábendingar fyrir notkun Tasmar eiga ekki við um börn og unglunga.

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun Tasmar fyrir aldraða sjúklinga.

Skert lifrarsstarfsemi (sjá kafla 4.3)

Tasmar er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm eða hækkuð lifrarensím.

Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2)

Ekki er mælt með skammtaaðlögun Tasmar hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 ml/mín. eða meiri). Gæta skal varúðar við meðferð sjúklunga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín). Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi þol tolkapóns hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Einungis læknar með reynslu af meðhöndlun langt genginnar parkinsonsveiki mega ávísa Tasmar og hafa umsjón með lyfjagjöfinni.

Tasmar er gefið til inntöku þrisvar á dag.

Tasmar má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Tasmar töflur eru filmuhúðaðar og á að gleypa þær í heilu lagi því tolkapón er beiskt á bragðið.

Tasmar má gefa með öllum lyfjaformum levódópa/benserazíð og levódópa/karbídópa (sjá einnig kafla 4.5).

Fyrsta skammt dagsins af Tasmar á að taka ásamt fyrsta skammti dagsins af levódópalyfinu og hina skammtana á að gefa u.þ.b. 6 og 12 klst. síðar. Tasmar má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2). Ráðlagður skammtur af Tasmar er 100 mg þrisvar á dag, ávallt sem viðbót við levódópa/benserazíð eða levódópa/karbídópa meðferð. Meðferðarskammt á aðeins að auka í 200 mg þrisvar á dag við sérstakar aðstæður, þegar sá stigvaxandi, klíníski ávinningur sem vænst er réttlætir aukna hættu á lifrarviðbrögðum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef talsverður klínískur ávinningur kemur ekki fram innan 3 vikna frá upphafi meðferðar (hver svo sem skammtur er) á að hætta að nota Tasmar. Ekki á að fara yfir hámarks lækningalegan skammt sem nemur 200 mg þrisvar á dag, þar sem ekkert bendir til viðbótarvirkni við hærri skammta.

Athuga skal lifrarstarfsemi áður en meðferð með Tasmar hefst og síðan fylgjast með henni á 2 vikna fresti fyrsta meðferðarárið, á 4 vikna fresti næstu 6 mánuðina og á 8 vikna fresti eftir það. Sé skammtur aukinn í 200 mg þrisvar á dag, á að hafa eftirlit með lifrarendímum áður en skammtur er aukinn og endurtaka það síðan með sömu tíðni eins og tilgreint er hér að framan (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Einnig skal stöðva meðferð með Tasmar ef ALT (alanínámínótransferasi) og/eða AST (aspartatamínótransferasi) fara yfir efri mörk eðlilegra gilda eða einkenni benda til byrjandi lifrabilunar (sjá kafla 4.4).

Levódópa aðlögun meðan á meðferð með Tasmar stendur

Þar sem Tasmar dregur úr umbroti levódópa í líkamanum, geta komið fram aukaverkanir vegna aukinnar levódópapéttni við upphaf meðferðar með Tasmar. Í klínískum rannsóknum þurfti að minnka daglegan levódópaskammt hjá yfir 70% sjúklinga ef daglegur levódópaskammtur þeirra var >600 mg eða sjúklingar voru með miðlungi mikla eða alvarlega hreyfingatregðu áður en meðferð hófst.

Meðalminnkun á daglegum levódópaskammti var um 30% hjá þeim sjúklingum sem þurftu minni levódópaskammt. Þegar meðferð með Tasmar hefst, á að upplýsa alla sjúklinga um einkenni ofskömmtunar levódópa og hvað gera skuli ef slíkt kemur fyrir.

Levódópa aðlögun þegar Tasmar er hætt

Eftirfarandi tillögur byggja á lyfjafræðilegum grunni og hafa ekki verið metnar í klínískum rannsóknum. Ekki á að minnka levódópaskammt þegar meðferð með Tasmar er stöðvuð vegna aukaverkana sem tengjast of miklu levódópa. Þegar meðferð með Tasmar er stöðvuð af öðrum ástæðum en of miklu levódópa, getur hins vegar þurft að auka levódópaskammt svo hann verði sá sami eða stærri en áður en meðferð með Tasmar hófst, einkum ef levódópa var minnkað mikið hjá sjúklingi við upphaf meðferðar með Tasmar. Í öllum tilvikum á að fræða sjúklinga um einkenni vanskömmtnar levódópa og hvað gera á ef slíkt kemur fyrir. Þörf fyrir aðlögun levódópaskammta er líklegust á fyrstu 1-2 dögum frá því að meðferð með Tasmar var stöðvuð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir tolkapóni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Vísbendingar um lifrarsjúkdóm eða hækkuð lifrarendím
- Alvarleg hreyfingatregða

- Saga um einkennasamband illkynja sefjunarheilkennis (NMS) og/eða rákvöðvalýsu án undangengins áverka eða ofurhita
- Krómfiklaæxli.
- Meðferð með ósérhæfðum mónóamínóxídasahemlum (MAO)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þeir læknar einir eiga að hefja meðferð með Tasmar sem hafa reynslu af meðhöndlun á langt genginni parkinsonsveiki, þannig að tryggja megi viðeigandi mat á áhættu/ávinningi. Tasmar á ekki að ávísa fyrir en búið er að ræða ítarlega við sjúklinginn um alla áhættu því samfara.

Ef ekki er um umtalsverðan, klínískan ávinning að ræða á fyrstu 3 vikunum eftir að meðferð hefst, á að stöðva notkun Tasmar óháð því hver skammtur er.

Lifrarskaði

Vegna hættu á sjaldgæfum en hugsanlega lífshættulegum bráðum lifrarskaða, er Tasmar eingöngu ætlað til notkunar hjá sjúklingum með sjálfvakta parkinsonsveiki og sveiflukenndar hreyfingar (motor fluctuations), sem svara meðferð með levódópa en svara ekki eða þola ekki meðferð með öðrum COMT hemlum. Ekki er hægt að sjá fyrir í öllum tilvikum með vissu hvort svæsin lifrabólga muni koma upp með því að fylgjast reglulega með lifrarsímum. Hins vegar er almennt talið að sé lifrarskaði af völdum lyfja greindur snemma og notkun lyfsins sem talið er valda skaðanum hætt samstundis auki það líkurnar á bata. Lifrarskaði hefur oftast komið fram 1 til 6 mánuðum eftir að meðferð með Tasmar hefst. Að auki hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tilkynnt um síðkomna lifrabólgu eftir um það bil 18 mánaða meðferð.

Einnig er vakin athygli á að konur gætu verið í meiri hættu á að fá lifrarskaða (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð hefst: Ef lifrarstarfsemiþróf eru óeðlileg eða merki eru um skerta lifrarstarfsemi, á ekki að ávísa Tasmar. Ef ávísa á Tasmar, á að ræða við sjúklinginn um einkenni sem geta gefið til kynna lifrarskaða og að hafa eigi samband við lækinn tafarlaust.

Meðan á meðferð stendur: Fylgjast skal með lifrarstarfsemi á 2 vikna fresti fyrsta meðferðarárið, á 4 vikna fresti næstu 6 mánuðina og á 8 vikna fresti eftir það. Sé skammtur aukinn í 200 mg þrisvar á dag, á að hafa eftirlit með lifrarsímum áður en skammtur er aukinn og endurtaka það síðan með sömu tíðni eins og að framan greinir. Hætta á meðferð tafarlaust ef ALT og/eða AST fara yfir efri mörk þess sem eðlilegt er eða ef fram koma einkenni sem benda til þess að lifrabíln sé í uppsiglingu (þrálát ógleði, þreyta, svefnhöfði, lystarleysi, gula, dökkt þvag, kláði og eymsli í efri hægri fjórðungi kviðar).

Ef meðferð er stöðvuð: Sjúklingar sem sýna merki um bráðan lifrarskaða meðan þeir eru á Tasmar og eru teknir af lyfinu, geta verið í aukinni hættu á lifrarskaða ef meðferð með Tasmar er hafin að nýju. Í samræmi við það á ekki að koma til greina að slíkir sjúklingar séu settir í endurmeðferð.

Illkynja sefjunarheilkenni (NMS)

Hjá sjúklingum með parkinsonsveiki hefur NMS tilhneigingu til að koma fram þegar lyfjagjöf til örvarar dópamínvirkni er stöðvuð. Ef einkenni koma fram eftir að Tasmar meðferð hefur verið stöðvuð, eiga læknar því að hugleiða aukningu á levódópaskammti sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Komið hafa fram örfá tilvik sem lýsa sér eins og NMS í tengslum við Tasmar meðferð. Einkenni hafa yfirleitt komið fram á meðan á Tasmar meðferð hefur staðið eða stuttu eftir að meðferð hefur verið hætt. Illkynja sefjunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) einkennist af hreyfieinkennum (stirðleika, vöðvakippum og skjálfta), breytingum á geðástandi (uppnámi, ringlun, hugstoli og dáí), hækkuðum líkamshita, vanstarfsemi ósjálfráða kerfisins (óstöðugum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti) og hækkuðum kreatínfosfókinasa í sermi (CK) sem getur verið afleiðing vöðvalýsu. Hafa skal NMS í huga jafnvel þótt ekki séu öll ofangreind einkenni til staðar. Við slíka sjúkdómsgreiningu á að hætta notkun Tasmar tafarlaust og fylgjast náið með sjúklingi.

Áður en meðferð hefst: Til þess að draga úr hættu á NMS á ekki að ávísa Tasmar handa sjúklingum með alvarlega hreyfingatregðu eða sögu um NMS, að meðtaldri rákvöðvalýsu eða ofurhita (sjá kafla

4.3). Sjúklingar sem fá mörg lyf með áhrifum á mismunandi taugabrautir miðtaugakerfis (t.d. þunglyndislyf, sefandi lyf, andkólinvirk lyf) geta átt frekar á hættu að fram komi NMS.

Hvatastjórnunarraskanir

Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með tilliti til hvatastjórnunarröskunar. Vekja skal athygli sjúklinga og umönnunaraðila á hegðunareinkennum sem tengjast hvatastjórnunarröskunum, þ.m.t. spilafíkn, aukin kynhvöt, kynlífsfíkn, eyðslu- eða kaupfíkn, lotugræðgi og matarfíkn, sem geta komið fram hjá sjúklingum á meðferð með dópamínörvum og/eða öðrum dópamínvirkum lyfjum, eins og Tasmar, ásamt levódópa. Ráðlagt er að endurskoða meðferð ef slík einkenni koma fram.

Hreyfingategða, ógleði og aðrar aukaverkanir sem fylgja levódópa

Sjúklingar geta orðið fyrir auknum aukaverkunum sem fylgja levódópa. Oft má draga úr þeim með því að minnka levódópaskammtinn (sjá kafla 4.2).

Niðurgangur

Við klínískar rannsóknir kom niðurgangur fram hjá 16% sjúklinga sem fengu 100 mg af Tasmar þrisvar á dag og 18% sjúklinga sem fengu 200 mg af Tasmar þrisvar á dag miðað við 8% þeirra sem fengu lyfleysu. Niðurgangur tengdur Tasmar hófst venjulega 2 til 4 mánuðum eftir að meðferð hófst. Niðurgangur olli meðferðarrofi hjá 5% sjúklinga sem fengu 100 mg og 6% sjúklinga sem fengu 200 mg af Tasmar þrisvar á dag miðað við 1% þeirra sem fengu lyfleysu.

Milliverkun við benserazíð

Vegna milliverkunar stórra skammta af benserazíði og tolkapóns (veldur hækkuðum gildum benserazíðs) á læknir sá sem ávísar lyfinu að vera vakandi fyrir skammtaháðum aukaverkunum þar til frekari reynsla er fengin (sjá kafla 4.5).

MAO-hemlar

Tasmar á ekki að gefa samhliða ósérhæfðum mónóamínóxídasahemlum (MAO) (t.d. fenelzíni og tranýlcýprómíni). Samsetning MAO-A og MAO-B hemla samsvarar ósérhæfðri MAO-hömlun, því ætti ekki að gefa þá báða samhliða Tasmar og levódópa lyfjum (sjá einnig kafla 4.5). Ekki skal nota sérhæfða MAO-B hemla í stærri skömmtum en ráðlagðir eru (t.d. selegilín 10 mg/dag) þegar þeir eru gefnir samhliða Tasmar.

Warfarín

Þar sem klínískar upplýsingar varðandi samsetningu warfaríns og tolkapóns eru takmarkaðar, á að fylgjast með storkugildum þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

Sérstakir sjúklingahópar

Gæta skal varkárni við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um það hvernig tolkapón þolist hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Tasmar inniheldur laktósa og natríum

Sjúklingar með galaktósaþþól, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sem COMT hemill er vitað að Tasmar eykur aðgengi levódópa þegar það er gefið samhliða. Aukning í dópamínvirkni sem fylgir þessu getur leitt til dópamínvirkra aukaverkana sem koma fram við meðferð með COMT hemlum. Algengustu aukaverkanirnar eru aukin hreyfingategða, ógleði, uppköst, kvíðverkir, yfirlíð, aukaverkanir sem tengjast réttstöðublóðþrýstingslækkun, hægðatregða, svefntruflanir, syfja, ofskynjanir.

Levódópa hefur verið tengt syfju og skyndilegum svefni. Örsjaldan hefur verið greint frá skyndilegum svefni meðan á daglegum athöfnum stendur, í sumum tilvikum án þess að sjúklingur geri sér grein fyrir því og án viðvörunareinkenna. Upplýsa verður sjúklinga um þetta og ráðleggja þeim að gæta varúðar við akstur eða stjórnun véla á meðan á meðferð með levódópa stendur. Sjúklingar sem hafa fundið fyrir syfju og/eða tilvikum um skyndilega svefn verða að forðast akstur eða stjórnun véla (sjá kafla 4.7). Ennfremur má íhuga að minnka skammt levódópa eða stöðva meðferð.

Katekól og önnur lyf sem katekól-O-metýltransferasi (COMT) umbrýtur

Tolcapón getur haft áhrif á lyfjahvörf lyfja sem COMT umbrýtur. Ekki greindust nein áhrif á lyfjahvörf karbídópa sem er hvarfefni COMT. Vart varð við milliverkun við benserazíð, en það getur valdið hækkuðum gildum benserazíðs og virks umbrotsefnis þess. Áhrifin voru háð skammti benserazíðs. Sú plasmabéttni benserazíðs sem sást eftir samhliða gjöf tolcapóns og benserazíðs-25 mg/levódópa hélst innan þeirra marka sem sést þegar levódópa/benserazíð er gefið eitt sér. Þegar tolcapón og benserazíð-50 mg/levódópa voru gefin samhliða, átti plasmabéttni benserazíðs það hins vegar til að hækka fram yfir það sem vanalega sést þegar levódópa/benserazíð er gefið eitt sér. Áhrif tolcapóns á lyfjahvörf annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli COMT, svo sem alfa-metýldópa, dóbutamíns, apómorfíns, adrenalíns og ísóprenalíns hafa ekki verið metin. Læknar sem ávísar lyfinu eiga að vera vakandi fyrir aukaverkunum af völdum meintra hækkana á plasmagildum þessara lyfja þegar þau eru gefin með Tasmar.

Áhrif tolcapóns á umbrot annarra lyfja

Vegna sækni tolcapóns í cýtókróm *CYP2C9 in vitro*, getur það haft áhrif á lyf sem eru háð þessu umbrotsferli um úthreinsun, svo sem tólbútamíð og warfarín. Við rannsókn á milliverkunum breytti tolcapón ekki lyfjahvörfum tólbútamíðs. Þess vegna virðast milliverkanir sem skipta máli klínískt þar sem cýtókróm *CYP2C9* kemur við sögu ólíklegar.

Þar sem takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun warfaríns og tolcapóns, er mælt með því að fylgst sé með storkugildum þegar þessi lyf eru gefin samtímis.

Lyf sem auka katekólamín

Þar sem að tolcapón hefur áhrif á umbrot katekólamína eru milliverkanir við önnur lyf sem hafa áhrif á þéttni katekólamína fræðilega mögulegar.

Þegar Tasmar var gefið samhliða levódópa/karbídópa og desipramíni, varð engin marktæk breyting á blóðþrýstingi, hjartslætti eða þéttni desipramíns í plasma. Almenn séð urðu aukaverkanir örlítið algengari. Þessar aukaverkanir voru fyrirsjáanlegar vegna þekktra aukaverkana lyfjanna þriggja hvers um sig. Þess vegna skal gæta varúðar þegar öflugir hemlar á upptöku noradrenalíns svo sem desipramín, maprótilín eða venlafaxín eru gefnir sjúklingum með parkinsonsveiki sem eru í meðferð með Tasmar og levódópa lyfjum.

Við klínískar rannsóknir urðu sjúklingar sem fengu Tasmar/levódópalyf fyrir áþekktum aukaverkunum, óháð því hvort þeir fengu selegilín (MAO-B hemil) samhliða eða ekki.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun tolcapóns á meðgöngu. Því ætti ekki að nota Tasmar á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Í dýrarrannsóknum barst tolcapón í móðurmjól.

Ekki er vitað hvort óhætt sé að gefa ungbörnum tolcapón. Því eiga konur ekki að hafa barn á brjósti meðan þær taka Tasmar.

Frjósemi

Vart varð við eituráhrif á fósturvísa og fóstur í rottum og kaninum eftir að tolkapón hafði verið gefið (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Tasmar á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við klínískar rannsóknir hefur ekkert komið fram sem bendir til þess að Tasmar hafi óæskileg áhrif á aksturshæfni sjúklinga og hæfni þeirra til að stjórna vélum. Samt skal benda sjúklingum á að aksturshæfni þeirra og hæfni til að stjórna vélum getur skerst vegna einkenna parkinsonsveiki.

Sem COMT hemill er vitað að Tasmar eykur aðgengi levódópa sem gefið er samhliða. Aukning í dópamínvirkni sem fylgir þessu getur leitt til dópamínvirkra aukaverkana sem koma fram við meðferð með COMT hemlum. Ráðleggja á sjúklingum sem fá meðferð með levódópa og hafa fundið fyrir syfju og/eða tilvikum um skyndilegan svefn að forðast akstur eða taka þátt í athöfnum þar sem skert einbeiting getur sett þá sjálfa eða aðra í hættu á alvarlegum skaða eða dauða (t.d. stjórnun véla) þar til slík endurtekin tilvik og syfja hafa hætt (sjá einnig kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar tengdar notkun Tasmar sem koma oftast fyrir en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eru skráðar í töfluna hér að neðan. Hins vegar er Tasmar, sem COMT hemill, þekkt fyrir að auka aðgengi levódópa sem gefið er samhliða. Aukning á örvun dópamínvirkni sem þar af leiðir getur leitt til dópamínvirkra aukaverkana sem fram koma eftir meðferð með COMT hemlum. Algengastar af þessum aukaverkunum eru aukin hreyfingatrengsla, ógleði, uppköst, kviðverkir, yfirlið, aukaverkanir sem tengjast réttstöðublóðþrýstingslækkun, hægðatregða, svefntruflanir, svefnhöfði, ofskynjanir.

Eina aukaverkunin sem algengt var að ylli meðferðarrofi Tasmar í klínískum rannsóknum var niðurgangur (sjá kafla 4.4).

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Reynsla af Tasmar úr slembiröðuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með parkinsonsveiki kemur fram í eftirfarandi töflu þar sem upp eru taldar aukaverkanir sem hugsanlega tengjast Tasmar.

Samantekt á aukaverkunum sem hugsanlega eru taldar tengjast Tasmar, með grófreiknaðri tíðni úr III . stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu:

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýking í efri hluta öndurarvegs
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnröskun
		Óhóflegir draumar
		Svefnhöfði
		Ringlun
		Ofskynjanir
	Sjaldgæfar	Hvatastjórnunarraskanir* (Aukin kynhvöt, kynlífsfíkn, spilafíkn, eyðslu- eða kaupfíkn, lotugræðgi, matarfíkn (sjá kafla 4.4))

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Taugakerfi	Mjög algengar	Hreyfingatregða
		Vöðvaspennutruflun
		Höfuðverkur
		Sundl
		Syfja
		Réttstöðuröskun
	Sjaldgæfar	Illkynja sefunarheilkenni (sjá kafla 4.4)
	Algengar	Vanhreyfni
		Yfirlið
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði
		Niðurgangur
	Algengar	Uppköst
		Hægðatregða
		Munnþurrkur
		Kviðverkur
		Meltingartruflanir
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Lystarstol
Húð og undirhúð	Algengar	Aukin svitamyndun
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Litarbreytingar á þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Brjóstverkur
Lifransjúkdómar	Mjög sjaldgæfar	Alvarlegur lifrarfrumuskaði sem í mjög sjaldgæfum tilfellum getur valdið dauða* (sjá kafla 4.4)
Rannsóknir	Algengar	Hækkanir á alanínámínótransferasa (ALT)

*** Aukaverkanir þar sem ekki var hægt að áætla tíðni út frá klínískum rannsóknum (þ.e. þar sem tiltekin aukaverkun kom ekki fram í klínískum rannsóknum en var eingöngu tilkynnt eftir markaðssetningu lyfsins) eru merktar með stjörnu (*) og tíðni þeirra hefur verið reiknuð samkvæmt evrópskum leiðbeiningum.**

Hækkanir á alanínámínótransferasa

Hækkanir á alanínámínótransferasa (ALT) sem námu yfir þreföldum efri mörkum þess sem eðlilegt er komu fyrir hjá 1% sjúklunga sem fengu Tasmar 100 mg þrisvar á dag og 3% sjúklunga á 200 mg þrisvar á dag. Hækkanir voru u.þ.b. tvisvar sinnum líklegri hjá konum. Hækkanirnar komu venjulega fram 6 til 12 vikum frá upphafi meðferðar og tengdust engum klínískum einkennum. Í um helmingi tilvika fóru gildi transamínasa sjálfkrafa aftur að upphafsgildum, þótt sjúklingar héldu meðferðinni með Tasmar áfram. Hvað varðar hinn helminginn fóru transamínasagildi aftur í það horf sem þau voru fyrir meðferð þegar hún var stöðvuð.

Lifrarfrumuskaði

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik um alvarlegan lifrarfrumuskaða sem olli dauða eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.4).

Illkynja sefunarheilkenni

Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik um sjúklunga með einkenni sem bentu til einkennasambands illkynja sefunarheilkennis, NMS (sjá kafla 4.4), eftir að dregið var úr meðferð með Tasmar eða hún stöðvuð og eftir að meðferð með Tasmar var hafin jafnhliða því sem marktækt var dregið úr öðrum samhliða lyfjum með dópamínvirkni. Að auki hefur orðið vart við rákvöðvalýsu í kjölfar NMS eða alvarlegrar hreyfingatregðu.

Litabreyting á þvagi

Tolkapón og umbrotsefni þess eru gul og geta valdið hættulausri litarstyrkingu á þvagi sjúklings.

Hvatastjórnunarraskanir

Spilafíkn, aukin kynhvöt, kynlífssíkn, eyðslu- eða kaupfíkn, lotugræðgi og matarfíkn getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með dópamínörvum og/eða öðrum dópamínvirkum lyfjum, eins og Tasmar, ásamt levódópa (sjá kafla 4.4 „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik af ofskömmtnun með tolkapón töflum, annað hvort fyrir slysn eða vísvitandi. Hins vegar voru klínískar aðstæður þessa tilfella svo mismunandi að ekki er hægt að draga saman almenna niðurstöðu af þessu tilfellum.

Stærsti skammtur af tolkapóni sem mönnum var gefinn var 800 mg þrisvar á dag, með og án samhliða levódópagjafar, í einnar viku rannsókn hjá rosksnum, heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hæsta þéttni tolkapóns í plasma við þann skammt var að meðaltali 30 µg/ml (samanborið við 3 og 6 µg/ml við 100 mg og 200 mg af tolkapóni þrisvar á dag, hvorum skammti um sig). Ógleði, uppköst og sundl komu fyrir, einkum ef levódópa var gefið samhliða.

Meðferð ofskömmtnunar

Ráðlagt er að leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús. Mælt er með almennri stuðningsmeðferð. Vegna eðlis- og efnafræðilegra eiginleika efnasambandsins er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við parkinsonsveiki, önnur dópamínvirk lyf, ATC flokkur: N04BX01

Verkunarháttur:

Tolkapón er sérhæfður og afturkræfur katekól-*O*-metýl-transferasa (COMT) hemill sem er virkur við inntöku. Sé lyfið gefið samhliða levódópa og arómatískum amínósýrudekarboxýlasahemli (AADC-I), leiðir það til stöðugri plasmaþéttni levódópa með því að minnka umbrot levódópa í 3-metoxý-4-hýdroxý-L-fenýlalanín (3-OMD).

Mikil þéttni 3-OMD í plasma hefur verið tengd slæmri svörun við levódópa hjá sjúklingum með parkinsonsveiki. Tolkapón dregur verulega úr myndun 3-OMD.

Lyfhrif:

Rannsóknir á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa sýnt að tolkapón hamlar afturkræft virkni COMT í rauðum blóðkornum í mönnum eftir inntöku. Beint samband er milli hömlunarinnar og plasmaþéttni tolkapóns. Með 200 mg af tolkapóni er hámarkshömlun á virkni COMT í rauðu blóðkornunum að meðaltali yfir 80%. Meðan 200 mg af Tasmar eru gefin þrisvar á dag, er lágmarkshömlun á virkni COMT í rauðu blóðkornunum 30% til 45%, án þolmyndunar.

Skammvinn hækkun COMT virkninnar í rauðu blóðkornunum í gildi hærri en fyrir meðferðina sást eftir að hætt var að gefa tolkapón. Rannsókn á sjúklingum með parkinsonsveiki staðfesti þó að eftir að meðferðinni var hætt, varð engin marktæk breyting á lyfjahvörfum levódópa eða svörun sjúklingsins gagnvart levódópa miðað við gildi frá því fyrir meðferðina.

Þegar Tasmar er gefið með levódópa, eykur það hlutfallslegt aðgengi (AUC) levódópa um það bil tvöfalt. Þetta stafar af minni úthreinsun L-dópa sem veldur lengingu á endanlegum helmingunartíma brothvarfs ($t_{1/2}$) levódópa. Almenn hafði það ekki áhrif á hæstu meðalþéttni levódópa í plasma (C_{max}) og hvenær hún kemur fram (t_{max}). Áhrifin hefjast eftir fyrstu gjöf. Rannsóknir á heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með parkinsonsveiki hafa staðfest að hámarksáhrif nást með 100 - 200 mg af tolkapóni. Plasmaþéttni 3-OMD minnkaði greinilega og í réttu hlutfalli við skammtastærð ef tolkapón var gefið samhliða levódópa/AADC-I (arómatískum amínósýrudekarboxýlasahemli) (benserazíð eða karbídópa).

Áhrif tolkapóns á lyfjahvörf levódópa eru áþekkt hvað varðar öll lyfjaform levódópa/benserazíðs og levódópa/karbídópa; þau eru óháð levódópa skammtinum, levódópa/AADC-I (benserazíð eða karbídópa) hlutfallinu og notkun forðalyfja.

Verkun og Öryggi:

Í tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hefur verið sýnt fram á um það bil 20% til 30% marktæka styttingu á tímalengd einkennanna (OFF-time) og áþekkt lengingu á einkennalausum tíma (ON-time), samfara vægari einkennum hjá sjúklingum með sveiflukenndar hreyfingar sem fengu Tasmar. Almenn virknimat rannsóknarmanna benti jafnframt til marktæks bata (improvement).

Í tvíblindri rannsókn var Tasmar borið saman við entakapón hjá sjúklingum með Parkinsonssjúkdóm sem höfðu einkenni (OFF time) í a.m.k. 3 klukkustundir á dag þótt þeir væru á ákjósanlegustu (optimal) levódópameðferð. Aðal mælikvarði á verkun var hlutfall þeirra sjúklinga þar sem einkennalaus tími (ON time) jókst um meira en 1 klukkustund (sjá töflu 1).

Tafla 1 Fyrsti endapunktur og aukaendapunktur í tvíblindri rannsókn

	Entakapón N=75	Tolkapón N=75	p gildi	95% CI
Fyrsti endapunktur				
Fjöldi (hlutfall) með svörun sem nam ≥ 1 klst. af einkennalausum tíma	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
Auka endapunktur				
Fjöldi (hlutfall) með meðal eða greinilegan bata	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Fjöldi (hlutfall) með bata samkvæmt fyrsta- og aukaendapunkti	13 (17%)	24 (32%)	Á ekki við	Á ekki við

5.2 Lyfjahvörf

Við meðferðarskammta eru lyfjahvörf tolkapóns línuleg og óháð samhliða gjöf levódópa/AADC-I (benserazíð eða karbídópa).

Frásög

Tolkapón frásogast hratt og er t_{max} um það bil 2 klukkustundir. Heildaraðgengi eftir gjöf til inntöku er um það bil 65%. Tolkapón hleðst ekki upp þegar 100 eða 200 mg eru gefin þrisvar á dag. Við þessa skammta er C_{max} um það bil 3 og 6 $\mu\text{g/ml}$, fyrir hvorn skammt um sig. Matur tefur frásög tolkapóns og dregur úr því, en hlutfallslegt aðgengi skammts af tolkapóni sem tekinn er með mat er samt 80% til 90%.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (V_{ss}) tolkapóns er lítið (9 l). Tolkapón dreifist ekki víða um vefi vegna þess hversu mjög það binst plasmapróteinum (>99,9%). Tilraunir *in vitro* hafa sýnt að tolkapón binst einkum abúminí í sermi.

Umbrot/brotthvarf

Tolkapón umbrotnar nær algjörlega áður en það skilst út og aðeins mjög lítið (0,5% af skammtinum) finnst óbreytt í þvagi. Helsta umbrotsleið tolkapóns er tenging í óvirkt glúkúroníð. Auk þess metýlerar

COMT efnið og breytir því í 3-O-metýl-tolkapón og cytókróm P450 3A4 og P450 2A6 breyta því í prímeran alkóhól (hýdroxýlerar metýlhópin), sem oxast síðan í karboxýlsýru. Afoxun í meint amín og eftirfarandi N-acetýlering kemur fyrir í minna mæli. Eftir gjöf til inntöku skilst 60% af umbrotsefnum lyfsins út með þvagi og 40% með saur.

Tolkapón er lyf með lítið útdráttarhlutfall (útdráttarhlutfall = 0,15) og hreinsast það í meðallagi hratt út úr líkamanum með úthreinsun sem nemur um 7 l/klst. Helmingunartími ($t_{1/2}$) fyrir tolkapón er um það bil 2 klukkustundir.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna hættu á lifrarskemmdum sem komu fram eftir að Tasmar var markaðssett er lyfið ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm eða hækkuð lifrarsím. Rannsókn á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur sýnt að fremur vægir lifrarsjúkdómar án skorpulifrar hafa engin áhrif á lyfjahvörf tolkapóns. Hjá sjúklingum með væga skorpulifur, minnkaði þó úthreinsun óbundins tolkapóns um næstum 50%. Þessi minnkun getur tvöfaldað meðalþétni óbundins lyfs.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf tolkapóns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Þó hafa tengsl nýrnastarfsemi og lyfjahvarfa tolkapóns verið rannsökuð með því að notast við lyfjahvörf sjúklingahópa meðan á klínískum rannsóknum stóð. Upplýsingar um meira en 400 sjúklinga hafa staðfest að á stóru bili kreatínínúthreinsunar (30-130 ml/mín.) hefur nýrnastarfsemi ekki áhrif á lyfjahvörf tolkapóns. Þetta má skýra með því að aðeins örlítið af óbreyttu tolkapóni skilst út með þvagi og helsta umbrotsefni tolkapóns, glúkúroníð þess, skilst bæði út með þvagi og galli (saur).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eituráhrifum eftir endurtekna skammta, eituráhrifum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eituráhrifum á æxlun.

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif

Í 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum sem fengu meðalstóra og stóra skammta af tolkapóni höfðu 3% og 5% í hvorum hóp fengið nýrnaþekjuæxli (kirtilæxli eða þekjuvefskrabbamein). Hins vegar komu engin einkenni eituráhrifa á nýru fram hjá hópi sem fékk litla skammta. Vart varð við aukna tíðni kirtlakrabbameina í legi hjá rottum sem fengu stóra skammta í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum. Ekki fundust svipuð krabbameinsvaldandi áhrif á nýru við rannsókn á músum eða hundum.

Stökkbreytandi áhrif

Sýnt var fram á að tolkapón hefur ekki eituráhrif á erfðafni í stökkbreytingarannsóknum yfirleitt.

Skaðleg áhrif á frjósemi

Sýnt var fram á að tolkapón var hvorki vansköpunarvaldur né hafði það áhrif sem máli skiptu á frjósemi þegar það var gefið eitt sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kalsíum hýdrógen fosfat (vatnsfrítt)

Örkristallaður sellulósi

Póvídón K30

Natríum sterkju glýkólat

Laktósa einhýdrat

Talkúm

Magnesium stearat

Filmuhúð

Hýdroxýprópýl metýlsellulósi

Talkúm

Gult járnoxíð

Etýl sellulósi

Títan tvíoxíð (E171)

Tríacetín

Natríum lárýl sulfat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PE/PVDC þynnupakkningar (í pakkningastærðunum 30 eða 60 filmuhúðaðar töflur). Gulbrún glerglös án þurrkefnis (í pakkningastærðunum 30, 60, 100 eða 200 filmuhúðaðar töflur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublín 15

DUBLIN

Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. ágúst 2004

Dagsetning síðustu endurnýjunar: 31. ágúst 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Tasmar 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af tolkapóni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Appelsínugular eða brúngular, sexhyrndar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur. Á aðra hlið þeirra er grafið „TASMAR“ og „200“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tasmar er ætlað til notkunar ásamt levódópa/benserazið eða levódópa/karbídópa við meðferð sjúklunga með parkinsonsveiki af óþekktum ástæðum og sveiflukenndar hreyfingar (motor fluctuations), sem svara meðferð með levódópa en svara ekki eða þola ekki meðferð með öðrum katekól-*O*-metýltransferasa (COMT) hemlum (sjá kafla 5.1). Vegna hættu á bráðum lifrarskemmdum sem geta verið lífshættulegar á ekki að líta á Tasmar sem fyrsta val á viðbótarmeðferð við levódópa/benserazið eða levódópa/karbídópa (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Þar sem eingöngu á að nota Tasmar samhliða levódópa/benserazið og levódópa/karbídópa, eiga leiðbeiningar um notkun þessara levódópa lyfja líka við þegar þau eru gefin samhliða Tasmar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Börn

Ekki er mælt með notkun Tasmar fyrir börn yngri en 18 ára, þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun. Ábendingar fyrir notkun Tasmar eiga ekki við um börn og unglunga.

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun Tasmar fyrir aldraða sjúklinga.

Skert lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.3)

Tasmar er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm eða hækkuð lifrarensím.

Skert nýrnarástarfsemi (sjá kafla 5.2)

Ekki er mælt með skammtaaðlögun Tasmar hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnarástarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 ml/mín. eða meiri). Gæta skal varúðar við meðferð sjúklunga með verulega skerta nýrnarástarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín). Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi þol tolkapóns hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Einungis læknar með reynslu af meðhöndlun langt gegnginnar parkinsonsveiki mega ávísa Tasmar og hafa umsjón með lyfjagöfnni.

Tasmar er gefið til inntöku þrisvar á dag.

Tasmar má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Tasmar töflur eru filmuhúðaðar og á að gleypa þær í heilu lagi því tolkapón er beiskt á bragðið.

Tasmar má gefa með öllum lyfjaformum levódópa/benserazíð og levódópa/karbídópa (sjá einnig kafla 4.5).

Fyrsta skammt dagsins af Tasmar á að taka ásamt fyrsta skammti dagsins af levódópalyfinu og hina skammtana á að gefa u.þ.b. 6 og 12 klst. síðar. Tasmar má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður skammtur af Tasmar er 100 mg þrisvar á dag, ávallt sem viðbót við levódópa/benserazíð eða levódópa/karbídópa meðferð. Meðferðarskammt á aðeins að auka í 200 mg þrisvar á dag við sérstakar aðstæður, þegar sá stigvaxandi, klíníski ávinningur sem vænst er réttlætir aukna hættu á lifrarviðbrögðum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef talsverður klínískur ávinningur kemur ekki fram innan 3 vikna frá upphafi meðferðar (hver svo sem skammtur er) á að hætta að nota Tasmar.

Ekki á að fara yfir hámarks lækningalegan skammt sem nemur 200 mg þrisvar á dag, þar sem ekkert bendir til viðbótarvirkni við hærri skammta.

Athuga skal lifrarstarfsemi áður en meðferð með Tasmar hefst og síðan fylgjast með henni á 2 vikna fresti fyrsta meðferðarárið, á 4 vikna fresti næstu 6 mánuðina og á 8 vikna fresti eftir það. Sé skammtur aukinn í 200 mg þrisvar á dag, á að hafa eftirlit með lifrarensímum áður en skammtur er aukinn og endurtaka það síðan með sömu tíðni eins og tilgreint er hér að framan (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Einnig skal stöðva meðferð með Tasmar ef ALT (alanínámínótransferasi) og/eða AST (aspartatamínótransferasi) fara yfir efri mörk eðlilegra gilda eða einkenni benda til byrjandi lifrabilunar (sjá kafla 4.4).

Levódópa aðlögun meðan á meðferð með Tasmar stendur

Þar sem Tasmar dregur úr umbroti levódópa í líkamanum, geta komið fram aukaverkanir vegna aukinnar levódópabéttni við upphaf meðferðar með Tasmar. Í klínískum rannsóknum þurfti að minnka daglegan levódópaskammt hjá yfir 70% sjúklinga ef daglegur levódópaskammtur þeirra var >600 mg eða sjúklingar voru með miðlungi mikla eða alvarlega hreyfingategðu áður en meðferð hófst.

Meðalminnkun á daglegum levódópaskammti var um 30% hjá þeim sjúklingum sem þurftu minni levódópaskammt. Þegar meðferð með Tasmar hefst, á að upplýsa alla sjúklinga um einkenni ofskömmtunar levódópa og hvað gera skuli ef slíkt kemur fyrir.

Levódópa aðlögun þegar Tasmar er hætt

Eftirfarandi tillögur byggja á lyfjafræðilegum grunni og hafa ekki verið metnar í klínískum rannsóknum. Ekki á að minnka levódópaskammt þegar meðferð með Tasmar er stöðvuð vegna aukaverkana sem tengjast of miklu levódópa. Þegar meðferð með Tasmar er stöðvuð af öðrum ástæðum en of miklu levódópa, getur hins vegar þurft að auka levódópaskammt svo hann verði sá sami eða stærri en áður en meðferð með Tasmar hófst, einkum ef levódópa var minnkað mikið hjá sjúklingi við upphaf meðferðar með Tasmar. Í öllum tilvikum á að fræða sjúklinga um einkenni vanskömmtnar levódópa og hvað gera á ef slíkt kemur fyrir. Þörf fyrir aðlögun levódópaskammta er líklegust á fyrstu 1-2 dögum frá því að meðferð með Tasmar var stöðvuð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir tolkapóni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Vísbendingar um lifrarsjúkdóm eða hækkuð lifrarensím
- Alvarleg hreyfingategða
- Saga um einkennasamband illkynja sefjunarheilkennis (NMS) og/eða rákvöðvalýsu án undangengins áverka eða ofurhita
- Krómfiklaæxli.
- Meðferð með ósérhæfðum mónóamínóoxídasahemlum (MAO)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þeir læknar einir eiga að hefja meðferð með Tasmar sem hafa reynslu af meðhöndlun á langt genginni parkinsonsveiki, þannig að tryggja megi viðeigandi mat á áhættu/ávinningi. Tasmar á ekki að ávísa fyrir en búið er að ræða ítarlega við sjúklinginn um alla áhættu því samfara.

Ef ekki er um umtalsverðan, klínískan ávinning að ræða á fyrstu 3 vikunum eftir að meðferð hefst, á að stöðva notkun Tasmar óháð því hver skammtur er.

Lifrarskaði

Vegna hættu á sjaldgæfum en hugsanlega lífshættulegum bráðum lifrarskaða, er Tasmar eingöngu ætlað til notkunar hjá sjúklingum með sjálfvakta parkinsonsveiki og sveiflukenndar hreyfingar (motor fluctuations), sem svara meðferð með levódópa en svara ekki eða þola ekki meðferð með öðrum COMT hemlum. Ekki er hægt að sjá fyrir í öllum tilvikum með vissu hvort svæsin lifrabólga muni koma upp með því að fylgjast reglulega með lifrarensímum. Hins vegar er almennt talið að sé lifrarskaði af völdum lyfja greindur snemma og notkun lyfsins sem talið er valda skaðanum hætt samstundis auki það líkurnar á bata. Lifrarskaði hefur oftast komið fram 1 til 6 mánuðum eftir að meðferð með Tasmar hefst. Að auki hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tilkynnt um síðkomna lifrabólgu eftir um það bil 18 mánaða meðferð.

Einnig er vakin athygli á að konur gætu verið í meiri hættu á að fá lifrarskaða (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð hefst: Ef lifrarstarfsemiþróf eru óeðlileg eða merki eru um skerta lifrarstarfsemi, á ekki að ávísa Tasmar. Ef ávísa á Tasmar, á að ræða við sjúklinginn um einkenni sem geta gefið til kynna lifrarskaða og að hafa eigi samband við lækninn tafarlaust.

Meðan á meðferð stendur: Fylgjast skal með lifrarstarfsemi á 2 vikna fresti fyrsta meðferðarárið, á 4 vikna fresti næstu 6 mánuðina og á 8 vikna fresti eftir það. Sé skammtur aukinn í 200 mg þrisvar á dag, á að hafa eftirlit með lifrarensímum áður en skammtur er aukinn og endurtaka það síðan með sömu tíðni eins og að framan greinir. Hætta á meðferð tafarlaust ef ALT og/ eða AST fara yfir efri mörk þess sem eðlilegt er eða ef fram koma einkenni sem benda til þess að lifrabilun sé í uppsiglingu (þrálát ógleði, þreyta, svefnhöfði, lystarleysi, gula, dökkt þvag, kláði og eymsli í efri hægri fjórðungi kviðar).

Ef meðferð er stöðvuð: Sjúklingar sem sýna merki um bráðan lifrarskaða meðan þeir eru á Tasmar og eru teknir af lyfinu, geta verið í aukinni hættu á lifrarskaða ef meðferð með Tasmar er hafin að nýju. Í samræmi við það á ekki að koma til greina að slíkir sjúklingar séu settir í endurmeðferð.

Illkynja sefjunarheilkenni (NMS)

Hjá sjúklingum með parkinsonsveiki hefur NMS tilhneigingu til að koma fram þegar lyfjagjöf til örvarar dópamínvirkni er stöðvuð. Ef einkenni koma fram eftir að Tasmar meðferð hefur verið stöðvuð, eiga læknar því að hugleiða aukningu á levódópaskammti sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Komið hafa fram örfá tilvik sem lýsa sér eins og NMS í tengslum við Tasmar meðferð. Einkenni hafa yfirleitt komið fram á meðan á Tasmar meðferð hefur staðið eða stuttu eftir að meðferð hefur verið hætt. Illkynja sefjunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) einkennist af hreyfieinkennum (stirðleika, vöðvakippum og skjálfta), breytingum á geðástandi (uppnámi, ringlun, hugstoli og dái), hækkuðum líkamshita, vanstarfsemi ósjálfráða kerfisins (óstöðugum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti) og hækkuðum kreatínfosfókínasa í sermi (CK) sem getur verið afleiðing vöðvalýsu. Hafa skal NMS í huga jafnvel þótt ekki séu öll ofangreind einkenni til staðar. Við slíka sjúkdómsgreiningu á að hætta notkun Tasmar tafarlaust og fylgjast náið með sjúklingi.

Áður en meðferð hefst: Til þess að draga úr hættu á NMS á ekki að ávísa Tasmar handa sjúklingum með alvarlega hreyfingatregðu eða sögu um NMS, að meðtaldri rákvöðvalýsu eða ofurhita (sjá kafla 4.3). Sjúklingar sem fá mörg lyf með áhrifum á mismunandi taugabrautir miðtaugakerfis (t.d. þunglyndislyf, sefandi lyf, andkólínvirk lyf) geta átt frekar á hættu að fram komi NMS.

Hvatastjórnunarraskanir

Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með tilliti til hvatastjórnunarröskunar. Vekja skal athygli sjúklinga og umönnunaraðila á hegðunareinkennum sem tengjast hvatastjórnunarröskunum, þ.m.t. spilafíkn, aukin kynhvöt, kynlífsfíkn, eyðslu- eða kaupfíkn, lotugræðgi og matarfíkn, sem geta komið fram hjá sjúklingum á meðferð með dópamínörvum og/eða öðrum dópamínvirkum lyfjum, eins og Tasmar, ásamt levódópa. Ráðlagt er að endurskoða meðferð ef slík einkenni koma fram.

Hreyfingategða, ógleði og aðrar aukaverkanir sem fylgja levódópa

Sjúklingar geta orðið fyrir auknum aukaverkunum sem fylgja levódópa. Oft má draga úr þeim með því að minnka levódópaskammtinn (sjá kafla 4.2).

Niðurgangur

Við klínískar rannsóknir kom niðurgangur fram hjá 16% sjúklinga sem fengu 100 mg af Tasmar þrisvar á dag og 18% sjúklinga sem fengu 200 mg af Tasmar þrisvar á dag miðað við 8% þeirra sem fengu lyfleysu. Niðurgangur tengdur Tasmar hófst venjulega 2 til 4 mánuðum eftir að meðferð hófst. Niðurgangur olli meðferðarrofi hjá 5% sjúklinga sem fengu 100 mg og 6% sjúklinga sem fengu 200 mg af Tasmar þrisvar á dag miðað við 1% þeirra sem fengu lyfleysu.

Milliverkun við benserazíð

Vegna milliverkunar stórra skammta af benserazíði og tolkapóns (veldur hækkuðum gildum benserazíðs) á læknir sá sem ávísar lyfinu að vera vakandi fyrir skammtaháðum aukaverkunum þar til frekari reynsla er fengin (sjá kafla 4.5).

MAO-hemlar

Tasmar á ekki að gefa samhliða ósérhæfðum mónóamínóxídashemlum (MAO) (t.d. fenelzín og tranýlcýprómín). Samsetning MAO-A og MAO-B hemla samsvarar ósérhæfðri MAO-hömlun, því ætti ekki að gefa þá báða samhliða Tasmar og levódópa lyfjum (sjá einnig kafla 4.5). Ekki skal nota sérhæfða MAO-B hemla í stærri skömmtum en ráðlagðir eru (t.d. selegilín 10 mg/dag) þegar þeir eru gefnir samhliða Tasmar.

Warfarín

Þar sem klínískar upplýsingar varðandi samsetningu warfaríns og tolkapóns eru takmarkaðar, á að fylgjast með storkugildum þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

Sérstakir sjúklingahópar

Gæta skal varkárni við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um það hvernig tolkapón þolist hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Tasmar inniheldur laktósa og natríum

Sjúklingar með galaktósaþþól, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sem COMT hemill er vitað að Tasmar eykur aðgengi levódópa þegar það er gefið samhliða. Aukning í dópamínvirkni sem fylgir þessu getur leitt til dópamínvirkra aukaverkana sem koma fram við meðferð með COMT hemlum. Algengustu aukaverkanirnar eru aukin hreyfingategða, ógleði, uppköst, kviðverkir, yfirlið, aukaverkanir sem tengjast réttstöðublóðþrýstingslækkun, hægðategða, svefntruflanir, syfja, ofskynjanir.

Levódópa hefur verið tengt syfju og skyndilegum svefni. Örsjaldan hefur verið greint frá skyndilegum svefni meðan á daglegum athöfnum stendur, í sumum tilvikum án þess að sjúklingur geri sér grein fyrir því og án viðvörunareinkenna. Upplýsa verður sjúklinga um þetta og ráðleggja þeim að gæta varúðar við akstur eða stjórnun véla á meðan á meðferð með levódópa stendur. Sjúklingar sem hafa

fundið fyrir syfju og/eða tilvikum um skyndilega svefn verða að forðast akstur eða stjórnun véla (sjá kafla 4.7). Ennfremur má íhuga að minnka skammt levódópa eða stöðva meðferð.

Katekól og önnur lyf sem katekól-O-metýltransferasi (COMT) umbrýtur

Tolkapón getur haft áhrif á lyfjahvörf lyfja sem COMT umbrýtur. Ekki greindust nein áhrif á lyfjahvörf karbídópa sem er hvarfefni COMT. Vart varð við milliverkun við benserazíð, en það getur valdið hækkuðum gildum benserazíðs og virks umbrotsefnis þess. Áhrifin voru háð skammti benserazíðs. Sú plasmabéttni benserazíðs sem sást eftir samhliða gjöf tolkapóns og benserazíðs-25 mg/levódópa hélst innan þeirra marka sem sést þegar levódópa/benserazíð er gefið eitt sér. Þegar tolkapón og benserazíð-50 mg/levódópa voru gefin samhliða, átti plasmabéttni benserazíðs það hins vegar til að hækka fram yfir það sem vanalega sést þegar levódópa/benserazíð er gefið eitt sér. Áhrif tolkapóns á lyfjahvörf annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli COMT, svo sem alfa-metýldópa, dóbutamíns, apómorfíns, adrenalíns og ísóprenalíns hafa ekki verið metin. Læknar sem ávísa lyfinu eiga að vera vakandi fyrir aukaverkunum af völdum meintra hækkana á plasmagildum þessara lyfja þegar þau eru gefin með Tasmar.

Áhrif tolkapóns á umbrot annarra lyfja

Vegna sækni tolkapóns í cýtókróm *CYP2C9 in vitro*, getur það haft áhrif á lyf sem eru háð þessu umbrotsferli um úthreinsun, svo sem tólbútamíð og warfarín. Við rannsókn á milliverkunum breytti tolkapón ekki lyfjahvörfum tólbútamíðs. Þess vegna virðast milliverkanir sem skipta máli klínískt þar sem cýtókróm *CYP2C9* kemur við sögu ólíklegar.

Þar sem takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun warfaríns og tolkapóns, er mælt með því að fylgst sé með storkugildum þegar þessi lyf eru gefin samtímis.

Lyf sem auka katekólamín

Þar sem að tolkapón hefur áhrif á umbrot katekólamína eru milliverkanir við önnur lyf sem hafa áhrif á þéttni katekólamína fræðilega mögulegar.

Þegar Tasmar var gefið samhliða levódópa/karbídópa og desipramíni, varð engin marktæk breyting á blóðþrýstingi, hjartslætti eða þéttni desipramíns í plasma. Almennt séð urðu aukaverkanir örlítið algengari. Þessar aukaverkanir voru fyrirsjáanlegar vegna þekktra aukaverkana lyfjanna þriggja hvers um sig. Þess vegna skal gæta varúðar þegar öflugir hemlar á upptöku noradrenalíns svo sem desipramín, maprótilín eða venlafaxín eru gefnir sjúklingum með parkinsonsveiki sem eru í meðferð með Tasmar og levódópa lyfjum.

Við klínískar rannsóknir urðu sjúklingar sem fengu Tasmar/levódópalyf fyrir áþekktum aukaverkunum, óháð því hvort þeir fengu selegilín (MAO-B hemil) samhliða eða ekki.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun tolkapóns á meðgöngu. Því ætti ekki að nota Tasmar á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Í dýrarrannsóknum barst tolkapón í móðurmjólk.

Ekki er vitað hvort óhætt sé að gefa ungbörnum tolkapón. Því eiga konur ekki að hafa barn á brjósti meðan þær taka Tasmar.

Frjósemi

Vart varð við eitúraðhrif á fósturvísa og fóstur í rottum og kaninum eftir að tolkapón hafði verið gefið (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Tasmar á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við klínískar rannsóknir hefur ekkert komið fram sem bendir til þess að Tasmar hafi óæskileg áhrif á aksturshæfni sjúklinga og hæfni þeirra til að stjórna vélum. Samt skal benda sjúklingum á að aksturshæfni þeirra og hæfni til að stjórna vélum getur skerst vegna einkenna parkinsonsveiki.

Sem COMT hemill er vitað að Tasmar eykur aðgengi levódópa sem gefið er samhliða. Aukning í dópamínvirkni sem fylgir þessu getur leitt til dópamínvirkra aukaverkana sem koma fram við meðferð með COMT hemlum. Ráðleggja á sjúklingum sem fá meðferð með levódópa og hafa fundið fyrir syfju og/eða tilvikum um skyndilegan svefn að forðast akstur eða taka þátt í athöfnum þar sem skert einbeiting getur sett þá sjálfa eða aðra í hættu á alvarlegum skaða eða dauða (t.d. stjórnun véla) þar til slík endurtekin tilvik og syfja hafa hætt (sjá einnig kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar tengdar notkun Tasmar sem koma oftast fyrir en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eru skráðar í töfluna hér að neðan. Hins vegar er Tasmar, sem COMT hemill, þekkt fyrir að auka aðgengi levódópa sem gefið er samhliða. Aukning á örvun dópamínvirkni sem þar af leiðir getur leitt til dópamínvirkra aukaverkana sem fram koma eftir meðferð með COMT hemlum. Algengastar af þessum aukaverkunum eru aukin hreyfingatrengsla, ógleði, uppköst, kviðverkir, yfirlið, aukaverkanir sem tengjast réttstöðublóðþrýstingslækkun, hægðatrengsla, svefntruflanir, svefnhöfði, ofskynjanir.

Eina aukaverkunin sem algengt var að ylli meðferðarrofi Tasmar í klínískum rannsóknum var niðurgangur (sjá kafla 4.4).

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Reynsla af Tasmar úr slembiröðuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með parkinsonsveiki kemur fram í eftirfarandi töflu þar sem upp eru taldar aukaverkanir sem hugsanlega tengjast Tasmar.

Samantekt á aukaverkunum sem hugsanlega eru taldar tengjast Tasmar, með grófreiknaðri tíðni úr III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu:

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýking í efri hluta öndurarvegs
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnröskun
		Óhóflegir draumar
		Svefnhöfði
		Ringlun
		Ofskynjanir
	Sjaldgæfar	Hvatastjórnunarraskanir* (Aukin kynhvöt, kynlífsfíkn, spilafíkn, eyðslu- eða kaupfíkn, lotugræðgi, matarfíkn (sjá kafla 4.4))
Taugakerfi	Mjög algengar	Hreyfingatrengsla
		Vöðvaspennutruflun
		Höfuðverkur
		Sundl

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
		Syfja
		Réttstöðuröskun
	Sjaldgæfar	Illkynja sefunarheilkenni (sjá kafla 4.4)
	Algengar	Vanhreyfni
		Yfirlið
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði
		Niðurgangur
	Algengar	Uppköst
		Hægðatregða
		Munnþurrkur
		Kviðverkur
		Meltingartruflanir
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Lystarstol
Húð og undirhúð	Algengar	Aukin svitamyndun
Nýru og þvagfæri	Algengar	Litarbreytingar á þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Brjóstverkur
Lifrarjúkdómar	Mjög sjaldgæfar	Alvarlegur lifrarfrumuskaði sem í mjög sjaldgæfum tilfellum getur valdið dauða* (sjá kafla 4.4)
Rannsóknir	Algengar	Hækkanir á alanínamínótransferasa (ALT)

*** Aukaverkanir þar sem ekki var hægt að áætla tíðni út frá klínískum rannsóknum (þ.e. þar sem tiltekin aukaverkun kom ekki fram í klínískum rannsóknum en var eingöngu tilkynnt eftir markaðssetningu lyfsins) eru merktar með stjörnu (*) og tíðni þeirra hefur verið reiknuð samkvæmt evrópskum leiðbeiningum.**

Hækkanir á alanínamínótransferasa

Hækkanir á alanínamínótransferasa (ALT) sem námu yfir þreföldum efri mörkum þess sem eðlilegt er komu fyrir hjá 1% sjúklinga sem fengu Tasmar 100 mg þrisvar á dag og 3% sjúklinga á 200 mg þrisvar á dag. Hækkanir voru u.þ.b. tvisvar sinnum líklegri hjá konum. Hækkanirnar komu venjulega fram 6 til 12 vikum frá upphafi meðferðar og tengdust engum klínískum einkennum. Í um helmingi tilvika fóru gildi transamínasa sjálfkrafa aftur að upphafsgildum, þótt sjúklingar héldu meðferðinni með Tasmar áfram. Hvað varðar hinn helminginn fóru transamínasagildi aftur í það horf sem þau voru fyrir meðferð þegar hún var stöðvuð.

Lifrarfrumuskaði

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik um alvarlegan lifrarfrumuskaða sem olli dauða eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.4).

Illkynja sefunarheilkenni

Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik um sjúklinga með einkenni sem bentu til einkennasambands illkynja sefunarheilkennis, NMS (sjá kafla 4.4), eftir að dregið var úr meðferð með Tasmar eða hún stöðvuð og eftir að meðferð með Tasmar var hafin jafnhliða því sem marktækt var dregið úr öðrum samhliða lyfjum með dópamínvirkni. Að auki hefur orðið vart við rákvöðvalýsu í kjölfar NMS eða alvarlegrar hreyfingatregðu.

Litabreyting á þvagi

Tolkapón og umbrotsefni þess eru gul og geta valdið hættulausri litarstyrkingu á þvagi sjúklings.

Hvatastjórnunarraskanir

Spilafíkn, aukin kynhvöt, kynlífsfíkn, eyðslu- eða kaupfíkn, lotugræðgi og matarfíkn getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með dópamínörvum og/eða öðrum dópamínvirkum lyfjum, eins og Tasmar, ásamt levódópa (sjá kafla 4.4 „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik af ofskömmtnun með tolkapón töflum, annað hvort fyrir slysn eða vísvitandi. Hins vegar voru klínískar aðstæður þessa tilfella svo mismunandi að ekki er hægt að draga saman almenna niðurstöðu af þessu tilfellum.

Stærsti skammtur af tolkapóni sem mönnum var gefinn var 800 mg þrisvar á dag, með og án samhliða levódópagjafar, í einnar viku rannsókn hjá rosksnum, heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hæsta þéttni tolkapóns í plasma við þann skammt var að meðaltali 30 µg/ml (samanborið við 3 og 6 µg/ml við 100 mg og 200 mg af tolkapóni þrisvar á dag, hvorum skammti um sig). Ógleði, uppköst og sundl komu fyrir, einkum ef levódópa var gefið samhliða.

Meðferð ofskömmtnunar

Ráðlagt er að leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús. Mælt er með almennri stuðningsmeðferð. Vegna eðlis- og efnafræðilegra eiginleika efnasambandsins er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við parkinsonsveiki, önnur dópamínvirk lyf, ATC flokkur: N04BX01

Verkunarháttur:

Tolkapón er sérhæfður og afturkræfur katekól-*O*-metýl-transferasa (COMT) hemill sem er virkur við inntöku. Sé lyfið gefið samhliða levódópa og arómatískum amínósýrudekarboxýlasahemli (AADC-I), leiðir það til stöðugri plasmabéttni levódópa með því að minnka umbrot levódópa í 3-metoxý-4-hýdroxý-L-fenýlalanín (3-OMD).

Mikil þéttni 3-OMD í plasma hefur verið tengd slæmri svörun við levódópa hjá sjúklingum með parkinsonsveiki. Tolkapón dregur verulega úr myndun 3-OMD.

Lyfhrif:

Rannsóknir á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa sýnt að tolkapón hamlar afturkræft virkni COMT í rauðum blóðkornum í mönnum eftir inntöku. Beint samband er milli hömlunarinnar og plasmabéttni tolkapóns. Með 200 mg af tolkapóni er hámarkshömlun á virkni COMT í rauðu blóðkornunum að meðaltali yfir 80%. Meðan 200 mg af Tasmar eru gefin þrisvar á dag, er lágmarkshömlun á virkni COMT í rauðu blóðkornunum 30% til 45%, án þolmyndunar.

Skammvinn hækkun COMT virkninnar í rauðu blóðkornunum í gildi hærri en fyrir meðferðina sást eftir að hætt var að gefa tolkapón. Rannsókn á sjúklingum með parkinsonsveiki staðfesti þó að eftir að meðferðinni var hætt, varð engin marktæk breyting á lyfjahvörfum levódópa eða svörun sjúklingsins gagnvart levódópa miðað við gildi frá því fyrir meðferðina.

Þegar Tasmar er gefið með levódópa, eykur það hlutfallslegt aðgengi (AUC) levódópa um það bil tvöfalt. Þetta stafar af minni úthreinsun L-dópa sem veldur lengingu á endanlegum helmingunartíma

brothvarfs ($t_{1/2}$) levódópa. Almennt hafði það ekki áhrif á hæstu meðalþéttu levódópa í plasma (C_{max}) og hvenær hún kemur fram (t_{max}). Áhrifin hefjast eftir fyrstu gjöf. Rannsóknir á heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með parkinsonsveiki hafa staðfest að hámarksáhrif nást með 100 - 200 mg af tolkapóni. Plasmaþéttu 3-OMD minnkaði greinilega og í réttu hlutfalli við skammtastærð ef tolkapón var gefið samhliða levódópa/AADC-I (arómatískum amínósýrudekarboxýlasahemli) (benserazíð eða karbídópa).

Áhrif tolkapóns á lyfjahvörf levódópa eru áþekk hvað varðar öll lyfjaform levódópa/benserazíðs og levódópa/karbídópa; þau eru óháð levódópa skammtinum, levódópa/AADC-I (benserazíð eða karbídópa) hlutfallinu og notkun forðalyfja.

Verkun og Öryggi:

Í tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hefur verið sýnt fram á um það bil 20% til 30% marktæka styttingu á tímalengd einkennanna (OFF-time) og áþekka lengingu á einkennalausum tíma (ON-time), samfara vægari einkennum hjá sjúklingum með sveiflunkenndar hreyfingar sem fengu Tasmar. Almennt virknimat rannsóknarmanna benti jafnframt til marktæks bata (improvement).

Í tvíblindri rannsókn var Tasmar borið saman við entakapón hjá sjúklingum með Parkinsonssjúkdóm sem höfðu einkenni (OFF time) í a.m.k. 3 klukkustundir á dag þótt þeir væru á ákjósanlegustu (optimal) levódópameðferð. Aðal mælikvarði á verkun var hlutfall þeirra sjúklinga þar sem einkennalaus tími (ON time) jókst um meira en 1 klukkustund (sjá töflu 1).

Tafla 1 Fyrsti endapunktur og aukaendapunktur í tvíblindri rannsókn

	Entakapón N=75	Tolkapón N=75	p gildi	95% CI
Fyrsti endapunktur				
Fjöldi (hlutfall) með svörun sem nam ≥ 1 klst. af einkennalausum tíma	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
Auka endapunktur				
Fjöldi (hlutfall) með meðal eða greinilegan bata	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Fjöldi (hlutfall) með bata samkvæmt fyrsta- og aukaendapunkti	13 (17%)	24 (32%)	Á ekki við	Á ekki við

5.2 Lyfjahvörf

Við meðferðarskammta eru lyfjahvörf tolkapóns línuleg og óháð samhliða gjöf levódópa/AADC-I (benserazíð eða karbídópa).

Frásog

Tolkapón frásogast hratt og er t_{max} um það bil 2 klukkustundir. Heildaraðgengi eftir gjöf til inntöku er um það bil 65%. Tolkapón hleðst ekki upp þegar 100 eða 200 mg eru gefin þrisvar á dag. Við þessa skammta er C_{max} um það bil 3 og 6 µg/ml, fyrir hvorn skammt um sig. Matur tefur frásog tolkapóns og dregur úr því, en hlutfallslegt aðgengi skammts af tolkapóni sem tekinn er með mat er samt 80% til 90%.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (V_{ss}) tolkapóns er lítið (9 l). Tolkapón dreifist ekki víða um vefi vegna þess hversu mjög það binst plasmapróteinum (>99,9%). Tilraunir *in vitro* hafa sýnt að tolkapón binst einkum abúminu í sermi.

Umbrot/brotthvarf

Tolkapón umbrotnar nær algjörlega áður en það skilst út og aðeins mjög lítið (0,5% af skammtinum) finnst óbreytt í þvagi. Helsta umbrotsleið tolkapóns er tenging í óvirkt glúkúroníð. Auk þess metýlerar COMT efnið og breytir því í 3-O-metýl-tolkapón og cytókróm P450 3A4 og P450 2A6 breyta því í primeran alkóhól (hýdroxýlerar metýlhópinn), sem oxast síðan í karboxýlsýru. Afoxun í meint amín og eftirfarandi N-acetýlering kemur fyrir í minna mæli. Eftir gjöf til inntöku skilst 60% af umbrotsefnum lyfsins út með þvagi og 40% með saur.

Tolkapón er lyf með lítið útdráttarhlutfall (útdráttarhlutfall = 0,15) og hreinsast það í meðallagi hratt út úr líkamanum með úthreinsun sem nemur um 7 l/klst. Helmingunartími ($t_{1/2}$) fyrir tolkapón er um það bil 2 klukkustundir.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna hættu á lifrarskemmdum sem komu fram eftir að Tasmar var markaðssett er lyfið ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm eða hækkuð lifrarensím. Rannsókn á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur sýnt að fremur vægir lifrarsjúkdómar án skorpulifrar hafa engin áhrif á lyfjahvörf tolkapóns. Hjá sjúklingum með væga skorpulifur, minnkaði þó úthreinsun óbundins tolkapóns um næstum 50%. Þessi minnkun getur tvöfaldað meðalþétti óbundins lyfs.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf tolkapóns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Þó hafa tengsl nýrnastarfsemi og lyfjahvarfa tolkapóns verið rannsökuð með því að notast við lyfjahvörf sjúklingahópa meðan á klínískum rannsóknum stóð. Upplýsingar um meira en 400 sjúklinga hafa staðfest að á stóru bili kreatínínúthreinsunar (30-130 ml/mín.) hefur nýrnastarfsemi ekki áhrif á lyfjahvörf tolkapóns. Þetta má skýra með því að aðeins örlítið af óbreyttu tolkapóni skilst út með þvagi og helsta umbrotsefni tolkapóns, glúkúroníð þess, skilst bæði út með þvagi og galli (saur).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eituráhrifum eftir endurtekna skammta, eituráhrifum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eituráhrifum á æxlun.

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif

Í 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum sem fengu meðalstóra og stóra skammta af tolkapóni höfðu 3% og 5% í hvorum hóp fengið nýrnaþekjuæxli (kirtilæxli eða þekjuvefskrabbamein). Hins vegar komu engin einkenni eituráhrifa á nýru fram hjá hópi sem fékk litla skammta. Vart varð við aukna tíðni kirtlakrabbameina í legi hjá rottum sem fengu stóra skammta í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum. Ekki fundust svipuð krabbameinsvaldandi áhrif á nýru við rannsókn á músum eða hundum.

Stökkbreytandi áhrif

Sýnt var fram á að tolkapón hefur ekki eituráhrif á erfðafni í stökkbreytingarannsóknum yfirleitt.

Skaðleg áhrif á frjósemi

Sýnt var fram á að tolkapón var hvorki vansköpunarvaldur né hafði það áhrif sem máli skiptu á frjósemi þegar það var gefið eitt sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kalsíum hýdrógen fosfat (vatnsfrítt)

Örkristallaður sellulósi

Póvídón K30

Natríum sterkju glýkólat
Laktósa einhýdrat
Talkúm
Magnesíum sterat

Filmuhúð

Hýdroxýprópýl metýlsellulósi
Talkúm
Gult járnoxíð
Etýl sellulósi
Títan tvíoxíð (E171)
Triacetín
Natríum lárýl sulfat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engar sérstakar varúðarreglur um geymslu.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC þynnupakkningar (í pakkningastærðunum 30 eða 60 filmuhúðaðar töflur). Gulbrún glerglös án þurrkefnis (í pakkningastærðinni 100 filmuhúðaðar töflur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrimæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/044/004-6

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. ágúst 2004

Dagsetning síðustu endurnýjunar: 31. ágúst 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Við notkun þessa lyfs þarf að viðhafa viðbótaraðgerðir til að lágmarka eftirtalda áhættu: Alvarleg tilvik tengd lifur og illkynja sefjunarheilkenni.

Í viðbótaraðgerðunum til að lágmarka áhættu felst: Sjúklingadagbók til að skrá gildi úr lifrarprófum sem og dagsetningar þeirra. Að auki eru sjúklingum og umönnunaraðilum veittar upplýsingar um lifrarskaða og illkynja sefjunarheilkenni.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja og merkimiði fyrir glas

1. HEITI LYFS

Tasmar 100 mg filmuhúðaðar töflur
tolkapón

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg tolkapón.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
200 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.
Töflurnar á að gleypa í heilu lagi. Ekki brjóta eða mylja töfluna.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tasmar 100 mg (á eingöngu við um ytri umbúðir)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**Þynnupakkning****1. HEITI LYFS**

Tasmar 100 mg filmuhúðaðar töflur
tolkapón

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg tolkapón.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.
Töflurnar á að gleypa í heilu lagi. Ekki brjóta eða mylja töfluna.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/044/001/IS 30 töflur
EU/1/97/044/002/IS 60 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tasmar 100 mg (á eingöngu við um ytri umbúðir)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

Tasmar 100 mg filmhúðaðar töflur
tolkapón

2. NAFN HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

Viartis Healthcare Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja og merkimiði fyrir glas

1. HEITI LYFS

Tasmar 200 mg filmuhúðaðar töflur
tolkapón

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg tolkapón

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.
Töflurnar á að gleypa í heilu lagi. Ekki brjóta eða mylja töfluna.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/044/006 100 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tasmar 200 mg (á eingöngu við um ytri umbúðir)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**Þynnupakkning****1. HEITI LYFS**

Tasmar 200 mg filmuhúðaðar töflur
tolkapón

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg tolkapón

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.
Töflurnar á að gleypa í heilu lagi. Ekki brjóta eða mylja töfluna.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tasmar 200 mg (á eingöngu við um ytri umbúðir)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynna****1. HEITI LYFS**

Tasmar 200 mg filmhúðaðar töflur
tolkapón

2. NAFN HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

Viartis Healthcare Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tasmar 100 mg filmhúðaðar töflur
tolkapón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tasmar og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tasmar
3. Hvernig nota á Tasmar
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tasmar
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tasmar og við hverju það er notað

Tasmar er notað til meðferðar á parkinsonsveiki ásamt lyfinu levódópa (sem levódópa/benserazíð eða levódópa/karbídópa).

Tasmar er notað þegar enginn annar valkostur í lyfjagjöf getur komið jafnvægi á parkinsonsveikina.

Þú ert þegar að nota levódópa til meðferðar á parkinsonsveikinni.

Náttúrulegt ensím í líkamanum (COMT) katekól-*O*-metýltransferasi brýtur niður levódópa. Tasmar bælir þetta ensím og hægir því á niðurbroti levódópa. Það þýðir að þegar það er tekið með levódópa (sem levódópa/benserazíð eða levódópa/karbídópa) á það að draga úr einkennum parkinsonsveiki.

2. Áður en byrjað er að nota Tasmar

Ekki má nota Tasmar:

- ef til staðar er lifrarsjúkdómur eða hækkuð gildi lifrarensíma
- ef til staðar eru alvarlegar ósjálfráðar hreyfingar (hreyfingartregða)
- ef saga er um alvarleg einkenni vöðvastirðleika, hita eða ringlun (illkynja sefjunarheilkenni) og/eða ef um er að ræða skemmd í vöðvavefjum sem styðja við beinagrindina (rákvöðvalýsu) án undangengins áverka eða hita (ofurhita).
- ef til staðar er ofnæmi fyrir virka efninu tolkapóni eða einhverju hjálparefnanna í Tasmar
- ef til staðar er ákveðin tegund æxlis í nýrnahettumerg (krómfiklaæxli)
- ef þú tekur ákveðin lyf til meðhöndlunar á þunglyndi og kvíða sem kallast ósértækir mónóamínóxídasa (MAO) hemlar.

Varnaðarorð og varúðarreglur:

Leitið ráða læknum eða lyfjafræðingi áður en Tasmar er notað.

Þú skalt ekki byrja að taka Tasmar fyrr en lækinn

- hefur gert grein fyrir þeirri áhættu sem fylgir meðferð með Tasmar,
- hefur skýrt út þær ráðstafanir sem gera þarf til að áhætta verði í lágmarki,
- hefur svarað hverjum þeim spurningum sem kunna að vakna.

- ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð. Læknirinn mun ræða ávinning og áhættu við töku Tasmar á meðgöngu. Áhrif Tasmar hafa ekki verið rannsökuð hjá ungbörnum. Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tasmar stendur.

Láttu lækninn vita ef þú eða fjölskylda þín/umönnunaraðili takið eftir að þú sért farin/nn að fá knýjandi þörf eða löngun til að hegða þér á annan hátt en þér er eiginlegt eða að þú getir ekki haldið aftur af hvöt, knýjandi þörf eða getur ekki staðist freistinguna til að framkvæma eitthvað sem gæti skaðað þig eða aðra. Slík hegðun er kölluð hvatastjórnunarröskun og getur m.a. falist í spilafíkn, óhóflegu áti eða óhóflegri eyðslu, óeðlilega mikilli kynhvöt eða að fólk er gagntekið af auknum hugsunum um kynlíf eða tilfinningum sem tengjast kynlífi. Læknirinn gæti þurft að endurskoða lyfjameðferðina.

Ekki á að gefa Tasmar nema ekki hafi náðst nægileg stjórn á parkinsonsveikinni með annars konar meðferð.

Að auki mun læknirinn stöðva meðferðina að þremur vikum liðnum ef ekki hefur náðst nægur meðferðarárangur með Tasmar til þess að réttlæta megi áhættuna sem fylgir áframhaldandi meðferð.

Lifrarskaði

Tasmar getur valdið mjög sjaldgæfum en hugsanlega lífshættulegum lifrarskaða. Lifrarskaði hefur oftast komið fram eftir 1 mánuð og innan 6 mánaða. Einnig er hugsanlegt að skaði verði fyrir eða síðar. Einnig ber að taka fram að konur gætu verið í meiri hættu á að fá lifrarskaða.

Áður en meðferð hefst:

Til þess að draga úr hættu á lifrarskaða á ekki að nota Tasmar ef

- lifrarsjúkdómur er til staðar
- blóðsýni tekin áður en meðferð hófst sýna hækkun á prófum á lifrarstarfsemi (prófun á ALT, alanínámínótransferasa og AST, aspartatamínótransferasa).

Meðan á meðferð stendur:

Meðan meðferð stendur yfir verða blóðsýni tekin með eftirfarandi millibili:

- á 2 vikna fresti á fyrstu 12 mánuðum meðferðar,
- á 4 vikna fresti næstu 6 mánuði
- á 8 vikna fresti eftir það á meðan meðferð stendur yfir.

Meðferð verður stöðvuð ef niðurstöður blóðrannsókna eru óeðlilegar.

Meðferðin með Tasmar getur stundum valdið truflunum á lifrarstarfsemi. Því skal strax hafa samband við lækninn, ef vart verður við einkenni svo sem ógleði, uppköst, kviðverki (sérstaklega yfir lifrinni, ofarlega hægra megin í kviðnum), lystarleysi, þröttleysi, hita, dökkleitt þvag, gulu (gul húð eða augu) eða ef þú þreytist fyrir en þú átt vanda til.

Ef Tasmar hefur þegar verið tekið og fram hefur komið bráður lifrarskaði meðan á meðferð stóð, skal ekki hefja notkun Tasmar að nýju.

Illkynja sefjunarheilkenni

Einkenni illkynja sefjunarheilkennis geta komið fram við Tasmar meðferð.

Illkynja sefjunarheilkenni fylgja sum eða öll eftirfarandi einkenni:

- alvarlegur vöðvastirðleiki, kippir í vöðvum, hand- eða fótleggjum og vöðvaeymsli vöðvaskaði getur stundum valdið því að þvag verður dökkleitt
- önnur mikilvæg einkenni eru hár hiti og ringlun.

Einstaka sinnum, eftir að dregið hefur verið skyndilega úr meðferð með Tasmar eða öðrum lyfjum við parkinsonsveiki eða hún verði stöðvuð skyndilega, geta komið fram alvarleg einkenni um vöðvastirðleika, hita eða ringlun. Ef það gerist skal gera læknum viðvart.

Hafa þarf í huga eftirfarandi atriði til forvarnar.

Áður en meðferð hefst:

Til þess að draga úr hættu á illkynja sefjunarheilkenni á ekki að nota Tasmar ef til staðar eru alvarlegar ósjálfráðar hreyfingar (hreyfingatrekka) eða saga um sjúkdóm sem getur hafa verið illkynja sefjunarheilkenni.

Láta skal lækinn vita um öll lyf, bæði lyfseðilsskyld og sem fengin er án lyfseðils, þar sem hættan á illkynja sefjunarheilkenni getur aukist ef tekin eru ákveðin lyf.

Meðan á meðferð stendur:

Ef fram koma einkenni eins og að framan greinir sem benda til illkynja sefjunarheilkennis skal tilkynna læknum um þau tafarlaust.

Ekki á að stöðva meðferð með Tasmar eða öðrum lyfjum við parkinsonsveiki án samráðs við lækni þar sem slíkt getur aukið hættu á illkynja sefjunarheilkenni.

Segðu læknum einnig frá því:

- ef um er að ræða fleiri sjúkdóma en parkinsonsveiki
- ef til staðar er ofnæmi fyrir öðrum lyfjum, mat eða litarefnum
- ef fljótlega eftir að meðferð með Tasmar hefst og meðan á henni stendur koma fram einkenni sem geta verið af völdum levódópa svo sem ósjálfráðar hreyfingar (hreyfingatrekka) og ógleði.

Ef vanlíðan kemur fram, á að hafa samband við lækinn þar sem vera kann að minnka þurfi levódópaskammtinn.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Tasmar fyrir börn yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun. Engin ábending á við um notkun hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Tasmar

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils (lausasölulyf og náttúrulyf).

Láta skal lækinn vita um öll önnur lyf sem tekin eru, einkum:

- þunglyndislyf,
- *alfa*-metýldópa (notað við of háum blóðþrýstingi),
- apómorfín (notað við parkinsonsveiki),
- dóbútamín (notað við langvinnum hjartasjúkdómi),
- adrenalín og ísoprenalín (hvoru tveggja notað við hjartaáföllum)
- blóðþynningarlyf af warfaríngerð (sem koma í veg fyrir blóðtappa). Í því tilviki er hugsanlegt að lækinn taki reglulega blóðsýni til að fylgjast með blóðþynningunni.

Ef til sjúkrahússinnlagnar kemur eða ef ávísað er nýju lyfi, verður að láta lækinn vita að verið sé að taka Tasmar.

Notkun Tasmar með mat, drykk eða áfengi

Tasmar má taka með eða án matar.

Tasmar á að taka með 1 glasi af vatni.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Láta skal lækinn vita ef um þungun er að ræða eða hún er ráðgerð. Læknirinn ræðir ávinning og áhættu við töku Tasmar á meðgöngu.

Áhrif Tasmar hafa ekki verið rannsökuð hjá ungbörnum. Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tasmar stendur.

Akstur og notkun véla

Þar sem parkinsonsveiki getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla, á að ræða þetta við lækinn.

Tasmar hefur áhrif á einkenni parkinsonsveiki.

Tasmar notað ásamt öðrum parkinsonslyfjum getur valdið miklum svefndrunga (syfju) og skyndilegum svefni (þú getur fyrirvaralaust fallið í svefn). Því verður þú að forðast að aka og stjórna vélum þar til slík endurtekin tilvik og mikil syfja hafa hætt.

Tasmar inniheldur laktósa og natríum

Ef þér hefur verið sagt af lækni að þú hafir óþol gegn ákveðnum sykrum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur þetta lyf.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tasmar

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur og tíðni lyfjagjafa

Læknirinn á ávallt að hefja meðferðina með venjulegum skammti þrisvar á dag 1 tafla (100 mg (1 tafla)).

Ef ávinningur verður ekki á 3 vikum frá því að meðferð hefst, á að hætta notkun Tasmar.

Til að bæta verkun á lækningunni einungis að auka skammtinn í 2 töflur þrisvar á dag (200 mg þrisvar á dag) ef betri stjórn á einkennum parkinsonsveikinnar vegur þyngra en væntanleg aukning á aukaverkunum. Aukaverkanir sem fram koma við stærri skammtinn geta oft verið alvarlegar og haft áhrif á lífur. Ef enginn bati kemur fram við stærri skammtinn að 3 vikum liðnum, á lækningunni að stöðva meðferðina með Tasmar.

Við upphaf meðferðar með Tasmar og meðan á henni stendur getur þurft að breyta skammti levódópa. Læknirinn lætur vita hvað gera skal.

Hvernig taka á lyfið:

Gleypu Tasmar með 1 glasi af vatni.

Ekki á að brjóta eða mylja töflu.

Fyrstu Tasmar töfluna á að taka að morgni ásamt hinu lyfinu við parkinsonsveiki „levódópa“.

Næstu skammta af Tasmar á að taka 6 og 12 klukkustundum síðar.

Tími sólarhrings	Skammtur	Athugið
Morgunn	1 filmuhúðuð tafla Tasmar	Ásamt fyrsta dagsskammti af „levódópa“
Yfir daginn	1 filmuhúðuð tafla Tasmar	
Kvöld	1 filmuhúðuð tafla Tasmar	

Ef tekinn er stærri skammtur af Tasmar en mælt er fyrir um

Hafa skal samband við lækinn, lyfjafræðing eða sjúkrahús þegar í stað þar sem þurft getur bráða lækniáðstoð. Ef annar tekur lyfið inn fyrir slysi, á strax að hafa samband við lækinn eða sjúkrahús þar sem bráðrar lækniáðstoðar getur verið þörf.

Einkenni um ofskömmtun geta verið ógleði, uppköst, sundl og öndunarerfiðleikar.

Ef gleymist að taka Tasmar

Taka á lyfið strax og munað er eftir og halda síðan áfram að taka það á venjulegum tímum. Hins vegar ef taka á næsta skammt strax á eftir á ekki að bæta upp gleymda skammtinn. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef mörgum skömmtum hefur verið gleymt, á að láta lækinn vita og fara að þeim ráðum sem hann veitir.

Ef hætt er að nota Tasmar

Ekki á að minnka skammt eða hætta að taka lyfið nema að fyrirmælum læknis. Ávallt skal fylgja leiðbeiningum læknisins um það hversu lengi á að taka Tasmar.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tíðni hugsanlegra aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar:	(getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Algengar:	(getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Sjaldgæfar:	(getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Mjög sjaldgæfar:	(getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
Koma örsjaldan fyrir :	(getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)
Tíðni ekki þekkt:	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Láta skal lækninn eða lyfjafræðing vita eins fljótt og auðið er:

- ef **vanlíðan** gerir vart við sig meðan á töku Tasmar stendur.
- ef fram koma einkenni svo sem **ógleði, uppköst, kviðverkur, lysterleysi, þróttleysi, hiti, dökkleitt þvag eða gula** því stöku sinnum hafa komið fram truflanir á lifrarstarfsemi, stundum hefur alvarleg lifrabólga komið fram.
- ef **þvagið verður dökkt** gæti það verið einkenni um vöðvaskaða eða lifrarskaða. Önnur litarbreyting á þvagi þannig að það verði gulara er yfirleitt skaðlaus.
- ef fram **kemur þrálátur eða svæsinn niðurgangur**.

Fljótlega eftir að meðferð með Tasmar hefst og meðan á henni stendur geta komið fram einkenni af völdum levódópa eins og ósjálfráðar hreyfingar og ógleði. Því á að hafa samband við lækninn ef vanlíðan gerir vart við sig, þar sem verið getur að breyta þurfi levódópaskammtinum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Mjög algengar:

- ósjálfráðar hreyfingar (hreyfingartregða),
- ógleði, minnkuð matarlyst, niðurgangur,
- höfuðverkur, sundl
- svefntruflanir, syfja,
- svimatilfinning þegar staðið er (réttstöðuröskun),
- ringlun og ofskynjanir.
- truflun á hreyfingum með ósjálfráðum vöðvakrömpum eða vöðvaspennutruflun (dystonia),
- miklar draumfarir.

Algengar:

- brjóstverkur,
- hægðatregða, meltingartruflun, kviðverkur, uppköst, munnpurrkur
- yfirlið,
- aukin svitamyndun,
- inflúensulík einkenni.
- skertar sjálfráðar og ósjálfráðar hreyfingar (vanhreyfni)
- sýking í efri hluta öndunarvegna
- hækkun á gildum tiltekinna lifrarensíma í blóði
- litarbreytingar á þvagi

Sjaldgæfar:

- lifrarskemmdir, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta leitt til dauða

Mjög sjaldgæfar:

- alvarleg einkenni vöðvastirðleika, hiti eða ringlun (illkynja sefjunarheilkenni) þegar skyndilega er dregið úr meðferð við parkinsonsveiki eða henni hætt.
- hvatastjórnunarraskanir (vangeta til að halda aftur af hvöt til að framkvæma eitthvað sem gæti verið skaðlegt, sem gæti m.a. verið:
 - Knýjandi þörf fyrir að spila fjárhættuspil í óhófi, þrátt fyrir að það hafi alvarlegar afleiðingar fyrir þig eða fjölskyldu þína.
 - Breyttur eða aukinn áhugi á kynlífi og hegðun sem veldur þér eða öðrum verulegum áhyggjum, t.d. aukin kynhvöt.
 - Stjórnlaus innkaup eða eyðsla.
 - Lotugræðgi (mikils matar neytt á skömmum tíma) eða matarfíkn (borðað meira en venjulega og meira en þarf til að seðja hungrið).

Láttu lækinn vita ef þú ferð að hegða þér á einhvern ofangreindan hátt, hann mun ræða við þig um úrræði til að ráða við eða draga úr þessum einkennum.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tasmar

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef þess verður vart að töflurnar séu skemmdar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**Tasmar inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er tolkapón (100 mg í hverri filmuhúðaðri töflu)
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Kalsíum hýdrógen fosfat, örkristallaður sellulósi, póvídon K30, natríum sterkju glýkollat, laktósa einhýdrat (sjá kafla 2 „Tasmar inniheldur laktósa“), talkúm, magnesíum sterat.
Filmuhúð: Hýdroxýprópýl metýlsellulósi, talkúm, gult járnóxíð, etýl sellulósi, títan tvíoxíð (E171), tríacetín, natríum lauríl sulfat.

Lýsing á útliti Tasmar og pakkningastærðir

Tasmar er fól til ljósgul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla. „TASMAR“ og „100“ er grafið á aðra hliðina. Tasmar er faanlegt sem filmuhúðaðar töflur sem innihalda 100 mg tolkapóns. Það fæst í þynnupakkningum með 30 eða 60 töflum og í glerglösum með 30, 60, 100 eða 200 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

Viaqtris 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: +210 010 0002

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

ViatriS Santé
1 bis place de la Défense
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

ViatriS Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 67616137

Portugal

ViatriS 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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited,
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tasmar 200 mg filmhúðaðar töflur
tolkapón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tasmar og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tasmar
3. Hvernig nota á Tasmar
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tasmar
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tasmar og við hverju það er notað

Tasmar er notað til meðferðar á parkinsonsveiki ásamt lyfinu levódópa (sem levódópa/benserazíð eða levódópa/karbídópa).

Tasmar er notað þegar enginn annar valkostur í lyfjagjöf getur komið jafnvægi á parkinsonsveikina.

Þú ert þegar að nota levódópa til meðferðar á parkinsonsveikinni.

Náttúrulegt ensím í líkamanum (COMT) katekól-*O*-metýltransferasi brýtur niður levódópa. Tasmar bælir þetta ensím og hægir því á niðurbroti levódópa. Það þýðir að þegar það er tekið með levódópa (sem levódópa/benserazíð eða levódópa/karbídópa) á það að draga úr einkennum parkinsonsveiki.

2. Áður en byrjað er að nota Tasmar

Ekki má nota Tasmar:

- ef til staðar er lifrarsjúkdómur eða hækkuð gildi lifrarensíma
- ef til staðar eru alvarlegar ósjálfráðar hreyfingar (hreyfingartregða)
- ef saga er um alvarleg einkenni vöðvastirðleika, hita eða ringlun (illkynja sefjunarheilkenni) og/eða ef um er að ræða skemmd í vöðvavefjum sem styðja við beinagrindina (rákvöðvalýsu) án undangengins áverka eða hita (ofurhita).
- ef til staðar er ofnæmi fyrir virka efninu tolkapóni eða einhverju hjálparefnum í Tasmar
- ef til staðar er ákveðin tegund æxlis í nýrnahettumerg (krómfiklaæxli)
- ef þú tekur ákveðin lyf til meðhöndlunar á þunglyndi og kvíða sem kallast ósértækir mónóamínóoxídasa (MAO) hemlar.
- ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð. Læknirinn ræðir ávinning og áhættu við töku Tasmar á meðgöngu. Áhrif Tasmar hafa ekki verið rannsökuð hjá ungbörnum. Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tasmar stendur.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða læknum eða lyfjafræðingi áður en Tasmar er notað.

Þú skalt ekki byrja að taka Tasmar fyrr en læknirinn

- hefur gert grein fyrir þeirri áhættu sem fylgir meðferð með Tasmar
- hefur skýrt út þær ráðstafanir sem gera þarf til að áhætta verði í lágmarki,

- hefur svarað hverjum þeim spurningum sem kunna að vakna.

Láttu lækinn vita ef þú eða fjölskylda þín/umönnunaraðili takið eftir að þú sért farin/nn að fá knýjandi þörf eða löngun til að hegða þér á annan hátt en þér er eiginlegt eða að þú getir ekki haldið aftur af hvöt, knýjandi þörf eða getur ekki staðist freistinguna til að framkvæma eitthvað sem gæti skaðað þig eða aðra. Slík hegðun er kölluð hvatastjórnunarröskun og getur m.a. falist í spilafíkn, óhóflegu áti eða óhóflegri eyðslu, óeðlilega mikilli kynhvöt eða að fólk er gagntekið af auknum hugsunum um kynlíf eða tilfinningum sem tengjast kynlífi. Læknirinn gæti þurft að endurskoða lyfjameðferðina.

Ekki á að gefa Tasmar nema ekki hafi náðst nægileg stjórn á parkinsonsveikinni með annars konar meðferð.

Að auki mun læknirinn stöðva meðferðina að þremur vikum liðnum ef ekki hefur náðst nægur meðferðarárangur með Tasmar til þess að réttlæta megi áhættuna sem fylgir áframhaldandi meðferð.

Lifarskaði

Tasmar getur valdið mjög sjaldgæfum en hugsanlega lífshættulegum lifarskaða. Lifarskaði hefur oftast komið fram eftir 1 mánuð og innan 6 mánaða. Einnig er hugsanlegt að skaði verði fyrir eða síðar. Einnig ber að taka fram að konur gætu verið í meiri hættu á að fá lifarskaða.

Áður en meðferð hefst:

Til þess að draga úr hættu á lifarskaða á ekki að nota Tasmar ef

- lifrarsjúkdómur er til staðar
- blóðsýni tekin áður en meðferð hófst sýna hækkun á prófum á lifrarstarfsemi (prófun á ALT, alanínámínótransferasa og AST, aspartatamínótransferasa).

Meðan á meðferð stendur:

Meðan meðferð stendur yfir verða blóðsýni tekin með eftirfarandi millibili:

- á 2 vikna fresti á fyrstu 12 mánuðum meðferðar,
- á 4 vikna fresti næstu 6 mánuði
- á 8 vikna fresti eftir það á meðan meðferð stendur yfir.

Meðferð verður stöðvuð ef niðurstöður blóðrannsóknna eru óeðlilegar.

Meðferðin með Tasmar getur stundum valdið truflunum á lifrarstarfsemi. Því skal strax hafa samband við lækinn, ef vart verður við einkenni svo sem ógleði, uppköst, kviðverki (sérstaklega yfir lifrinni, ofarlega hægra megin í kviðnum), lystarleysi, þröttleysi, hita, dökkleitt þvag, gulu (gul húð eða augu) eða ef þú þreytist fyrir en þú átt vanda til.

Ef Tasmar hefur þegar verið tekið og fram hefur komið bráður lifarskaði meðan á meðferð stóð, skal ekki hefja notkun Tasmar að nýju.

Illkynja sefjunarheilkenni

Einkenni illkynja sefjunarheilkennis geta komið fram við Tasmar meðferð.

Illkynja sefjunarheilkenni fylgja sum eða öll eftirfarandi einkenni:

- alvarlegur vöðvastirðleiki, kippir í vöðvum, hand- eða fótleggjum og vöðvaeymsli vöðvaskaði getur stundum valdið því að þvag verður dökkleitt
- önnur mikilvæg einkenni eru hár hiti og ringlun.

Einstaka sinnum, eftir að dregið hefur verið skyndilega úr meðferð með Tasmar eða öðrum lyfjum við parkinsonsveiki eða hún verði stöðvuð skyndilega, geta komið fram alvarleg einkenni um vöðvastirðleika, hita eða ringlun. Ef það gerist skal gera læknum viðvart.

Hafa þarf í huga eftirfarandi atriði til forvarnar.

Áður en meðferð hefst:

Til þess að draga úr hættu á illkynja sefjunarheilkenni á ekki að nota Tasmar ef til staðar eru alvarlegar ósjálfráðar hreyfingar (hreyfingatregða) eða saga um sjúkdóm sem getur hafa verið illkynja sefjunarheilkenni.

Láta skal lækinn vita um öll lyf, bæði lyfseðilsskyld og sem fengin er án lyfseðils, þar sem hættan á illkynja sefunarheilkenni getur aukist ef tekin eru ákveðin lyf.

Meðan á meðferð stendur:

Ef fram koma einkenni eins og að framan greinir sem benda til illkynja sefunarheilkennis skal tilkynna læknum um þau tafarlaust.

Ekki á að stöðva meðferð með Tasmar eða öðrum lyfjum við parkinsonsveiki án samráðs við lækni þar sem slíkt getur aukið hættu á illkynja sefunarheilkenni.

Segðu læknum einnig frá því:

- ef um er að ræða fleiri sjúkdóma en parkinsonsveiki
- ef til staðar er ofnæmi fyrir öðrum lyfjum, mat eða litarefnum
- ef fljótlega eftir að meðferð með Tasmar hefst og meðan á henni stendur koma fram einkenni sem geta verið af völdum levódópa svo sem ósjálfráðar hreyfingar (hreyfingatregða) og ógleði.

Ef vanlíðan kemur fram, á að hafa samband við lækinn þar sem vera kann að minnka þurfi levódópaskammtinn.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Tasmar fyrir börn yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun. Engin ábending á við um notkun hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Tasmar

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils (lausasölulyf og náttúruleg).

Láta skal lækinn vita um öll önnur lyf sem tekin eru, einkum:

- þunglyndislyf,
- *alfa*-metýldópa (notað við of háum blóðþrýstingi),
- apómorfín (notað við parkinsonsveiki),
- dóbútamín (notað við langvinnum hjartasjúkdómi),
- adrenalín og ísóprenalín (hvoru tveggja notað við hjartaáföllum)
- blóðþynningarlyf af warfaríngerð (sem koma í veg fyrir blóðtappa). Í því tilviki er hugsanlegt að lækinn taki reglulega blóðsýni til að fylgjast með blóðþynningunni.

Ef til sjúkrahússinnlagnar kemur eða ef ávísað er nýju lyfi, verður að láta lækinn vita að verið sé að taka Tasmar.

Notkun Tasmar með mat, drykk eða áfengi

Tasmar má taka með eða án matar.

Tasmar á að taka með 1 glasi af vatni.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Láta skal lækinn vita ef um þungun er að ræða eða hún er ráðgerð. Læknirinn ræðir áhættu og ávinning við töku Tasmar á meðgöngu.

Áhrif Tasmar hafa ekki verið rannsökuð hjá ungbörnum. Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tasmar stendur.

Akstur og notkun véla

Þar sem parkinsonsveiki getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla, á að ræða þetta við lækinn.

Tasmar hefur áhrif á einkenni parkinsonsveiki.

Tasmar notað ásamt öðrum parkinsonslyfjum getur valdið miklum svefndrunga (syfju) og skyndilegum svefni (þú getur fyrirvaralaust fallið í svefn). Því verður þú að forðast að aka og stjórna vélum þar til slík endurtekin tilvik og mikil syfja hafa hætt.

Tasmar inniheldur laktósa og natríum

Ef þér hefur verið sagt af lækni að þú hafir óþol gegn ákveðnum sykrum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur þetta lyf. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tasmar

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur og tíðni lyfjagjafa

Læknirinn á ávallt að hefja meðferðina með venjulegum skammti þrisvar á dag 1 tafla (100 mg (1 tafla)).

Ef ávinningur verður ekki á 3 vikum frá því að meðferð hefst, á að hætta notkun Tasmar. Skammtinn á einungis að auka í stærri skammtinn (200 mg þrisvar á dag) ef betri stjórn á einkennum parkinsonsveikinnar vegur þyngra en væntanleg aukning á aukaverkunum. Aukaverkanir sem fram koma við stærri skammtinn geta oft verið alvarlegar og haft áhrif á lifur. Ef enginn bati kemur fram við stærri skammtinn að 3 vikum liðnum, á læknirinn að stöðva meðferðina með Tasmar.

Við upphaf meðferðar með Tasmar og meðan á henni stendur getur þurft að breyta skammti levódópa. Læknirinn lætur vita hvað gera skal.

Hvernig taka á lyfið:

Gleyptu Tasmar með 1 glasi af vatni.

Ekki á að brjóta eða mylja töflur.

Fyrstu Tasmar töfluna á að taka að morgni ásamt hinu lyfinu við parkinsonsveiki „levódópa“.

Næstu skammta af Tasmar á að taka 6 og 12 klukkustundum síðar.

Tími sólarhrings	Skammtur	Athugið
Morgunn	1 filmuhúðuð tafla Tasmar	Ásamt fyrsta dagsskammti af „levódópa“
Yfir daginn	1 filmuhúðuð tafla Tasmar	
Kvöld	1 filmuhúðuð tafla Tasmar	

Ef tekinn er stærri skammtur af Tasmar en mælt er fyrir um

Hafa skal samband við lækinn, lyfjafræðing eða sjúkrahús þegar í stað þar sem þurft getur bráða lækniáðstoð. Ef annar tekur lyfið inn fyrir slysi, á strax að hafa samband við lækinn eða sjúkrahús þar sem bráðrar lækniáðstoðar getur verið þörf.

Einkenni um ofskömmtun geta verið ógleði, uppköst, sundl og öndunarerfiðleikar.

Ef gleymist að taka Tasmar

Taka á lyfið strax og munað er eftir og halda síðan áfram að taka það á venjulegum tímum. Hins vegar ef taka á næsta skammt strax á eftir á ekki að bæta upp gleymda skammtinn. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef mörgum skömmtum hefur verið gleymt, á að láta lækinn vita og fara að þeim ráðum sem hann veitir.

Ef hætt er að nota Tasmar

Ekki á að minnka skammt eða hætta að taka lyfið nema að fyrirmælum lækis. Ávallt skal fylgja leiðbeiningum lækisins um það hversu lengi á að taka Tasmar.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tíðni hugsanlegra aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar:	(getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Algengar:	(getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Sjaldgæfar:	(getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Mjög sjaldgæfar:	(getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)
Koma örsjaldan fyrir :	(getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)
Tíðni ekki þekkt:	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Láta skal lækinn eða lyfjafræðing vita eins fljótt og auðið er:

- ef **vanlíðan** gerir vart við sig meðan á töku Tasmar stendur.
- ef fram koma einkenni svo sem **ógleði, uppköst, kviðverkur, lystarleysi, þróttleysi, hiti, dökkleitt þvag eða gula** því stöku sinnum hafa komið fram truflanir á lifrarstarfsemi, stundum hefur alvarleg lifrabólga komið fram.
- ef **þvagið verður dökkt** gæti það verið einkenni um vöðvaskaða eða lifrarskaða. Önnur litarbreyting á þvagi þannig að það verði gulara er yfirleitt skaðlaus.
- ef fram kemur **þrálátur eða svæsinn niðurgangur**.

Fljótlega eftir að meðferð með Tasmar hefst og meðan á henni stendur geta komið fram einkenni af völdum levódópa eins og ósjálfráðar hreyfingar og ógleði. Því á að hafa samband við lækinn ef vanlíðan gerir vart við sig, þar sem verið getur að breyta þurfi levódópaskammtinum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Mjög algengar:

- ósjálfráðar hreyfingar (hreyfingartregða),
- ógleði, minnkuð matarlyst, niðurgangur,
- höfuðverkur, sundl
- svefntruflanir, syfja,
- svimatilfinning þegar staðið er (réttstöðuröskun),
- ringlun og ofskynjanir.
- truflun á hreyfingum með ósjálfráðum vöðvakrömpum eða vöðvaspennutruflun (dystonia),
- miklar draumfarir.

Algengar:

- brjóstverkur,
- hægðatregða, meltingartruflun, kviðverkur, uppköst, munnþurrkur
- yfirlið,
- aukin svitamyndun,
- influensulík einkenni.
- skertar sjálfráðar og ósjálfráðar hreyfingar (vanhreyfni)
- sýking í efri hluta öndunarveg
- hækkun á gildum tiltekinna lifrarsíma í blóði
- litarbreytingar á þvagi

Sjaldgæfar:

- lifrarskemmdir, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta leitt til dauða

Mjög sjaldgæfar:

- alvarleg einkenni vöðvastirðleika, hiti eða ringlun (illkynja sefjunarheilkenni) þegar skyndilega er dregið úr meðferð við parkinsonsveiki eða henni hætt.
- hvatastjórnunarraskanir (vangeta til að halda aftur af hvöt til að framkvæma eitthvað sem gæti verið skaðlegt, sem gæti m.a. verið:

- Knýjandi þörf fyrir að spila fjárhættuspil í óhófi, þrátt fyrir að það hafi alvarlegar afleiðingar fyrir þig eða fjölskyldu þína.
- Breyttur eða aukinn áhugi á kynlífi og hegðun sem veldur þér eða öðrum verulegum áhyggjum, t.d. aukin kynhvöt.
- Stjórnlaus innkaup eða eyðsla.
- Lotugræðgi (mikils matar neytt á skömmum tíma) eða matarfíkn (borðað meira en venjulega og meira en þarf til að seðja hungrið).

Láttu lækinn vita ef þú ferð að hegða þér á einhvern ofangreindan hátt, hann mun ræða við þig um úrræði til að ráða við eða draga úr þessum einkennum.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tasmar

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef þess verður vart að töflurnar séu skemmdar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tasmar inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tolkapón (200 mg í hverri filmuhúðaðri töflu)
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Kalsíum hýdrógen fosfat, örkristallaður sellulósi, póvídon K30, natríum sterkju glýkollat, laktósa einhýdrat (sjá kafla 2 „Tasmar inniheldur laktósa“), talkúm, magnesíum sterat.
Filmuhúð: Hýdroxýprópýl metýlsellulósi, talkúm, gult járnnoxíð, etýl sellulósi, títan tvíoxíð (E171), tríacetín, natríum lauríl sulfat.

Lýsing á útliti Tasmar og pakkningastærðir

Tasmar er appelsínugul eða brúngul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla. „TASMAR“ og „200“ er grafið á aðra hliðina. Tasmar er fáanlegt sem filmuhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg tolkapóns. Það fæst í þynnupakkningum með 30 eða 60 töflum og í glerglösum með 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15

DUBLIN
Írland

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatis UAB
Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel. + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +210 010 0002

Österreich

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

España

Viatis Pharmaceuticals S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

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

France

Viatrix Santé
1 bis place de la Défense
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 67616137

Portugal

Viatrix 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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited,
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.