

I. sz. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Tasmar 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg tolkapon filmtablettánként.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

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

4.1 Terápiás javallatok

A Tasmar csak levodopa/benszerazid vagy levodopa/karbidopa kombinációban javallt levodopára reagáló idiopátiás Parkinson-betegségben szenvedő és motoros fluktuációkat mutató betegeknek, akik nem reagáltak más COMT-gátlókra, ill. ezeket nem tolerálták (lásd 5.1 pont). A potenciálisan halálos kimenetelű, akut májkárosodás lehetősége miatt, a Tasmar nem alkalmazható a levodopa/benszerazid, ill. levodopa/karbidopa kezelés elsővonalbeli kiegészítő kezelésekként (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ha a kezelés megkezdése után 3 héten belül nem mutatható ki jelentős klinikai haszon, a Tasmar kezelést abba kell hagyni.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

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

Adagolás

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

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

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

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés alatt:

Míthogy a Tasmar csökkenti a levodopa lebomlását a szervezetben, a magasabb levodopa koncentrációk miatt mellékhatások léphetnek fel a Tasmar kezelés megkezdésekor. A klinikai vizsgálatokban a betegek

több mint 70%-ánál csökkenteni kellett a levodopa napi adagját, ha napi levodopa adagjuk 600 mg-nál nagyobb volt, vagy ha a betegnek közepes, vagy súlyos dyskinesiaja volt a kezelés megkezdése előtt.

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

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés abbahagyásakor:

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek (lásd 5.2 pont): a Tasmar adagját nem kell változtatni enyhe, vagy közepes vesekárosodás esetén (a kreatinin clearance 30 ml/min, vagy nagyobb).

Májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.3 pont): a Tasmar adása ellenjavallt májbetegség és emelkedett májenzim szint esetén.

Idős betegek: idős betegek esetében a Tasmar adagolását nem szükséges módosítani.

Gyermekek: adatok hiányában a Tasmar nem alkalmazható gyermekek esetében. A tolkapon gyermekek körében történő alkalmazása nem indokolt.

Az alkalmazás módja: a Tasmar-t naponta háromszor, szájon át kell bevenni. A napi első Tasmar adagot a napi első levodopa adaggal együtt, a következő adagokat pedig kb. 6 és 12 óra múlva kell bevenni. A Tasmar bevehető étkezéskor és étkezéstől függetlenül is (lásd 5.2 pont).

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

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

4.3 Ellenjavallatok

A Tasmar a következő betegségek esetén ellenjavallt:

- bizonyított májbetegség, vagy emelkedett májenzim szintek,
- súlyos dyskinesia,
- neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (NMS) és/vagy nem traumás eredetű rhabdomyolysis az anamnézisben, vagy hyperthermia.
- a tolkapon, vagy a segédanyagok iránti túlérzékenység.
- phaeochromocytoma.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

Májkárosodás:

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

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

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

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

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

Neuroleptikus Malignus Szindróma (NMS):

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

Elszórt esetekben a Tasmar kezelés NMS-re jellemző tüneteket váltott ki. A tünetek általában már a Tasmar kezelés során, vagy röviddel a Tasmar kezelés abbahagyása után jelentkeztek. Az NMS-re jellemzőek a motoros tünetek (rigiditás, myoclonus és tremor), a mentális állapot változása (agitáció, zavartság, stupor és coma), hőemelkedés, autonóm diszfunkció (ingadozó vérnyomás, tachycardia) és emelkedett szérumban kreatin foszfokinázszint (CPK), mely lehetséges, hogy a myolysis következménye. Akkor is indokolt NMS-t diagnosztizálni, ha nem jelenik meg az összes tünet. Ha ez lesz a diagnózis, a Tasmar kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani.

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

Dyskinesia, hányinger és más levodopa mellékhatások: a betegekben a levodopa mellékhatásai fokozódhatnak. A levodopa adagjának csökkentésével (lásd 4.2 pont) gyakran mérsékelhetők a mellékhatások is.

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

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

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

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

Laktóz érzékenység: egy tablettát 7,5 mg laktózt tartalmaz; amely mennyiség valószínűleg nem elegendő a laktózérzékenység tüneteinek kiváltásához.

A ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, a Lapp laktáz hiányban, vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Fehérjekötődés: bár a tolkapon nagymértékben kötődik fehérjékhez, *in vitro* vizsgálatokban a tolkapon nem szorította ki a fehérjekötődésből a warfarint, a tolbutamidot, a digitoxint és a fenitoint terápiai koncentrációkban.

A katekol-O-metiltransferáz (COMT) által metabolizált katecholok és egyéb gyógyszerek: a tolkapon befolyásolhatja a COMT által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját. A COMT szubsztrát karbidopa farmakokinetikáját azonban nem befolyásolta. A benszeraziddal észleltek kölcsönhatást, emiatt a benszerazid és aktív metabolitjának szintje emelkedhet. A hatás nagysága a benszerazid adagjától függ. A tolkapon és 25 mg benszerazid/levodopa együttdadása után mért benszerazid plazmakoncentrációk még azon határértékek között maradtak, mint amelyeket csak levodopa/benszerazid adása után mértek. A tolkapon és 50 mg benszerazid/levodopa együttdadása után azonban, a benszerazid plazmakoncentrációk nagyobbak lehetnek, mint önmagában levodopa/benszerazid után mérve. A tolkapon hatását a COMT által metabolizált egyéb gyógyszerek

(α -metildopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin és izoprenalin) farmakokinetikájára nem vizsgálták. A gyógyszert felíró orvosnak figyelembe kell vennie azokat a mellékhatásokat, melyeket a fenti gyógyszerek valóban fokozott plazmaszintje okoz, ha Tasmar-ral kombinálva adják őket.

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

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

A tolcapon annak ellenére nem befolyásolta a dezipramin farmakokinetikáját, hogy mindkettő fő metabolikus útja a glükuronidáció.

Gyógyszerek, melyek emelik a katecholaminok szintjét: mivel a tolkapon befolyásolja a katecholaminok metabolizmusát, elvileg lehetséges kölcsönhatás olyan más szerekkel, melyek befolyásolják a katecholaminszinteteket.

A tolkapon sem nyugalomban, sem terheléskor nem befolyásolta az efedrin -mint indirekt szimpatomimetikum - hatását a hemodinamikai paraméterekre, vagy a plazma katecholamin szintekre. A tolkapon nem változtatja meg az efedrin tolerabilitását, ezért a két szer adható együtt.

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

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

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség: patkányon és nyúlra a tolkapon adása után embriofetális toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

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

Szoptatás: állatkísérletekben a tolkapon bejutott az anyatejbe.

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Tasmar alkalmazásakor leggyakrabban előforduló mellékhatások, melyek a placebohoz viszonyítva nagyobb gyakorisággal fordultak elő, az alábbi táblázatban vannak felsorolva. Ismeretes, hogy a Tasmar mint COMT gátló fokozza az együtt adott levodopa biohasznosulását. A dopaminerg stimuláció következményes növekedése olyan dopaminerg mellékhatások kialakulásához vezethet, melyek a COMT gátlókkal történt kezelés után figyelhetők meg. Ezek közül a leggyakoribbak a dyskinesia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, syncope, orthostaticus panaszok, székrekedés, alvászavarok, aluszékonyság és hallucináció voltak. Az egyetlen mellékhatás, mely általában a Tasmar kezelés abbahagyásához vezetett, a hasmenés volt (lásd - 4.4 pont).

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

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

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

Vizelet elszíneződés: a tolcapon és metabolitjainak színe sárga, ezért felerősíthetik a beteg vizeletének sárga színét, mely hatás teljesen ártalmatlan.

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

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

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Előfordulási gyakoriság*	Nemkívánatos események	Placebo N=298 (%)	naponta háromszor 100 mg tTolkapon N=296 (%)	naponta háromszor 200 mg tTolkapon N=298 (%)
Emésztőrendszeri betegségek	Nagyon gyakori	Émelygés	17,8	30,4	34,9
		Anorexia	12,8	18,9	22,8
		Diarrhoea	7,7	15,5	18,1
	Gyakori	Hányás	3,7	8,4	9,7
		Székrekedés	5,0	6,4	8,4
		Xerostomia	2,3	4,7	6,4
		Hasi fájdalom	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsia	1,7	4,1	3,0
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	Gyakran	Mellkasi fájdalom	1,3	3,4	1,0
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Gyakran	Felső légúti fertőzés	3,4	4,7	7,4
Idegrendszeri betegségek	Nagyon gyakran	Dyskinesia	19,8	41,9	51,3
		Dystonia	17,1	18,6	22,1
		Fejfájás	7,4	9,8	11,4
		Szédülés	9,7	13,2	6,4
	Gyakran	Hypokinesia	0,7	0,7	2,7
Pszichés zavarok	Nagyon gyakori	Alvászavar	18,1	23,6	24,8
		Szertelen álmok	17,1	21,3	16,4
		Aluszékonyság	13,4	17,9	14,4
		Zavartság	8,7	10,5	10,4
		Hallucináció	5,4	8,4	10,4
Vese- és húgyúti betegségek	Gyakran	A vizelet elszíneződése	0,7	2,4	7,4
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek	Gyakran	Influenza	1,7	3,0	4,0
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	Gyakran	Fokozott izzadás	2,3	4,4	7,4
Érrendszeri betegségek	Nagyon gyakran	Orthostatikai panaszok	13,8	16,6	16,8
	Gyakran	Szívkihagyás	2,7	4,1	5,0

* Nagyon gyakori (>1/10); Gyakori (>1/100 <1/10); Nem gyakori (>1/1000 <1/100); Ritka (1/10 000 <1/1000); Nagyon ritka (<1/10 000)

4.9 Túladagolás

Elszört esetekben közöltek véletlen, vagy szándékos tolkapon tablettá túladagolást. Ezeknek az eseteknek a klinikai körülményei annyira különböznek voltak, hogy általános következtetést nem lehet levonni.

Embernek adott legmagasabb adag naponta háromszor 800 mg volt, levodopával vagy anélkül, egészséges, idős önkénteseken végzett egyhetes vizsgálatban. A plazma tolkapon csúcskoncentráció

ennél a dózisonál átlagosan 30 µg/ml volt (összehasonlítva a naponta háromszor 100 mg és 200 mg tolkapon adásával, ahol 3 és 6 µg/ml volt). Émelygés, hányás és szédülés fordult elő, különösen akkor, ha levodopával kombináltan adták.

A túladagolás terápiaja: kórházi kezelés javasolt. Általános támogató terápia alkalmazandó. A vegyület fizikokémiai tulajdonságai alapján hemodialízis alkalmazásának nincs előnyös hatása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

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

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

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anti-Parkinson szer, ATC kód: N04BX01

Klinikai farmakológia:

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

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

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

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

Klinikai vizsgálatok:

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

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

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

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

NA: nem értelmezhető

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

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

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

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

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

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

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

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

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

Mutagenesis : a tolkapon nem bizonyult genotoxikusnak egy teljes mutagenitási teszt sorozatban vizsgálva.

Reprodukciós toxicitás: a tolkapon, önmagában adva nem volt teratogén és nem volt hatása a fertilitásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes)
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K30
Karboximetil-keményítő-nátrium
Laktóz-monohidrát
Talkum
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)
Etilcellulóz
Titán-dioxid (E171)
Triacetin
Nátrium-lauril-szulfát

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Tasmar PVC/PE/PVDC buborékfólia (30 vagy 60 filmtabletta), vagy üveg tartály (30, 60 vagy 100 filmtabletta) csomagolásban létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

Tasmar 100 mg tabletta: EU/1/97/044/001-3, 7-8

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

1997. augusztus 27. / 2004. augusztus 31 .

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Tasmar 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg tolkapon filmtablettánként.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

A Tasmar 200 mg narancssárga, vagy sárgásbarna színű, hatszögletű, domború felületű filmtabletta, "TASMAR" és „200” bevéséssel az egyik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

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

4.1 Terápiás javallatok

A Tasmar csak levodopa/benszerazid vagy levodopa/karbidopa kombinációban javallt levodopára reagáló idiopátiás Parkinson-betegségben szenvedő és motoros fluktuációkat mutató betegeknek, akik nem reagáltak más COMT-gátlókra, ill. ezeket nem tolerálták (lásd 5.1 pont). A potenciálisan halálos kimenetelű, akut májkárosodás lehetősége miatt, a Tasmar nem alkalmazható a levodopa/benszerazid, ill. levodopa/karbidopa kezelés elsővonalbeli kiegészítő kezelésekként (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ha a kezelés megkezdése után 3 héten belül nem mutatható ki jelentős klinikai haszon, a Tasmar kezelést abba kell hagyni.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

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

Adagolás

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

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

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

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés alatt:

Míthogy a Tasmar csökkenti a levodopa lebomlását a szervezetben, a magasabb levodopa koncentrációk miatt mellékhatások léphetnek fel a Tasmar kezelés megkezdésekor. A klinikai vizsgálatokban a betegek

több mint 70%-ánál csökkenteni kellett a levodopa napi adagját, ha napi levodopa adagjuk 600 mg-nál nagyobb volt, vagy ha a betegnek közepes, vagy súlyos dyskinesiaja volt a kezelés megkezdése előtt.

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

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés abbahagyásakor:

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek (lásd 5.2 pont): a Tasmar adagját nem kell változtatni enyhe, vagy közepes vesekárosodás esetén (a kreatinin clearance 30 ml/min, vagy nagyobb).

Májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.3 pont): a Tasmar adása ellenjavallt májbetegség és emelkedett májenzimszint esetén.

Idős betegek: idős betegek esetében a Tasmar adagolását nem szükséges módosítani.

Gyermekek: adatok hiányában a Tasmar nem alkalmazható gyermekek esetében. A tolkapon gyermekek körében történő alkalmazása nem indokolt.

Az alkalmazás módja: a Tasmar-t naponta háromszor, szájon át kell bevenni. A napi első Tasmar adagot a napi első levodopa adaggal együtt, a következő adagokat pedig kb. 6 és 12 óra múlva kell bevenni. A Tasmar bevehető étkezéskor és étkezéstől függetlenül is (lásd 5.2 pont).

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

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

4.3 Ellenjavallatok

A Tasmar a következő betegségek esetén ellenjavallt:

- bizonyított májbetegség, vagy emelkedett májenzimszintek,
- súlyos dyskinesia,
- neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (NMS) és/vagy nem traumás eredetű rhabdomyolysis az anamnézisben, vagy hyperthermia.
- a tolkapon, vagy a segédanyagok iránti túlérzékenység.
- phaeochromocytoma.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

Májkárosodás:

A ritkán előforduló, de potenciálisan halálos kimenetelű akut májkárosodás kialakulásának veszélye miatt a Tasmar csak olyan betegeknek adható, akik idiopátiás Parkinson-betegsége és motoros fluktuációja reagál levodopa kezelésre és akik nem reagáltak a többi COMT gátlóra, vagy nem tolerálták azokat. A májenzimek rendszeres ellenőrzése sem jelzi előre megbízhatóan a fulmináns hepatitis kialakulásának lehetőségét. Általánosan elfogadott azonban az a nézet, hogy a gyógyszer által kiváltott májkárosodás korai felismerése, valamint a károsodást vélhetően okozó gyógyszer azonnali visszavonása, fokozza a gyógyulás valószínűségét. A májkárosodás leggyakrabban a Tasmar kezelés megkezdése után 1-6 hónapon belül lépett fel. Ezenkívül, ritkán, 18 hónapos kezelés után kialakuló késői hepatitis-eseteket is jelentettek. Megjegyzendő, hogy nők esetében nagyobb valószínűséggel lép fel májkárosodás (lásd 4.8 pont).

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

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

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

Neuroleptikus Malignus Szindróma (NMS):

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

Elszórt esetekben a Tasmar kezelés NMS-re jellemző tüneteket váltott ki. A tünetek általában már a Tasmar kezelés során, vagy röviddel a Tasmar kezelés abbahagyása után jelentkeztek. Az NMS-re jellemzőek a motoros tünetek (rigiditás, myoclonus és tremor), a mentális állapot változása (agitáció, zavartság, stupor és coma), hőemelkedés, autonóm diszfunkció (ingadozó vérnyomás, tachycardia) és emelkedett szérumban kreatin foszfokinázszint (CPK), mely lehetséges, hogy a myolysis következménye. Akkor is indokolt NMS-t diagnosztizálni, ha nem jelenik meg az összes tünet. Ha ez lesz a diagnózis, a Tasmar kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani.

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

Dyskinesia, hányinger és más levodopa mellékhatások: a betegekben a levodopa mellékhatásai fokozódhatnak. A levodopa adagjának csökkentésével (lásd 4.2 pont) gyakran mérsékelhetők a mellékhatások is.

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

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

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

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

Laktóz érzékenység: egy tablettát 7,5 mg laktózt tartalmaz; amely mennyiség valószínűleg nem elegendő a laktózérzékenység tüneteinek kiváltásához. A ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, a Lapp laktáz hiányban, vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Fehérjekötődés: bár a tolkapon nagymértékben kötődik fehérjékhez, *in vitro* vizsgálatokban a tolkapon nem szorította ki a fehérjekötődésből a warfarint, a tolbutamidot, a digitoxint és a fenitoint terápiai koncentrációkban.

A katekol-O-metiltranszferáz (COMT) által metabolizált katecholok és egyéb gyógyszerek: a tolkapon befolyásolhatja a COMT által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját. A COMT szubsztrát karbidopa farmakokinetikáját azonban nem befolyásolta. A benszeraziddal észleltek kölcsönhatást, emiatt a benszerazid és aktív metabolitjának szintje emelkedhet. A hatás nagysága a benszerazid adagjától függ. A tolkapon és 25 mg benszerazid/levodopa együttdadása után mért benszerazid plazmakoncentrációk még azon határértékek között maradtak, mint amelyeket csak levodopa/benszerazid adása után mértek. A tolkapon és 50 mg benszerazid/levodopa együttdadása után azonban, a benszerazid plazmakoncentrációk nagyobbak lehetnek, mint önmagában levodopa/benszerazid után mérve. A tolkapon hatását a COMT által metabolizált egyéb gyógyszerek (α -metildopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin és izoprenalin) farmakokinetikájára nem vizsgálták. A

gyógyszert felíró orvosnak figyelembe kell vennie azokat a mellékhatásokat, melyeket a fenti gyógyszerek valóban fokozott plazmaszintje okoz, ha Tasmar-ral kombinálva adják őket.

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

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

A tolcapon annak ellenére nem befolyásolta a dezipramin farmakokinetikáját, hogy mindkettő fő metabolikus útja a glükuronidáció.

Gyógyszerek, melyek emelik a catecholaminok szintjét: mivel a tolkapon befolyásolja a catecholaminok metabolizmusát, elvileg lehetséges kölcsönhatás olyan más szerekkel, melyek befolyásolják a catecholaminszinteteket.

A tolkapon sem nyugalomban, sem terheléskor nem befolyásolta az efedrin -mint indirekt szimpatomimetikum - hatását a hemodinamikai paraméterekre, vagy a plazma catecholamin szintekre. A tolkapon nem változtatja meg az efedrin tolerabilitását, ezért a két szer adható együtt.

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

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

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség: patkányon és nyúlra a tolkapon adása után embriofetális toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

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

Szoptatás: állatkísérletekben a tolkapon bejutott az anyatejbe.

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Tasmar alkalmazásakor leggyakrabban előforduló mellékhatások, melyek a placebóhoz viszonyítva nagyobb gyakorisággal fordultak elő, az alábbi táblázatban vannak felsorolva. Ismeretes, hogy a Tasmar mint COMT gátló fokozza az együtt adott levodopa biohasznosulását. A dopaminerg stimuláció következményes növekedése olyan dopaminerg mellékhatások kialakulásához vezethet, melyek a COMT gátlókkal történt kezelés után figyelhetők meg. Ezek közül a leggyakoribbak a dyskinesia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, syncope, orthostaticus panaszok, székrekedés, alvászavarok, aluszékonyság és hallucináció voltak. Az egyetlen mellékhatás, mely általában a Tasmar kezelés abbahagyásához vezetett, a hasmenés volt (lásd - 4.4 pont).

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

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

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

Vizelet elszíneződés: a tolcapon és metabolitjainak színe sárga, ezért felerősíthetik a beteg vizeletének sárga színét, mely hatás teljesen ártalmatlan.

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

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

Szervrendszeren kénti csoportosítás	Előfordulási gyakoriság*	Nemkívánatos események	Placebo N=298 (%)	naponta háromszor 100 mg Tolkapon N=296 (%)	naponta háromszor 200 mg Tolkapon N=298 (%)
Emésztőrendszeri betegségek	Nagyon gyakori	Émelygés	17,8	30,4	34,9
		Anorexia	12,8	18,9	22,8
		Diarrhoea	7,7	15,5	18,1
	Gyakori	Hányás	3,7	8,4	9,7
		Székrekedés	5,0	6,4	8,4
		Xerostomia	2,3	4,7	6,4
		Hasi fájdalom	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsia	1,7	4,1	3,0
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	Gyakran	Mellkasi fájdalom	1,3	3,4	1,0
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Gyakran	Felső légúti fertőzés	3,4	4,7	7,4
Idegrendszeri betegségek	Nagyon gyakran	Dyskinesia	19,8	41,9	51,3
		Dystonia	17,1	18,6	22,1
		Fejfájás	7,4	9,8	11,4
		Szédülés	9,7	13,2	6,4
	Gyakran	Hypokinesia	0,7	0,7	2,7
Pszichés zavarok	Nagyon gyakran	Alvászavar	18,1	23,6	24,8
		Szertelen álmok	17,1	21,3	16,4
		Aluszékonyság	13,4	17,9	14,4
		Zavartság	8,7	10,5	10,4
		Hallucináció	5,4	8,4	10,4
Vese- és húgyúti betegségek	Gyakran	A vizelet elszíneződése	0,7	2,4	7,4
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek	Gyakran	Influenza	1,7	3,0	4,0
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	Gyakran	Fokozott izzadás	2,3	4,4	7,4
Érrendszeri betegségek	Nagyon gyakran	Orthostatikai panaszok	13,8	16,6	16,8
	Gyakran	Szívkiagyás	2,7	4,1	5,0

* Nagyon gyakori (>1/10); Gyakori (>1/100 <1/10); Nem gyakori (>1/1000 <1/100); Ritka (1/10000 <1/1000); Nagyon ritka (<1/10000)

4.9 Túlادagolás

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

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

A túladagolás terápiaja: kórházi kezelés javasolt. Általános támogató terápia alkalmazandó. A vegyület fizikokémiai tulajdonságai alapján hemodialízis alkalmazásának nincs előnyös hatása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

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

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

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anti-Parkinson szer, ATC kód: N04BX01

Klinikai farmakológia:

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

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

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

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

Klinikai vizsgálatok:

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

Egy kettős-vak vizsgálatban összehasonlították a Tasmar-t entacaponnal olyan parkinsonos betegeken, akiknek legalább három órás OFF periódusuk volt naponta, miközben optimalizált levodopa terápiát

kaptak. Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél egyórás vagy hosszabb ON periódus növekedés jött létre (lásd 1. táblázat).

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

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

NA: nem értelmezhető

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

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

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

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

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

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

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

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

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

Mutagenesis : a tolkapon nem bizonyult genotoxikusnak egy teljes mutagenitási teszt sorozatban vizsgálva.

Reprodukciós toxicitás: a tolkapon, önmagában adva nem volt teratogén és nem volt hatása a fertilitásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes)
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K30
Karboximetil-keményítő-nátrium
Laktóz-monohidrát
Talkum
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)
Etilcellulóz
Titán-dioxid (E171)
Triacetin
Nátrium-lauril-szulfát

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Tasmár PVC/PE/PVDC buborékfólia (30 vagy 60 filmtabletta), vagy üveg tartály (100 filmtabletta) csomagolásban létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

Tasmar 200 mg tableta: EU/1/97/044/004-6

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

1997. augusztus 27. / 2004. augusztus 31

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. SZ. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe:

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS KIADHATÓSÁGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmény (Lásd I.sz. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A nevezett forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles tájékoztatni az Európai Bizottságot az ezen határozat által engedélyezett gyógyszerkészítményt érintő forgalmazási terveiről.

Miután a PSUR-t a Tasmar nemzetközi születésnapjával összhangban, 2004. októberében benyújtottuk, a további PSUR-ok az első PSUR benyújtások követelményei szerint történnek, a forgalomba hozatali engedély kiadása után, - mely a Tanácsi Rendelet (Council Regulation) (EEC) 2309/93 22. cikkely 2. bekezdése előírásai szerint történik. Ezek a PSUR-ok összefoglaló adatokat tartalmaznak a májreakciókról és az NMS-ről.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

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

Üveg csomagolás faltkarton csomagolása és üveg címke, 100 filmtabletta

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar 100 mg filmtabletta

Tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 100 mg tolkapont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Színezőanyagok (E171, E172), laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 filmtabletta

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

A filmtablettákat egészben kell lenyelni.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/003

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Lásd a betegtájékoztatót is!

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

Üveg csomagolás faltkarton csomagolása és üveg címke, 60 filmtabletta

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar 100 mg filmtabletta

Tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 100 mg tolkapont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Színezőanyagok (E171, E172), laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 filmtabletta

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

A filmtablettákat egészben kell lenyelni.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/008...

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Lásd a betegtájékoztatót is!

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

Üveg csomagolás faltkarton csomagolása és üveg címke, 30 filmtabletta

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar 100 mg filmtabletta

Tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 100 mg tolkapont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Színezőanyagok (E171, E172), laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

A filmtablettákat egészben kell lenyelni.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/007...

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Lásd a betegtájékoztatót is!

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

Buborékfólia faltkarton csomagolása, 60 filmtabletta

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar 100 mg filmtabletta

Tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 100 mg tolkapont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Színezőanyagok (E171, E172), laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 filmtabletta

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

A filmtablettákat egészben kell lenyelni.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/002

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Lásd a betegtájékoztatót is!

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

Buborékfólia faltkarton csomagolása, 30 filmtabletta

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar 100 mg filmtabletta
Tolkacon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 100 mg tolcapont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Színezőanyagok (E171, E172), laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

A filmtablettákat egészben kell lenyelni.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/001

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Lásd a betegtájékoztatót is!

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON (BUBORÉKFÓLIA, SZALAGFÓLIA) MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar, 100 mg
Tolkapon

2. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Meda AB

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

Üveg csomagolás faltkarton csomagolása és üveg címke, 100 filmtabletta

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar 200 mg filmtabletta
Tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 200 mg tolkapont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Színezőanyagok (E171, E172), laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 filmtabletta

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

A filmtablettákat egészben kell lenyelni.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/006

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Lásd a betegtájékoztatót is!

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

Buborékfólia faltkarton csomagolása, 60 filmtabletta

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar 200 mg filmtabletta

Tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 200 mg tolkapont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Színezőanyagok (E171, E172), laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 filmtabletta

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

A filmtablettákat egészben kell lenyelni.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/005

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Lásd a betegtájékoztatót is!

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

Buborékfólia faltkarton csomagolása, 30 filmtabletta

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar 200 mg filmtabletta

Tolkapon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 200 mg tolkapont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Színezőanyagok (E171, E172), laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

A filmtablettákat egészben kell lenyelni.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/044/004

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Lásd a betegtájékoztatót is!

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON (BUBORÉKFÓLIA, SZALAGFÓLIA) MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Tasmar, 200 mg
Tolkapon

2. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Meda AB

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. A készítményt másoknak átadni nem szabad, mert számukra ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tüneteik az Önéhez hasonlóak.

A betegájékoztató tartalma:

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

Tasmar 100 mg filmtabletta

Tolkapon

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Meda AB

Pipers väg 2A

S-170 09 Solna

Svédország

Gyártó

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów

Lengyelország

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TASMAR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Tasmar halvány, vagy világos sárga színű, hatszögletű, domború felületű filmtabletta, "TASMAR" és „100” bevéssel az egyik oldalán. A Tasmar 100 mg tolkapont tartalmazó filmbevonatú tabletták formájában kapható. 30 és 60 tablettát tartalmazó buborékfóliában illetve 30, 60 és 100 tablettát tartalmazó üveg tartályban kapható.

A Tasmar-t levodopa/benszeraziddal, vagy levodopa/karbidopával kombinálva alkalmazzák, ha az összes többi Parkinson-betegség elleni szerrel nem lehetett az Ön állapotát stabilizálni.

A Tasmar terápiát csak olyan orvos kezdheti meg, aki tapasztalatokkal rendelkezik a Parkinson-betegség kezelése terén, hogy megfelelően tudja mérlegelni a kezelés előnyeit és hátrányait.

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

2. TUDNIVALÓK A TASMAR SZEDÉSE ELŐTT

Addig nem kezdheti el a Tasmar szedését, amíg az orvos nem ismertette Önnel a Tasmar kezelés veszélyeit és azokat a lehetőségeket, melyekkel a veszélyeket csökkenteni lehet, illetve amíg nem válaszolt az Ön felmerülő kérdéseire.

Csak akkor kaphat Ön Tasmar kezelést, ha Parkinson-betegsége más kezelési módokkal nem volt kezelhető. Az orvos a Tasmar kezelést abba fogja hagyni, ha 3 hetes kezelés után a javulás nem lesz olyan mértékű, hogy indokolja a további Tasmar kezelés veszélyeinek vállalását.

Májkárosodás

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

A kezelés megkezdése előtt: A májkárosodás veszélyeinek csökkentése céljából nem alkalmazhatja a Tasmar-t, ha 1) májbetegsége van, vagy 2) a kezelés megkezdése előtt 2 nappal végzett vérvizsgálat bármilyen májműködési zavart mutat (ALT, alanin-amino-transferáz és AST, aszpartát-amino-transferáztesztek).

A kezelés folyamán: a kezelés első évében 2 hetente, majd a következő hat hónapban 4 hetente és a továbbiakban 8 hetente vérvizsgálatot kell végezni és a kezelést abba kell hagyni, ha a teszteredmények kórossá válnak. A következő tünetek májkárosodásra utalhatnak, ezeket azonnal közölnie kell orvosával: sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgul), sötét vizelet, hasi fájdalom (különösen a máj fölött a jobb felső területen), hányinger és hányás rosszabbodása, étvágytalanság, ha könnyebben fárad el mint egyébként, vagy gyöngének érzi magát

NMS (neuroleptikus malignus szindróma)

Az NMS (neuroleptikus malignus szindróma) a következő tünetek közül egyiket-másikat, vagy az összes felsorolt tünetet kiváltva jelentkezik: súlyos izommerevség, az izmok, a kar vagy a láb rángása és izomfájdalom. Az izomkárosodás néha sötét vizeletet okozhat. Fontos tünet még a magas láz és a zavartság. A Tasmar vagy más anti-Parkinson kezelés hirtelen abbahagyása, vagy az adag hirtelen csökkentése nagyon ritkán súlyos izommerevséget, lázat, vagy zavartságot okozhat. Ha ezek a tünetek előfordulnak, azonnal keresse fel orvosát. A tünetek a Tasmar kezelés során is felléphetnek.

A kezelés megkezdése előtt: Az NMS kockázatának elkerülése céljából nem szedhet Tasmar-t, ha az orvos szerint Önnel súlyos diszkinéziája van (önkéntelen mozdulatok) vagy korábban lehetett NMS-e. Tájékoztassa kezelőorvosát az Ön által szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert fokozott lehet az NMS kialakulásának veszélye, ha olyan gyógyszereket szed, melyek megváltoztatják bizonyos agyi ingerületátvivő molekulák, mint a dopamin és a szerotonin hatását.

A kezelés folyamán: Ha kifejlődnek Önnél a fent leírt tünetek, és úgy gondolja, hogy ezek az NMS tünetei, azonnal forduljon orvosához. Ne hagyja abba a Tasmar vagy más anti-Parkinson szerrel történő kezelést anélkül, hogy ezt elmondaná orvosának, mert a kezelés hirtelen abbahagyása fokozhatja Önnél az NMS kialakulásának veszélyét.

Ne szedje a Tasmar-t:

- ha májbetegsége van, vagy emelkedettek a májenzim értékei
- ha súlyos diszkinéziája van (akaratlan mozdulatok)
- ha volt már neuroleptikus malignus szindrómának nevezett tünetegyüttese (NMS) és/vagy jelenleg nem traumás eredetű rhabdomyolízise (az izomszövet szétesésével járó betegség) vagy rendkívül magas láza van.
- ha túlérzékeny (allergiás) a tolkaponra, vagy a Tasmar bármely összetevőjére.
- ha feokromocitómája (a mellékvese velőállományának daganata) van.

A Tasmar fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

- ha a kezelés során májbetegségben szenved. A Tasmar kezelés néha megzavarhatja a máj működését. Ezért, ha a következő tüneteket tapasztalja, émelygés, hányás, hasi fájdalom, étvágycsökkenés, gyengeség, láz, sötét vizelet vagy sárgaság, azonnal forduljon orvosához.
- ha bármilyen más betegsége van a Parkinson-betegségen kívül.
- ha allergiás más gyógyszerekre, ételekre, vagy festékekre.
- ha más gyógyszert is szed, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.
- ha szedett már Tasmar-t és a Tasmar szedése alatt akut májkárosodás fejlődött ki, nem kezdheti újra a gyógyszer szedését.

Tasmar együttes szedése étellel/italal:

A Tasmar-t vízzel kell bevenni, szedhető étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is.

Terhesség

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

Szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

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

A Tasmar, más Parkinson ellenes szerekkel együtt adva súlyos álmoságot és hirtelen elalvási rohamokat okozhat. Ezért a gépjárművek vezetésétől és az olyan elfoglaltságoktól (pl. gépek működtetése), melyek éber figyelmet igényelnek, mindaddig tartózkodniuk kell, amíg ezek a rohamok, vagy a súlyos álmoság el nem múlnak, mert a csökkent figyelem Önt és másokat is súlyos veszélyekkel sőt halállal fenyegethet.

Fontos információk a Tasmar néhány mellékhatásáról:

A Tasmar kezelés megkezdése után hamarosan és a kezelés folyamán a levodopa által okozott mellékhatások léphetnek fel, pl. diszkinézia (akaratlan mozgások) és émelygés. Ha nem érzi jól magát, forduljon orvosához, mert lehet, hogy kevesebb levodopára van szüksége.

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy bizonyos fajta cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek szedése:

Kérjük, hogy feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg szedett egyéb gyógyszereiről, különösen ha antidepresszánsokat, *alfa*-metildopát (vérnyomáscsökkentő), apomorfint (Parkinson-betegség kezelésére), dobutamint (pangásos szívelégtelenség kezelésére), adrenalint (szívroham kezelésére) és izoprenalint (szívroham kezelésére) szed.

Ha a Tasmar-t warfarin típusú antikoagulánsokkal (véralvadásgátlók) együtt szedi, az orvos rendszeresen vérvizsgálatot végeztet annak ellenőrzésére, hogy milyen könnyen alvad meg az Ön vére.

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

Közölje orvosával vagy gyógyszerészével, hogy milyen egyéb gyógyszereket szed vagy szedett mostanában, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és gyógynövényeket is.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A TASMAR-T

Gyógyszerét kizárólag az orvos utasítása szerint szedje. Ha bizonytalan valamiben, beszéljen orvosával. Ne törje össze, ne morzsolja szét a tablettákat.

Adagolás és az adagolás gyakorisága

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

Az orvos a kezelést mindig a szokásos adaggal kezdi (100 mg naponta háromszor). Ha a kezelés megkezdése után három héten belül nem tapasztalható javulás, a Tasmár kezelést abba kell hagyni. Az adagot csak akkor szabad emelni (200 mg naponta háromszor), ha a Parkinson-betegség tüneteinek várható mérséklődése nagyobb előnyt jelent, mint az adag emelésétől várható mellékhatás fokozódás veszélye. A nagyobb adagtól várható mellékhatások gyakran súlyosak lehetnek és a májat károsíthatják. Ha az emelt adag alkalmazásakor állapota három héten belül nem javul, az orvos leállítja a Tasmár kezelést.

Az Ön májműködésének ellenőrzésére az orvosnak vérvizsgálatot kell végeztetnie a kezelés megkezdése előtt, majd rendszeresen 2 hetente a terápia első éve során, 4 hetente a következő hat hónapban, majd 8 hetente a további kezelés során. Amennyiben az orvos az adagot emeli, a májfunkciót ellenőrizni kell az adag emelése előtt, és ezt követően rendszeresen.

A Tasmár első adagját a napi első levodopa adaggal, a többi Tasmár adagot kb. 6 és 12 óra múlva kell bevenni. Vegyen be 1 tablettát reggel, 1 tablettát délben és 1 tablettát este.

Mondja meg orvosának, ha bármi okból nem az előírás szerint szedte a gyógyszert, ugyanis az orvos azt hiheti, hogy a kezelés nem volt hatásos vagy azt Ön nem jól tolerálta és ezért sürgősen változtat a kezeléssel.

Ha az előírtnál több Tasmár-t vett be:

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

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

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

Ha elfelejtette bevenni a Tasmár-t:

Azonnal vegye be amint eszébe jut, majd folytassa a szedést a szokásos időpontokban. Ha több adagot is kihagyott, forduljon orvosához és kövesse tanácsait. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

A Tasmár kezelés megszakításakor jelentkező hatások:

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

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszernek, a Tasmár-nak is lehetnek mellékhatásai.

Ha a Tasmár szedése során nem érzi jól magát, azonnal forduljon orvosához, vagy gyógyszerészéhez.

A legvalószínűbben előforduló mellékhatások a következők lehetnek: diszkinézia (akaratlan mozgások), émelygés, alvászavarok, étvágycsökkenés, hasmenés, ájulás, álló helyzetben szédülés és hallucinációk.

A kezelés során előfordult májműködési zavar, néha súlyos hepatitisz (májgyulladás) is. Ezért azonnal forduljon orvosához, ha a következő tüneteket észleli: émelygés, hányás, hasi fájdalom, étvágytalanság, gyengeség, láz, sötét vizelet, vagy sárgaság.

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

Forduljon orvosához, ha tartós, vagy súlyos hasmenés lép fel.

A gyógyszer ártalmatlan, sárgás vizelet elszíneződést okozhat. Ha azonban a vizelet sötétedését észleli, ez izomkárosodás, vagy májkárosodás jele lehet, ezért ezt közölje orvosával.

Nagyon ritkán, a betegeken neuroleptikus malignus szindróma (súlyos izommerevség, láz, vagy zavartság) léphet fel, ha az antiparkinson kezelést hirtelen abbahagyják, vagy az adagot hirtelen csökkentik.

Ha bármilyen olyan mellékhatást észlel, melyet a betegtájékoztatóban nem említettünk, közölje orvosával, vagy gyógyszerészével.

5. A KÉSZÍTMÉNY TÁROLÁSA

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A készítmény különleges tárolást nem igényel.

A gyógyszert csak a csomagoláson feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni.

Sérült Tasmar tablettát ne vegyen be.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

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

België/Belgique/Belgien
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

Luxembourg/Luxemburg
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

България:
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Германия
Тел.: + 49 6172 888 01

Magyarország
MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.
H-1139 Budapest
Váci ut 91
Tel.: +36 1 236 3410

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46
CZ 100 10 Praha 10
Tel: +420 234 064 203

Danmark
Meda A/S
Solvang 8
DK-3450 Allerød
Tlf: +45 44 52 88 88

Deutschland
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Tel: + 49 6172 888 01

Eesti
MediNet International Ltd.
Narva mnt. 11D
EE - 10151 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Ελλάδα
MEDA Pharmaceuticals AE
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Τηλ: +30 210 6 77 5690

España
MEDA Pharma S.A.U.
Avenida de Castilla, 2
Parque Empresarial San Fernando
Edificio Berlin
E-28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Tel: +34 91 669 93 00

France
MEDA PHARMA SAS
25 Bd. de l'Amiral Bruix
F-75016 Paris
Tél : +33 156 64 10 70

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Office 10
Dunboyne Business Park
Dunboyne
IRL - Co Meath
Tel: +353 1 802 66 24

Ísland
Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Svíþjóð.
Sími: +46 8 630 1900

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Sanitas Building, Tower Street
Msida MSD 1824
Tel: +356 21 320 338

Nederland
MEDA Pharma B.V.
Krijgsman 20
NL-1186 DM Amstelveen
Tel: +31 20 751 65 00

Norge
Meda A/S
Askerveien 61
N-1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390 0

Polska
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
Al. Jana Pawla II/15
PL-00-828 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

Portugal
MEDA Pharma Produtos Farmacêuticos SA
Rua do Centro Cultural 13
P-1749-066 Lisboa
Tel: +351 21 842 0300

România
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Germania
Tel: + 49 6172 888 01

Slovenija
MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Avstrija
Tel: + 43 1 86 390 0

Slovenská republika
MEDA Pharma spol. s r.o..
Trnavská cesta 50
SK-821 02 Bratislava
Tel: +421 2 4914 0172

Italia
Meda Pharma S.p.A.
Viale Brenta, 18
I-20139 Milano
Tel: +39 02 57 416 1

Κύπρος
MEDA Pharmaceuticals AE
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6 77 5690

Latvija
MediNet International Ltd.
Ojāra Vācieša iela 13
LV-1004 Rīga
Tāl: +371 67 805 140

Lietuva
MediNet International Ltd.
Laisvės pr. 75
LT 06144 Vilnius
Tel: +370 52 688 490

Suomi/Finland
Meda Oy
Vaisialantie 4
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

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

United Kingdom
Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU - UK
Tel: +44 845 460 0000

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. A készítményt másoknak átadni nem szabad, mert számukra ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tüneteik az Önéhez hasonlóak.

A betegtájékoztató tartalma:

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

Tasmar 200 mg filmtabletta
Tolkapon

- A készítmény hatóanyaga a tolkapon (200 mg filmtablettánként).
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, mikrokristályos cellulóz, polividon K30, karboximetil-keményítő-nátrium, laktóz-monohidrát, talkum, magnézium-sztearát.
Filmbevonat: metilhidroxipropilcellulóz, talkum, sárga vas-oxid (E172), etilcellulóz, titán-dioxid (E171), triacetin, nátrium-laurilszulfát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

Gyártó

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

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TASMAR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

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

A Tasmar-t levodopa/benszeraziddal, vagy levodopa/karbidopával kombinálva alkalmazzák, ha az összes többi Parkinson-betegség elleni szerrel nem lehetett az Ön állapotát stabilizálni.

A Tasmar terápiát csak olyan orvos kezdheti meg, aki tapasztalatokkal rendelkezik a Parkinson-betegség kezelése terén, hogy megfelelően tudja mérlegelni a kezelés előnyeit és hátrányait.

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

2. TUDNIVALÓK A TASMAR SZEDÉSE ELŐTT

Addig nem kezdheti el a Tasmar szedését, amíg az orvos nem ismertette Önnel a Tasmar kezelés veszélyeit és azokat a lehetőségeket, melyekkel a veszélyeket csökkenteni lehet, illetve amíg nem válaszolt az Ön felmerülő kérdéseire.

Csak akkor kaphat Ön Tasmar kezelést, ha Parkinson-betegsége más kezelési módokkal nem volt kezelhető. Az orvos a Tasmar kezelést abba fogja hagyni, ha 3 hetes kezelés után a javulás nem lesz olyan mértékű, hogy indokolja a további Tasmar kezelés veszélyeinek vállalását.

Májkárosodás

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

A kezelés megkezdése előtt: A májkárosodás veszélyeinek csökkentése céljából nem alkalmazhatja a Tasmar-t, ha 1) májbetegsége van, vagy 2) a kezelés megkezdése előtt 2 nappal végzett vérvizsgálat bármilyen májműködési zavart mutat (ALT, alanin-amino-transzferáz és AST, aszpartát-amino-transzferáztesztek).

A kezelés folyamán: a kezelés első évében 2 hetente, majd a következő hat hónapban 4 hetente és a továbbiakban 8 hetente vérvizsgálatot kell végezni és a kezelést abba kell hagyni, ha a teszteredmények kórossá válnak. A következő tünetek májkárosodásra utalhatnak, ezeket azonnal közölnie kell orvosával: sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgul), sötét vizelet, hasi fájdalom (különösen a máj fölött a jobb felső területen), hányinger és hányás rosszabbodása, étvágytalanság, ha könnyebben fárad el mint egyébként, vagy gyöngének érzi magát

NMS (neuroleptikus malignus szindróma)

Az NMS (neuroleptikus malignus szindróma) a következő tünetek közül egyiket-másikat, vagy az összes felsorolt tünetet kiváltva jelentkezik: súlyos izommerevség, az izmok, a kar vagy a láb rángása és izomfájdalom. Az izomkárosodás néha sötét vizeletet okozhat. Fontos tünet még a magas láz és a zavartság. A Tasmar vagy más anti-Parkinson kezelés hirtelen abbahagyása, vagy az adag hirtelen csökkentése nagyon ritkán súlyos izommerevséget, lázat, vagy zavartságot okozhat. Ha ezek a tünetek előfordulnak, azonnal keresse fel orvosát. A tünetek a Tasmar kezelés során is felléphetnek.

A kezelés megkezdése előtt: Az NMS kockázatának elkerülése céljából nem szedhet Tasmar-t, ha az orvos szerint Önnel súlyos diszkinéziája van (önkéntelen mozdulatok) vagy korábban lehetett NMS-e. Tájékoztassa kezelőorvosát az Ön által szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert fokozott lehet az NMS kialakulásának veszélye, ha olyan gyógyszereket szed, melyek megváltoztatják bizonyos agyi ingerületátvivő molekulák, mint a dopamin és a szerotonin hatását.

A kezelés folyamán: Ha kifejlődnek Önnél a fent leírt tünetek, és úgy gondolja, hogy ezek az NMS tünetei, azonnal forduljon orvosához. Ne hagyja abba a Tasmar vagy más anti-Parkinson szerrel történő kezelést anélkül, hogy ezt elmondaná orvosának, mert a kezelés hirtelen abbahagyása fokozhatja Önnél az NMS kialakulásának veszélyét.

Ne szedje a Tasmar-t:

- ha májbetegsége van, vagy emelkedettek a májenzim értékei
- ha súlyos diszkinéziája van (akaratlan mozdulatok)
- ha volt már neuroleptikus malignus szindrómának nevezett tünetegyüttese (NMS) és/vagy jelenleg nem traumás eredetű rhabdomyolízise (az izomszövet szétesésével járó betegség) vagy rendkívül magas láza van.
- ha túlérzékeny (allergiás) a tolkaponra, vagy a Tasmar bármely összetevőjére.
- ha feokromocitómája (a mellékvese velőállományának daganata) van.

A Tasmar fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

- ha a kezelés során májbetegségben szenved. A Tasmar kezelés néha megzavarhatja a máj működését. Ezért, ha a következő tüneteket tapasztalja, émelygés, hányás, hasi fájdalom, étvágycsökkenés, gyengeség, láz, sötét vizelet vagy sárgaság, azonnal forduljon orvosához.
- ha bármilyen más betegsége van a Parkinson-betegségen kívül.
- ha allergiás más gyógyszerekre, ételekre, vagy festékekre.
- ha más gyógyszert is szed, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.
- ha szedett már Tasmar-t és a Tasmar szedése alatt akut májkárosodás fejlődött ki, nem kezdheti újra a gyógyszer szedését.

Tasmar együttes szedése étellel/italal:

A Tasmar-t vízzel kell bevenni, szedhető étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is.

Terhesség

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

Szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

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

A Tasmar, más Parkinson ellenes szerekkel együtt adva súlyos álmoságot és hirtelen elalvási rohamokat okozhat. Ezért a gépjárművek vezetésétől és az olyan elfoglaltságoktól (pl. gépek működtetése), melyek éber figyelmet igényelnek, mindaddig tartózkodniuk kell, amíg ezek a rohamok, vagy a súlyos álmoság el nem múlnak, mert a csökkent figyelem Önt és másokat is súlyos veszélyekkel sőt halállal fenyegethet.

Fontos információk a Tasmar néhány mellékhatásáról:

A Tasmar kezelés megkezdése után hamarosan és a kezelés folyamán a levodopa által okozott mellékhatások léphetnek fel, pl. diszkinézia (akaratlan mozgások) és émelygés. Ha nem érzi jól magát, forduljon orvosához, mert lehet, hogy kevesebb levodopára van szüksége.

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy bizonyos fajta cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek szedése:

Kérjük, hogy feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg szedett egyéb gyógyszereiről, különösen ha antidepresszánsokat, *alfa*-metildopát (vérnyomáscsökkentő), apomorfint (Parkinson-betegség kezelésére), dobutamint (pangásos szívelégtelenség kezelésére), adrenalint (szívroham kezelésére) és izoprenalint (szívroham kezelésére) szed.

Ha a Tasmar-t warfarin típusú antikoagulánsokkal (véralvadásgátlók) együtt szedi, az orvos rendszeresen vérvizsgálatot végeztet annak ellenőrzésére, hogy milyen könnyen alvad meg az Ön vére.

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

Közölje orvosával vagy gyógyszerészével, hogy milyen egyéb gyógyszereket szed vagy szedett mostanában, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és gyógynövényeket is.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A TASMAR-T

Gyógyszerét kizárólag az orvos utasítása szerint szedje. Ha bizonytalan valamiben, beszéljen orvosával. Ne törje össze, ne morzsolja szét a tablettákat.

Adagolás és az adagolás gyakorisága

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

Az orvos a kezelést mindig a szokásos adaggal kezdi (100 mg naponta háromszor). Ha a kezelés megkezdése után három héten belül nem tapasztalható javulás, a Tasmár kezelést abba kell hagyni. Az adagot csak akkor szabad emelni (200 mg naponta háromszor), ha a Parkinson-betegség tüneteinek várható mérséklődése nagyobb előnyt jelent, mint az adag emelésétől várható mellékhatás fokozódás veszélye. A nagyobb adagtól várható mellékhatások gyakran súlyosak lehetnek és a májat károsíthatják. Ha az emelt adag alkalmazásakor állapota három héten belül nem javul, az orvos leállítja a Tasmár kezelést.

Az Ön májműködésének ellenőrzésére az orvosnak vérvizsgálatot kell végeztetnie a kezelés megkezdése előtt, majd rendszeresen 2 hetente a terápia első éve során, 4 hetente a következő hat hónapban, majd 8 hetente a további kezelés során. Amennyiben az orvos az adagot emeli, a májfunkciót ellenőrizni kell az adag emelése előtt, és ezt követően rendszeresen.

A Tasmár első adagját a napi első levodopa adaggal, a többi Tasmár adagot kb. 6 és 12 óra múlva kell bevenni. Vegyen be 1 tablettát reggel, 1 tablettát délben és 1 tablettát este.

Mondja meg orvosának, ha bármi okból nem az előírás szerint szedte a gyógyszert, ugyanis az orvos azt hiheti, hogy a kezelés nem volt hatásos vagy azt Ön nem jól tolerálta és ezért sürgősen változtat a kezeléssel.

Ha az előírtnál több Tasmár-t vett be:

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

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

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

Ha elfelejtette bevenni a Tasmár-t:

Azonnal vegye be amint eszébe jut, majd folytassa a szedést a szokásos időpontokban. Ha több adagot is kihagyott, forduljon orvosához és kövesse tanácsait. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

A Tasmár kezelés megszakításakor jelentkező hatások:

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

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszernek, a Tasmár-nak is lehetnek mellékhatásai.

Ha a Tasmár szedése során nem érzi jól magát, azonnal forduljon orvosához, vagy gyógyszerészéhez.

A legvalószínűbben előforduló mellékhatások a következők lehetnek: diszkinézia (akaratlan mozgások), émelygés, alvászavarok, étvágycsökkenés, hasmenés, ájulás, álló helyzetben szédülés és hallucinációk.

A kezelés során előfordult májműködési zavar, néha súlyos hepatitisz (májgyulladás) is. Ezért azonnal forduljon orvosához, ha a következő tüneteket észleli: émelygés, hányás, hasi fájdalom, étvágytalanság, gyengeség, láz, sötét vizelet, vagy sárgaság.

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

Forduljon orvosához, ha tartós, vagy súlyos hasmenés lép fel.

A gyógyszer ártalmatlan, sárgás vizelet elszíneződést okozhat. Ha azonban a vizelet sötétedését észleli, ez izomkárosodás, vagy májkárosodás jele lehet, ezért ezt közölje orvosával.

Nagyon ritkán, a betegeken neuroleptikus malignus szindróma (súlyos izommerevség, láz, vagy zavartság) léphet fel, ha az antiparkinson kezelést hirtelen abbahagyják, vagy az adagot hirtelen csökkentik.

Ha bármilyen olyan mellékhatást észlel, melyet a betegtájékoztatóban nem említettünk, közölje orvosával, vagy gyógyszerészével.

5. A KÉSZÍTMÉNY TÁROLÁSA

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A készítmény különleges tárolást nem igényel.

A gyógyszert csak a csomagoláson feltüntetett lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Sérült Tasmar tablettát ne vegyen be.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

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

België/Belgique/Belgien
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

Luxembourg/Luxemburg
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

България:
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Германия
Тел.: + 49 6172 888 01

Magyarország
MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.
H-1139 Budapest
Váci ut 91
Tel.: +36 1 236 3410

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46
CZ 100 10 Praha 10
Tel: +420 234 064 203

Danmark
Meda A/S
Solvang 8
DK-3450 Allerød
Tlf: +45 44 52 88 88

Deutschland
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Tel: + 49 6172 888 01

Eesti
MediNet International Ltd.
Narva mnt. 11D
EE - 10151 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Ελλάδα
MEDA Pharmaceuticals AE
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Τηλ: +30 210 6 77 5690

España
MEDA Pharma S.A.U.
Avenida de Castilla, 2
Parque Empresarial San Fernando
Edificio Berlin
E-28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Tel: +34 91 669 93 00

France
MEDA PHARMA SAS
25 Bd. de l'Amiral Bruix
F-75016 Paris
Tél : +33 156 64 10 70

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Office 10
Dunboyne Business Park
Dunboyne
IRL - Co Meath
Tel: +353 1 802 66 24

Ísland
Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Svíþjóð.
Sími: +46 8 630 1900

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Sanitas Building, Tower Street
Msida MSD 1824
Tel: +356 21 320 338

Nederland
MEDA Pharma B.V.
Krijgsman 20
NL-1186 DM Amstelveen
Tel: +31 20 751 65 00

Norge
Meda A/S
Askerveien 61
N-1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390 0

Polska
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
Al. Jana Pawla II/15
PL-00-828 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

Portugal
MEDA Pharma Produtos Farmacêuticos SA
Rua do Centro Cultural 13
P-1749-066 Lisboa
Tel: +351 21 842 0300

România
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Germania
Tel: + 49 6172 888 01

Slovenija
MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Avstrija
Tel: + 43 1 86 390 0

Slovenská republika
MEDA Pharma spol. s r.o..
Trnavská cesta 50
SK-821 02 Bratislava
Tel: +421 2 4914 0172

Italia
Meda Pharma S.p.A.
Viale Brenta, 18
I-20139 Milano
Tel: +39 02 57 416 1

Κύπρος
MEDA Pharmaceuticals AE
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6 77 5690

Latvija
MediNet International Ltd.
Ojāra Vācieša iela 13
LV-1004 Rīga
Tāl: +371 67 805 140

Lietuva
MediNet International Ltd.
Laisvės pr. 75
LT 06144 Vilnius
Tel: +370 52 688 490

Suomi/Finland
Meda Oy
Vaisialantie 4
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

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

United Kingdom
Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU - UK
Tel: +44 845 460 0000

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma :