

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tasmar 100 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg tolcapon.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tasmar 100 mg er en svag til let gul, hexagonal, bikonveks filmovertrukken tablet. ”TASMAR” og ”100” er præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

Eftersom Tasmar kun skal anvendes i kombination med levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa er produktinformationerne for disse levodopapræparater også gældende for deres samtidige anvendelse med Tasmar.

4.1 Terapeutiske indikationer

I kombination med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa er Tasmar indiceret til anvendelse til patienter med idiopatisk levodoparesponderende Parkinsons sygdom og med motoriske fluktuationer, som ikke responderer eller som ikke tolererer andre COMT-hæmmere (se 5.1). På grund af risikoen for potentiel akut, fatal leverskade, må Tasmar ikke anvendes som førstevalgs-adjuvans til behandling med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa (se 4.4 og 4.8). Hvis der ikke er set væsentlig klinisk bedring senest 3 uger efter behandlingens påbegyndelse, skal Tasmar seponeres.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tasmar må kun ordineres og patienterne kontrolleres af læger med erfaring i behandlingen af fremskreden Parkinsons sygdom.

Dosering

Den anbefalede Tasmar-dosis er 100 mg tre gange daglig og kun som adjuvans til behandling med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa. Kun i særlige tilfælde når den forventede øgede kliniske bedring retfærdiggør den øgede risiko for hepatiske reaktioner, kan dosis øges til 200 mg tre gange daglig (Se 4.4 og 4.8). Hvis betydelig klinisk bedring ikke er set 3 uger efter behandlingens påbegyndelse (uanset dosis), skal Tasmar seponeres. Den maksimale terapeutiske dosis på 200 mg tre gange daglig bør ikke overskrides, da der ikke er evidens for yderligere effekt af højere doser.

Leverfunktionen skal kontrolleres før behandlingen med Tasmar påbegyndes og derefter hver 2. uge i det første behandlingsår, hver 4. uge i de næste 6 måneder og derefter hver 8. uge. Hvis dosis øges til 200 mg tre gange daglig, skal leverenzymene kontrolleres før dosisøgningen og derefter igen med det samme mønster af hyppigheder, som nævnt ovenfor (Se 4.4 og 4.8).

Tasmar behandlingen bør seponeres, hvis ALAT (alaninaminotransferase) og/eller ASAT (aspartataminotransferase) overskrider den øvre referencegrænse, eller hvis der kommer symptomer eller tegn på start af leversvigt (Se 4.4).

Justering af levodopa under Tasmar-behandlingen:

Da Tasmar nedsætter nedbrydningen af levodopa i kroppen, kan der komme bivirkninger på grund af øgede levodopakoncentrationer, når behandlingen med Tasmar påbegyndes. I de kliniske studier

behøvede over 70 % af patienterne en reduktion af deres daglige levodopadosis, hvis den daglige levodopadosis var > 600 mg, eller hvis patienterne havde moderate eller svære dyskinesier før behandlingen blev påbegyndt.

Den gennemsnitlige reduktion af den daglige levodopadosis var ca. 30 % hos de patienter, som krævede reduktion af levodopadosis. Når behandlingen med Tasmar påbegyndes, skal alle patienter informeres om symptomerne på for høj levodopadosis og om, hvad de i så fald skal gøre.

Justering af levodopa efter seponering af Tasmar

De følgende forslag er baseret på farmakologiske overvejelser, og de er ikke undersøgt i kliniske studier. Levodopadosis skal ikke nedsættes, hvis behandlingen med Tasmar seponeres på grund af bivirkninger, som skyldes for meget levodopa. Hvis behandlingen med Tasmar imidlertid seponeres af andre årsager end for meget levodopa, skal levodopadosis måske øges til samme niveau, som før behandlingen med Tasmar påbegyndtes eller højere, specielt hos patienter med store levodopareduktioner ved påbegyndelsen af behandlingen med Tasmar. I alle tilfælde skal patienterne kontrolleres og oplyses om symptomerne på for lidt levodopa og om, hvad de i så fald skal gøre. Justering af levodopa er for det meste nødvendigt 1-2 dage efter seponering af Tasmar.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se 5.2): Det anbefales ikke at justere Tasmardosis hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance på 30 ml/min eller højere).

Patienter med nedsat leverfunktion (se 4.3): Tasmar er kontraindiceret til patienter med leversygdom eller forhøjede leverenzzymer.

Ældre patienter: Det anbefales ikke at justere Tasmar-dosis hos ældre patienter.

Børn: Tasmar bør ikke anvendes til børn, idet der ingen data er tilgængelig. Der er ikke identificeret nogen potentiel anvendelse af tolcapon hos børn.

Administrationsmåde

Tasmar administreres oralt tre gange daglig. Den første dagsdosis af Tasmar bør indtages sammen med den første dagsdosis af et levodopapræparat, og efterfølgende doser bør indtages ca. 6 og 12 timer senere.

Tasmar kan indtages sammen med eller uden mad (se 5.2).

Tasmar tabletter er filmovertrukne og skal sluges hele, idet tolcapon har en bitter smag.

Tasmar kan kombineres med alle lægemiddelformer af levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa (se også 4.5)

4.3 Kontraindikationer

Tasmar er kontraindiceret til patienter med:

- tegn på leversygdom eller forhøjede leverenzzymer
- svære dyskinesier
- tidligere malignt neuroleptikasyndrom og/eller non-traumatisk rhabdomyolose eller hypertermi.
- overfølsomhed overfor tolcapon eller overfor et eller flere af de andre indholdsstoffer
- fæokromocytom

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at sikre en korrekt vurdering af fordele og ulemper må behandling med Tasmar kun påbegyndes af læger med erfaring i behandlingen af fremskreden Parkinsons sygdom. Tasmar må ikke ordineres, før en fyldestgørende information af alle risici er blevet diskuteret med patienten.

Tasmar skal seponeres, hvis der ikke ses væsentlig klinisk bedring senest 3 uger efter behandlings påbegyndelse uanset dosis.

Lever-skade:

På grund af risikoen for sjælden men potentiel akut, fatal lever-skade, er Tasmar kun indiceret til patienter med idiopatisk levodoparesponderende Parkinsons sygdom og motoriske fluktuationer, som ikke responderer eller som ikke tolererer andre COMT-hæmmere.

Periodisk kontrol af leverenzzymer kan ikke pålideligt forudsige fulminant hepatitis. Det er dog den generelle opfattelse, at tidlig opdagelse af lægemiddelinducerede lever-skader sammen med øjeblikkelig seponering af den pågældende medicinske behandling øger muligheden for helbredelse. Lever-skader er for det meste indtruffet fra 1 til 6 måneder efter, at behandlingen med Tasmar er påbegyndt. Endvidere er der i sjældne tilfælde rapporteret sent forekommende hepatitis efter ca. 18 måneders behandling.

Det skal også bemærkes, at kvindelige patienter kan have større risiko for lever-skader (se 4.8).

Før behandlingen påbegyndes: Hvis leverfunktionstestene er abnorme, eller hvis der er tegn på nedsat leverfunktion, må der ikke ordineres Tasmar. Hvis der ordineres Tasmar, skal patienten informeres om tegn og symptomerne på lever-skade, og om at kontakte lægen øjeblikkelig.

Under behandlingen: Leverfunktionen skal kontrolleres hver 2. uge i det første behandlingsår, hver 4. uge i de næste 6 måneder og derefter hver 8. uge. Hvis dosis skal øges til 200 mg tre gange daglig, skal leverenzzymerne kontrolleres før dosis øges og derefter kontrolleres igen efter samme mønster af hyppigheder, som beskrevet ovenfor. Behandlingen skal omgående stoppes, hvis ALAT og/eller ASAT overskrider den øvre referencegrænse, eller hvis der kommer symptomer eller tegn på start af leversvigt (persisterende kvalme, træthed, apati, anoreksi, gulsot, mørk urin, kløe og ømhed i øvre højre kvadrant).

Hvis behandlingen seponeres: Patienter, som viser tegn på akut lever-skade, mens de får Tasmar, og som stopper med Tasmarbehandling, kan være udsat for øget risiko for lever-skade, hvis behandlingen med Tasmar genoptages. Derfor bør disse patienter ikke genoptage behandlingen med Tasmar.

Malignt neuroleptikasyndrom:

Hos parkinsonpatienter har malignt neuroleptikasyndrom tendens til at indtræffe, når behandling med dopaminerg-forstærkende medicin afbrydes eller stoppes. Hvis der kommer symptomer ved reduktion af dosis eller ved seponering af Tasmar, skal lægen derfor overveje at øge patienternes levodopadosis (se 4.2).

Enkeltstående tilfælde, som er konsistente med malignt neuroleptikasyndrom, er sat i forbindelse med behandling med Tasmar. Symptomerne er normalt startet under behandlingen med Tasmar eller kort efter, at behandlingen er seponeret. Malignt neuroleptikasyndrom er karakteriseret ved motoriske symptomer (rigiditet, myoclonus og tremor), mentale ændringer (uro, konfusion, stupor og koma), temperaturstigning, autonom dysfunktion (ustabilt blodtryk, takykardi) og forhøjet serumkreatininphosphokinase (CPK), som kan skyldes myolyse. Diagnosen malignt neuroleptikasyndrom bør overvejes selvom ikke alle ovennævnte symptomer er til stede. Ved sådan en diagnose skal Tasmar øjeblikkelig seponeres, og patienten skal følges nøje.

Før behandlingen påbegyndes: For at nedsætte risikoen for malignt neuroleptikasyndrom bør Tasmar ikke ordineres til patienter med svære dyskinesier eller tidligere malignt neuroleptikasyndrom, inklusive rhabdomyolyse og hypertermi (se 4.3). Patienter som får flere lægemidler med virkninger på forskellige funktioner i centralnervesystemet (f.eks. antidepressiva, neuroleptika og antikolinergika) kan have større risiko for at få malignt neuroleptikasyndrom.

Dyskinesier, kvalme og andre levodopa-relaterede bivirkninger: Patienter kan komme ud for en øgning af levodopa-relaterede bivirkninger. Disse bivirkninger kan ofte dæmpes ved at reducere dosis af levodopa (se 4.2).

Diarré: I kliniske undersøgelser observeredes diarré hos hhv. 16 % og 18 % hos patienter, der indtog 100 mg og 200 mg Tasmar tre gange daglig, sammenlignet med 8 % af patienterne på placebo. Diarré, som var relateret til Tasmar, forekom almindeligvis 2 til 4 måneder efter påbegyndelse af behandlingen. Diarré medførte seponering hos hhv. 5 % og 6 % af patienterne, der fik 100 mg og 200 mg Tasmar, sammenlignet med 1 % af patienterne på placebo.

Interaktion med benserazid: På grund af interaktionen mellem en høj benseraziddosis og tolcapondosis (som medfører øgede koncentrationer af benserazid), bør lægen, indtil der er opnået flere erfaringer, være opmærksom på dosis-relaterede bivirkninger (se 4.5).

MAO-hæmmere: Tasmar bør ikke gives samtidig med non-selektive monoaminoxidase (MAO) hæmmere (f.eks. phenelzin og tranlylcypromin). Kombinationen af MAO-A- og MAO-B-hæmmere er ækvivalent til non-selektiv MAO-hæmning, og derfor bør de ikke gives samtidig med Tasmar og levodopa præparater (se også 4.5). Selektive MAO-B-hæmmere bør ikke anvendes i højere doser, end de anbefalede (f.eks. selegilin 10 mg/dag), når de administreres sammen med Tasmar.

Warfarin: Idet klinisk information er begrænset vedrørende kombinationen af warfarin og tolcapon, bør koagulationsparametre kontrolleres, når disse lægemidler administreres samtidig.

Lactoseintolerans: Hver tablet indeholder 7,5 mg lactose; denne mængde er sandsynligvis ikke tilstrækkelig til at fremkalde symptomer på lactoseintolerans.

Patienter med sjældne arvelige problemer med lactoseintolerans, Lapp lactase mangel eller glucose-galactose malabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.

Specielle patientgrupper: Patienter med svær nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) bør behandles med forsigtighed. Der findes ingen oplysninger om tolerabiliteten af tolcapon hos disse patientgrupper (se 5.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tasmar er, som en COMT-hæmmer, kendt for at øge biotilgængeligheden af det co-administrerede levodopa. Den efterfølgende stigning i den dopaminerge stimulation, kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som er observeret efter behandling med COMT-hæmmere. Den mest almindelige af disse er øget dyskinesi, kvalme, opkast, abdominal smerter, besvimelsesanfald, ortostatiske klager, forstoppelse, søvnforstyrrelser, somnolens, hallucination.

Levodopa er forbundet med somnolens og episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn. Episoder med pludselig falden i søvn under daglige gøremål og i nogle tilfælde uden forudgående advarselssignaler er i meget sjældne tilfælde blevet rapporteret. Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med levodopa. Patienter som har oplevet somnolens og/eller en episode, hvor de pludselig falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Proteinbinding: Selvom tolcapon er kraftigt proteinbundet, er det vist i *in vitro* undersøgelser, at tolcapon i terapeutiske koncentrationer ikke fortrænger warfarin, tolbutamid, digitoxin og phenytoin fra deres bindingssteder.

Catecholer eller andre lægemidler, som metaboliseres af catechol-O-methyltransferase (COMT): Tolcapon kan influere på farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af COMT. Der observeredes ingen effekt på farmakokinetikken af COMT-substratet carbidopa. Der observeredes en

interaktion med benserazid, som kunne medføre øgede koncentrationer af benserazid og dets aktive metabolit. Størrelsen af effekten var afhængig af benseraziddosis. De observerede plasmakoncentrationer af benserazid efter samtidig indgift af tolcapon og benserazid-25 mg/levodopa fandtes indenfor området af værdier, som ses efter levodopa/benserazid alene. Efter samtidig indgift af tolcapon og benserazid-50 mg/levodopa kunne plasmakoncentrationerne af benserazid derimod øges til højere koncentrationer end efter levodopa/benserazid alene. Effekten af tolcapon på farmakokinetikken af andre lægemidler, som metaboliseres af COMT, som f.eks. α -methyldopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin og isoprenalin, er ikke blevet undersøgt. Lægen bør være opmærksom på bivirkninger forårsaget af formodede øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, når de anvendes sammen med Tasmar.

Effekt af tolcapon på metabolismen af andre lægemidler: På grund af dets affinitet til cytochrom *CYP2C9 in vitro*, kan tolcapon muligvis interferere med lægemidler, hvis clearance er afhængig af denne metaboliske omdannelsesvej, som f.eks. tolbutamid og warfarin. I en interaktionsundersøgelse ændrede tolcapon ikke tolbutamids farmakokinetik. Derfor er det ikke sandsynligt, at der vil forekomme klinisk relevante interaktioner med involvering af cytochrom *CYP2C9*.

Eftersom der er begrænsede kliniske oplysninger om kombinationen af warfarin og tolcapon, bør koagulationsparametrene kontrolleres, når disse lægemidler anvendes sammen.

Tolcapon ændrede ikke desipramins farmakokinetik, selvom begge lægemidler har glucuronisering som deres væsentligste omdannelsesvej.

Lægemidler der øger catecholaminer: Eftersom tolcapon interfererer med catecholaminers metabolisme, er interaktioner med andre lægemidler med effekt på catecholaminers koncentrationer teoretisk mulige.

Tolcapon havde ingen indflydelse på effekten af ephedrin, et indirekte sympatomimetikum, på hæmodynamiske parametre eller plasma-catecholaminkoncentrationer, hverken i hvile eller under arbejde. Eftersom tolcapon ikke ændrede ephedrins tolerabilitet, kan de to lægemidler anvendes sammen.

Når Tasmar blev anvendt sammen med levodopa/carbidopa og desipramin, var der ingen signifikant ændring af blodtryk, puls og plasmakoncentrationer af desipramin. Som helhed øgedes frekvensen af bivirkninger imidlertid let. Disse bivirkninger var forudsigelige med kendskab til bivirkningerne af hvert af de tre lægemidler. Derfor bør der udvises forsigtighed, når potente noradrenalin-uptake-hæmmere som f.eks. desipramin, maprotilin eller venlafaxin administreres til parkinsonpatienter i behandling med Tasmar og levodopapræparater.

I kliniske undersøgelser var den rapporterede bivirkningsprofil næsten den samme for patienter, der behandlede med Tasmar/levodopa-præparater, uafhængigt af om de også samtidigt fik selegilin (en MAO-B-hæmmer) eller ej.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Der er observeret embryoføtal toksicitet hos rotter og kaniner efter indgift af tolcapon (se 5.3).

Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af tolcapon hos gravide kvinder. Derfor bør Tasmar kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele vejer tungere end den potentielle risiko for fostret.

Amning: I dyreundersøgelser blev tolcapon udskilt i modermælk.

Sikkerheden hos spædbørn kendes ikke; derfor bør kvinder ikke amme under behandling med Tasmar.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser om Tasmars indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

Der er intet fra kliniske undersøgelser som tyder på, at Tasmars har en negativ indflydelse på en patients evne til at føre bil eller betjene maskiner. Imidlertid bør patienterne gøres opmærksom på, at deres evne til at føre bil eller betjene maskiner kan være forringet på grund af symptomerne af deres Parkinsons sygdom.

Tasmars er, som en COMT hæmmer, kendt for at øge biotilgængeligheden af det co-administrerede levodopa. Den efterfølgende stigning i dopaminerg stimulation kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som er observeret efter behandling med COMT-hæmmere. Patienter, der er i behandling med levodopa, og hvor somnolens og/eller episoder med pludselig falden i søvn optræder, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter, hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare (f.eks. betjening af maskiner). Dette gælder så længe gentagne episoder og somnolens optræder (se også afsnit 4.4).

4.8 Bivirkninger

De mest almindeligt observerede bivirkninger relateret til anvendelsen af Tasmars, som forekommer hyppigere end hos placebobehandlede patienter fremgår af nedenstående tabel. Da Tasmars er en COMT-hæmmer, kan det øge biotilgængeligheden af samtidigt administreret levodopa. Den heraf følgende øgning i dopaminerg stimulation kan medføre de dopaminerge bivirkninger, som ses efter behandling med COMT-hæmmere. De almindeligste af disse bivirkninger er øgede dyskinesier, kvalme, opkastning, abdominalsmerter, besvimelsesanfald, ortostatiske klager, obstipation, søvnforstyrrelser, søvnighed og hallucinationer.

Den eneste bivirkning, der ofte medførte seponering af Tasmars i kliniske undersøgelser, var diarré (se 4.4).

Forhøjelser til mere end tre gange den øvre referencegrænse for alaninaminotransferase (ALAT) forekom hos 1 % af patienter i behandling med Tasmars 100 mg tre gange daglig og hos 3 % af patienter i behandling med 200 mg tre gange daglig. Forhøjelserne var ca. to gange hyppigere hos kvinder. Forhøjelserne forekom oftest indenfor 6 til 12 uger efter behandlingens start og var ikke forbundet med nogen form for kliniske tegn eller symptomer. I ca. halvdelen af tilfældene faldt transaminaseværdierne spontant til udgangsværdierne, medens patienterne fortsat var i Tasmars-behandling. For de øvrige patienter faldt transaminaseværdierne til udgangsværdierne efter seponering af behandlingen.

Efter markedsføringen er der i sjældne tilfælde rapporteret om svær hepato-cellulær skade resulterende i død (se 4.4).

Der er i isolerede tilfælde rapporteret om patienter med symptomer på malignt neuroleptikasyndrom (se 4.4) efter reduktion eller seponering af Tasmars og efter påbegyndelse af Tasmars efter signifikant reduktion af andre samtidige dopaminerge lægemidler. Desuden er der observeret rhabdomyolyse, som var sekundær til malignt neuroleptikasyndrom, eller svære dyskinesier.

Misfarvning af urinen: Tolcapon og dets metabolitter er gule og kan medføre en uskadelig intensivning af farven af patientens urin.

Erfaringer med Tasmars fra parallelle, placebo-kontrollerede, randomiserede studier hos patienter med Parkinsons sygdom er vist i den nedenstående tabel, som angiver uønskede virkninger med en potentiel forbindelse med Tasmars.

Resumé af incidensrater for potentielle Tasmarsbivirkninger fra fase III placebokontrollerede undersøgelser:

Systemorganklasse	Hypighed*	Bivirkninger	Placebo N=298 (%)	100 mg Tolcapon tre gange daglig N=296 (%)	200 mg Tolcapon tre gange daglig N=298 (%)
Gastrointestinale sygdomme	Meget almindelig	Kvalme	17,8	30,4	34,9
		Anoreksi	12,8	18,9	22,8
		Diaré	7,7	15,5	18,1
	Almindelig	Opkastning	3,7	8,4	9,7
		Obstipation	5,0	6,4	8,4
		Xerostomi	2,3	4,7	6,4
		Mavesmerter	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsi	1,7	4,1	3,0
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Almindelig	Smerter i brystet	1,3	3,4	1,0
Infektiøse og parasitære sygdomme	Almindelig	Infektion i de øvre luftveje	3,4	4,7	7,4
Sygdomme i nervesystemet	Meget almindelig	Dyskinesi	19,8	41,9	51,3
		Dystoni	17,1	18,6	22,1
		Hovedpine	7,4	9,8	11,4
		Svimmelhed	9,7	13,2	6,4
	Almindelig	Hypokinesi	0,7	0,7	2,7
Psykiske lidelser	Meget almindelig	Søvnløshed	18,1	23,6	24,8
		Drømmer meget	17,1	21,3	16,4
		Somnolens	13,4	17,9	14,4
		Konfusion	8,7	10,5	10,4
		Hallucinationer	5,4	8,4	10,4
Sygdomme i nyre og urinveje	Almindelig	Misfarvet urin	0,7	2,4	7,4
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Almindelig	Influenza	1,7	3,0	4,0
Sygdomme i hud og subkutane væv	Almindelig	Øget svedafsondring	2,3	4,4	7,4
Karsygdomme	Meget almindelig	Ortostatiske symptomer	13,8	16,6	16,8
	Almindelig	Synkope	2,7	4,1	5,0

* Meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); usædvanlig (>1/1.000 <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000)

4.9 Overdosering

I enkeltstående tilfælde er der rapporteret om utilsigtet eller tilsigtet overdosering med tolcapontabletter. De kliniske omstændigheder ved disse tilfælde var imidlertid så forskellige, at der ikke kan trækkes generelle konklusioner.

Den højeste dosis tolcapon, der er blevet indgivet til mennesker er 800 mg tre gange daglig, med eller uden samtidig indgift af levodopa, i en 7 døgns undersøgelse på ældre, raske frivillige. De maksimale plasmakoncentrationer af tolcapon ved denne dosis var i gennemsnit 30 µg/ml (sammenlignet med 3 µg/ml og 6 µg/ml ved hhv. 100 mg og 200 mg tolcapon tre gange daglig). Der observeredes kvalme, opkastning og svimmelhed, især i kombination med levodopa.

Behandling af overdosis: Hospitalisering anbefales. Almindelig støttende behandling er indiceret. På grund af stoffets fysisk-kemiske egenskaber kan hæmodialyse ikke forventes at være af værdi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Tolcapon er en oral aktiv, selektiv og reversibel catechol-*O*-methyltransferase (COMT-hæmmer). Når det administreres samtidig med levodopa og en aromatisk decarboxylasehæmmer (AADC-I) medfører det mere stabile plasmaniveauer af levodopa, idet metabolismen af levodopa til 3-methoxy-4-hydroxy-l-phenylalanin (3-OMD) reduceres.

Høje 3-OMD-plasmakoncentrationer er sat i forbindelse med dårligt respons på levodopa hos parkinsonpatienter. Tolcapon reducerer dannelsen af 3-OMD betydeligt.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinsonmidler, ATC-kode: NO4BX01

Klinisk farmakologi

Undersøgelse med raske frivillige har vist, at tolcapon reversibelt hæmmer erythrocyt-COMT-aktivitet efter oral administration. Hæmningen er tæt knyttet til plasmakoncentrationen af tolcapon. Med 200 mg tolcapon er den maksimale hæmning af erythrocyt-COMT-aktiviteten i gennemsnit større end 80 %. Ved anvendelse af 200 mg tolcapon tre gange daglig er erythrocyt-COMT-hæmningen ved laveste niveau 30 % til 45 %, uden udvikling af tolerance.

Der er set forbigående forhøjelse af erythrocyt-COMT-aktivitet til over præ-behandlingsniveauer efter seponering af tolcapon. En undersøgelse af parkinsonpatienter bekræftede imidlertid, at der efter seponering af behandlingen ikke forekom nogen signifikant ændring af levodopas farmakokinetik eller af patientens respons på levodopa sammenlignet med niveauerne før behandlingen.

Når Tasmar administreres sammen med levodopa, øger det den relative biotilgængelighed (AUC) af levodopa til omkring det dobbelte. Dette skyldes en nedsættelse af clearance af L-dopa, som medfører en forlængelse af levodopas terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$). Almindeligvis påvirkes den gennemsnitlige maksimale levodopakcentration (C_{max}) og tidspunktet derfor (t_{max}) ikke. Effekten forekommer efter første indgift. Undersøgelser på raske frivillige og på parkinsonpatienter har bekræftet, at den maksimale effekt forekommer efter 100-200 mg tolcapon. Plasmaniveauet af 3-OMD blev klart og dosisafhængigt nedsat af tolcapon, når det blev indgivet med levodopa/AADC-I (aromatisk decarboxylasehæmmer) (benserazid eller carbidopa).

Tolcapons effekt på levodopas farmakokinetik er den samme med alle lægemiddelformer af levodopa/benserazid og levodopa/carbidopa; den er uafhængig af levodopadosis, forholdet mellem levodopa og AADC-I (benserazid eller carbidopa) og anvendelse af depotformuleringer.

Kliniske undersøgelser

I dobbelt-blindede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser er der vist en signifikant reduktion på ca. 20 % til 30 % i OFF-tid og en tilsvarende forlængelse af ON-tid efterfulgt af nedsat symptomsværhedsgrad hos fluktuerende patienter, der fik Tasmar. Forskernes globale vurderinger af effekt viste også signifikant forbedring.

Et dobbelt-blindet studie sammenlignede Tasmal med entakapon hos patienter med Parkinsons sygdom, som havde mindst 3 timers OFF-time pr. dag, mens de fik optimeret behandling med levodopa. Det primære resultat var procentdelen af patienter med en stigning i ON-tiden på 1 eller flere timer (se tabel 1).

Tab. 1 Primær og sekundær resultat af dobbelt-blindet studie

	Entakapon N=75	Tolcapon N=75	p-værdi	95% konfidens- interval
Primært resultat				
Antallet (procentdelen) med ≥ 1 times ON-tid respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
Sekundært resultat				
Antallet (procentdelen) med moderat eller markant forbedring	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1
Antallet (procentdelen) forbedret på både primært og sekundært resultat	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Indenfor det terapeutiske område er tolcapons farmakokinetik lineær og uafhængig af samtidig administration af levodopa/AADC-I (benserazid eller carbidopa).

Absorbtion: Tolcapon absorberes hurtigt med et t_{max} på ca. 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af en oral indgift er ca. 65 %. Der forekommer ingen akkumulering af tolcapon ved en dosering på 100 eller 200 mg tre gange daglig. Ved disse doser er C_{max} henholdsvis ca. 3 µg/ml og ca. 6 µg/ml. Mad forsinket og nedsætter absorbtionen af tolcapon, men den relative biotilgængelighed af en dosis tolcapon indtaget sammen med mad er stadig 80 % til 90 %.

Distribution: Tolcapons distributionsvolumen (V_{ss}) er lille (9 l). Tolcapon er ikke vidt fordelt i vævene på grund af sin høje plasmaproteinbinding (> 99,9 %). *In vitro* forsøg har vist, at tolcapon hovedsageligt bindes til serum-albumin.

Metabolisme/elimination: Tolcapon metaboliseres næsten fuldstændigt før udskillelse og kun en mindre del (0,5 % af dosis) genfindes uomdannet i urinen. Hovedomdannelsesvejen af tolcapon er konjugering til dets inaktive glucuronid. Derudover methyleres stoffet af COMT til 3-O-methyltolcapon og metaboliseres af cytochrom *P450 3A4* og *P450 2A6* til en primær alkohol (hydroxylering af methylgruppen), som derefter oxideres til carboxylsyren. I mindre udstrækning forekommer reduktion, formentlig til en amin, og efterfølgende N-acetylering. Efter oral indgift udskilles 60 % af lægemiddelrelateret substans i urinen og 40 % i fæces.

Tolcapon er et low-extraction-ratio lægemiddel (ekstraktionsratio = 0,15) med en moderat systemisk clearance på ca. 7 l/time. Tolcapons $t_{1/2}$ er ca. 2 timer.

Nedsat leverfunktion: På grund af risikoen for leverskade, som er observeret under anvendelse efter markedsføringen, er Tasmal kontraindiceret til patienter med leversygdom eller forhøjede leverenzymen. En undersøgelse på patienter med nedsat leverfunktion viste, at moderat non-cirrhotisk leverlidelse ingen indflydelse havde på tolcapons farmakokinetik. Hos patienter med moderat cirrhotisk leverlidelse reduceredes clearance af ubundet tolcapon imidlertid med næsten 50 %. Denne reduktion kan muligvis øge den gennemsnitlige koncentration af ubundet lægemiddel til det dobbelte.

Nedsat nyrefunktion: Tolcapons farmakokinetik er ikke blevet undersøgt på patienter med nedsat nyrefunktion. Imidlertid er forholdet mellem nyrefunktion og tolcapons farmakokinetik blevet undersøgt ved anvendelse af populationsfarmakokinetik i kliniske undersøgelser. Data fra flere end

400 patienter har bekræftet, at tolcapons farmakokinetik er upåvirket af nyrefunktionen over et bredt område af kreatininclearance (30 – 130 ml/min). Dette kan forklares ved, at kun en ubetydelig del af uomdannet tolcapon udskilles i urinen og hovedmetabolitten, tolcapon-glucuronid, udskilles både i urin og i galde (fæces).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Baseret på traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion tyder de prækliniske data ikke på særlig fare for mennesker.

Carcinogenese, mutagenese: I et 24-måneders carcinogenicitetsstudie havde hhv. 3 % og 5 % af rotter i middel- og højdosisgrupperne renale epitelcelletumorer (adenomer og carcinomer). Der var imidlertid ingen evidens for renal toksicitet i lavdosisgruppen.

Der observeredes en øget forekomst af livmoderadenocarcinomer i højdosisgruppen i carcinogenicitetsundersøgelsen på rotte. Der var ingen tilsvarende renale fund i carcinogenicitetsundersøgelserne på mus og hunde.

Mutagenese: I en tilendebragt række af mutagenicitetsundersøgelser viste tolcapon sig ikke at være genotoksisk.

Reproduktionstoksicitet: Det blev påvist, at tolcapon, indgivet alene, hverken er teratogent eller har nogen relevant indflydelse på fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletkernen:

Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Polyvidon K30

Natriumstivelsesglycolat

Lactosemonohydrat

Talcum

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Methylhydroxypropylcellulose

Talcum

Gul jernoxid (E 172)

Ethylcellulose

Titandioxid (E 171)

Triacetin

Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

6.5 Emballage (art og indhold)

Tasmar findes i PVC/PE/PVDC-blisterpakninger (pakningsstørrelser på 30 og 60 filmovertrukne tabletter) og i tabletglas (pakningsstørrelse på 30, 60 og 100 filmovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Valeant Pharmaceuticals Ltd.
Cedarwood, Chineham Business Park
Crockford Lane
Basingstoke
Hampshire, RG24 8WD
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

27. august 1997 / 31 august 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN