

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tasmar® 100 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Tolcapon.  
Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tasmar 100 mg ist eine blass- bis hellgelbe, sechseckige, bikonvexe Filmtablette. Sie trägt auf einer Seite die Prägungen "TASMAR" und "100".

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

Tasmar sollte nur in Kombination mit Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa angewendet werden. Aus diesem Grund gilt deren Fachinformation auch für die Kombination mit Tasmar.

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Tasmar wird in Kombination mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit angewendet, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen (siehe 5.1). Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden (siehe 4.4 und 4.8). Wenn innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Behandlung kein grundlegender klinischer Nutzen festgestellt werden kann, soll Tasmar abgesetzt werden.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Gabe von Tasmar ist eingeschränkt auf die Verschreibung und Überwachung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson.

#### *Dosierung*

Die empfohlene Dosis von Tasmar beträgt 100 mg dreimal täglich, immer zusätzlich zu einer Therapie mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa. Nur in Ausnahmefällen, und wenn der erwartete zusätzliche klinische Nutzen das erhöhte Risiko von Reaktionen an der Leber rechtfertigt, sollte die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöhte werden (siehe 4.4 und 4.8). Wenn innerhalb von 3 Wochen nach Behandlungsbeginn kein grundlegender klinischer Nutzen festgestellt werden kann (unabhängig von der Dosierung), soll Tasmar abgesetzt werden. Die maximale therapeutische Dosis von 200 mg dreimal täglich soll nicht überschritten werden, da es keine Hinweise für eine zusätzliche Wirksamkeit bei höheren Dosierungen gibt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Tasmar und dann alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsjahres, alle 4 Wochen während der folgenden 6 Monate und danach alle 8 Wochen muss die Leberfunktion überprüft werden. Falls die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht wird, muss die Kontrolle der Leberenzyme vor der Dosiserhöhung und dann entsprechend der oben angegebenen Intervallfolge stattfinden (siehe 4.4 und 4.8).

Die Behandlung mit Tasmar soll ebenfalls abgebrochen werden, wenn die ALT (Alaninaminotransferase) und/oder die AST (Aspartataminotransferase) den oberen Grenzwert des Normalbereiches überschreitet bzw. wenn Symptome oder Anzeichen den Beginn einer Leberinsuffizienz nahe legen (siehe 4.4).

### **Anpassung von Levodopa während der Behandlung mit Tasmar:**

Da Tasmar den Abbau von Levodopa im Organismus herabsetzt, kann es zu Beginn einer Behandlung mit Tasmar zu Nebenwirkungen aufgrund erhöhter Levodopa-Konzentrationen kommen. In klinischen Studien war bei mehr als 70 % der Patienten, deren tägliche Levodopa-Dosis über 600 mg lag, oder bei Patienten mit mäßigen oder schweren Dyskinesien eine Reduktion der täglichen Levodopa-Dosis erforderlich.

Die durchschnittliche Reduktion der täglichen Levodopa-Dosis betrug ungefähr 30 % bei denjenigen Patienten, bei denen eine Levodopa-Dosisreduktion erforderlich war. Zu Beginn einer Behandlung mit Tasmar sollten alle Patienten über die Symptome einer Levodopa-Überdosierung und darüber, was in diesem Fall zu tun ist, informiert werden.

### **Anpassung von Levodopa bei Absetzen von Tasmar:**

Die folgenden Empfehlungen beruhen auf pharmakologischen Betrachtungen und wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Die Levodopa-Dosis sollte nicht verringert werden, wenn die Therapie mit Tasmar aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt wird, die durch zu hohe Konzentrationen von Levodopa verursacht werden. Wenn jedoch die Therapie mit Tasmar aufgrund anderer Ursachen als zu hohe Konzentrationen von Levodopa abgesetzt wird, kann es notwendig werden, die Levodopa-Dosis auf eine Höhe zu steigern, die derjenigen vor Beginn der Therapie mit Tasmar entspricht oder größer ist. Dies gilt insbesondere, wenn der Patient eine hohe Levodopa-Reduktion am Beginn der Therapie mit Tasmar hatte. In allen Fällen sollten die Patienten über die Symptome einer Levodopa-Unterdosierung sowie über geeignete Maßnahmen bei deren Auftreten unterrichtet werden. Eine Levodopa-Dosisanpassung wird meist innerhalb von 1-2 Tagen nach Absetzen von Tasmar notwendig.

*Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe 5.2):* Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung von Tasmar empfohlen (Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder mehr).

*Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe 4.3):* Bei Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten ist Tasmar kontraindiziert.

*Ältere Patienten:* Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung von Tasmar empfohlen.

*Kinder:* Aufgrund des Fehlens von entsprechenden Daten darf Tasmar bei Kindern nicht angewendet werden. Tasmar besitzt bei pädiatrischen Patienten keinen erkennbaren möglichen Nutzen.

### *Art der Anwendung*

Tasmar wird dreimal täglich oral verabreicht. Die erste tägliche Einnahme von Tasmar soll mit der ersten Levodopa-Dosis des Tages erfolgen. Die weiteren Einnahmen sollten etwa 6 und 12 Stunden danach erfolgen.

Tasmar kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden (siehe 5.2).

Tasmar Tabletten sind Filmtabletten und sollten als Ganzes geschluckt werden, da Tolcapon einen bitteren Geschmack aufweist.

Tasmar kann mit allen Darreichungsformen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa kombiniert werden (siehe auch 4.5).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Tasmar ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Nachgewiesener Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten

- Schwerer Dyskinesie
- Neuroleptischem Malignem Syndrom – Symptomenkomplex (NMS) und/oder nicht-traumatischer Rhabdomyolyse oder Hyperthermie in der Vorgeschichte
- Überempfindlichkeit gegen Tolcapon oder einen der sonstigen Bestandteile
- Phaeochromozytom.

#### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um eine angemessene Nutzen/Risiko-Bewertung sicherzustellen, sollte eine Therapie mit Tasmar nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson begonnen werden. Tasmar darf erst nach vollständiger informativer Erörterung der Risiken mit dem Patienten verschrieben werden.

Tasmar soll abgesetzt werden, wenn innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Behandlung unabhängig von der Dosierung kein grundlegender klinischer Nutzen erkennbar ist.

##### Leberschäden:

Aufgrund des Risikos seltener, aber möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nur bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit angewendet werden, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen. Eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte erlaubt keine verlässliche Voraussage hinsichtlich des Auftretens einer fulminanten Hepatitis. Es wird jedoch grundsätzlich angenommen, dass eine frühzeitige Erkennung einer Medikamenten-induzierten Leberschädigung zusammen mit einem sofortigen Absetzen des in Verdacht stehenden Arzneimittels die Wahrscheinlichkeit einer Genesung erhöht. Eine Leberschädigung trat meist 1 bis 6 Monate nach Beginn einer Behandlung mit Tasmar auf. Darüberhinaus sind selten auch spät auftretende Fälle von Hepatitis ungefähr 18 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet worden.

Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass weibliche Patienten ein höheres Risiko für Leberschäden haben können (siehe 4.8).

**Vor Behandlungsbeginn:** Bei abnormalen Leberfunktionstests oder Anzeichen einer gestörten Leberfunktion darf Tasmar nicht verschrieben werden. Wenn Tasmar verschrieben werden soll, muss der Patient über die möglichen Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberschädigung hinweisen können, informiert werden und er muss darauf hingewiesen werden, bei deren Auftreten sofort den behandelnden Arzt aufzusuchen.

**Während der Behandlung:** Die Leberfunktion muss alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsjahres, alle 4 Wochen während der folgenden 6 Monate und danach alle 8 Wochen überprüft werden. Falls die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht wird, muss die Kontrolle der Leberenzyme vor der Dosiserhöhung und dann entsprechend der oben angegebenen Intervallfolge stattfinden. Falls die ALT und/oder die AST die obere Grenze des Normbereiches (ULN) überschreitet oder falls Symptome oder Anzeichen die Entwicklung eines Leberversagens nahe legen (persistierende Übelkeit, Müdigkeit, Lethargie, Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus und Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten), soll Tasmar sofort abgesetzt werden.

**Wenn die Behandlung abgebrochen wird:** Patienten, die unter Tasmar eine akute Leberschädigung entwickeln und bei denen das Präparat abgesetzt wird, können ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung aufweisen, wenn Tasmar wieder gegeben wird. Diese Patienten kommen folglich für eine Wiederaufnahme der Behandlung nicht in Betracht.

##### Neuroleptisches Malignes Syndrom (NMS):

**Bei Patienten mit Morbus Parkinson besteht eine Neigung zum Auftreten von NMS nach Unterbrechung oder Absetzen einer dopaminergen Medikation. Falls nach Absetzen von Tasmar Symptome auftreten, sollte der Arzt deshalb eine Erhöhung der Levodopa-Dosis für den betreffenden Patienten in Betracht ziehen (siehe 4.2).**

Einzelne, mit NMS konsistente Fälle wurden in Zusammenhang mit Tasmar gesehen. Die Symptome traten gewöhnlich während der Behandlung mit Tasmar oder kurz nach dem Absetzen von Tasmar auf. Für ein NMS (Neuroleptisches Malignes Syndrom) sind motorische Symptome (Rigor, Myoklonus und Tremor), mentale Veränderungen (Agitiertheit, Konfusion, Stupor und Koma), erhöhte Temperatur, vegetative Dysfunktion (instabiler Blutdruck, Tachykardie) und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CPK), die Folge einer Myolyse sein kann, charakteristisch. Eine NMS-Diagnose soll auch dann in Betracht gezogen werden, wenn nicht alle der genannten Symptome auftreten. Nach einer solchen Diagnose muss Tasmar sofort abgesetzt und der Patient engmaschig nachbehandelt werden.

**Vor Behandlungsbeginn: Um das Risiko eines NMS zu reduzieren, sollte Tasmar nicht Patienten mit schwerer Dyskinesie oder NMS in der Vorgeschichte, einschließlich Rhabdomyolyse oder Hyperthermie, verschrieben werden (siehe 4.3). Patienten, die mehrere Arzneimittel mit Wirkung auf unterschiedliche Vorgänge im ZNS erhalten (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Anticholinergika) können ein höheres Risiko, ein NMS zu entwickeln, haben.**

*Dyskinesien, Übelkeit sowie andere Levodopa-bedingte Nebenwirkungen:* Unter Umständen kann es bei Patienten zu einer Zunahme von Levodopa-bedingten Nebenwirkungen kommen. Diese können oft durch Reduktion der Levodopa-Dosis abgeschwächt werden (siehe 4.2).

*Diarrhöe:* In klinischen Prüfungen entwickelten 16 % bzw. 18 % der Patienten während der Behandlung mit Tasmar 100 mg dreimal täglich bzw. Tasmar 200 mg dreimal täglich eine Diarrhöe im Vergleich zu 8 % der Patienten unter Placebo. Eine Diarrhöe, die durch Tasmar bedingt war, setzte im Allgemeinen 2 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn ein. Bei 5 % bzw. 6 % der Patienten, die Tasmar 100 mg dreimal täglich bzw. Tasmar 200 mg dreimal täglich erhielten, führte die Diarrhöe zum Abbrechen der Behandlung, im Vergleich zu 1 % der Patienten unter Placebo.

*Benserazid-Interaktion:* Aufgrund einer Wechselwirkung zwischen hohen Dosen von Benserazid und Tolcapon (welches zu erhöhten Benserazid-Werten führt) soll der Arzt, bis weitere Erfahrungen vorliegen, Dosis-bezogene Nebenwirkungen beobachten (siehe 4.5).

*MAO-Hemmer:* Tasmar darf nicht zusammen mit nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern (wie z.B. Phenelzin und Tranylcypromin) gegeben werden. Die Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern entspricht einer nicht-selektiven MAO-Hemmung, weshalb diese nicht zusammen mit Tasmar und Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Levodopa gegeben werden darf (siehe auch 4.5). Selektive MAO-B-Hemmer dürfen bei gleichzeitiger Anwendung von Tasmar nicht in höheren als den empfohlenen Dosierungen angewendet werden (z.B. Selegilin 10 mg/Tag).

*Warfarin:* Da zur Kombination von Warfarin und Tolcapon nur begrenzte klinische Informationen vorliegen, sollten die Gerinnungsparameter bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel überprüft werden.

*Lactose-Intoleranz:* Jede Tablette enthält 7,5 mg Lactose; diese Menge reicht wahrscheinlich nicht aus, um Symptome der Lactose-Intoleranz auszulösen.

Patienten mit kongenitaler Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

*Besondere Patientengruppen:* Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30ml/min) sollen mit Vorsicht behandelt werden. Es liegen keine Angaben über die Verträglichkeit von Tolcapon bei dieser Patientengruppe vor (siehe 5.2).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Als COMT-Inhibitor ist Tasmar dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind: erhöhte Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.

Levodopa wurde mit Somnolenz und plötzlich auftretenden Schlafattacken in Verbindung gebracht. In sehr seltenen Fällen wurde über plötzlich auftretende Schlafattacken während der Aktivitäten des täglichen Lebens berichtet, welche in manchen Fällen unbewusst oder völlig unerwartet auftraten. Patienten müssen darüber informiert und darauf hingewiesen werden, während einer Behandlung mit Levodopa im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder plötzlich auftretende Schlafattacken aufgetreten sind, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion von Levodopa oder eine Beendigung der Therapie mit Levodopa erwogen werden.

*Proteinbindung:* Obwohl Tolcapon eine hohe Proteinbindung aufweist, haben *In-vitro*-Studien ergeben, dass Tolcapon in therapeutischen Konzentrationen Warfarin, Tolbutamid, Digitoxin und Phenytoin nicht von deren Bindungsstellen verdrängt.

*Catechol und andere Arzneimittel, die durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) metabolisiert werden:* Tolcapon beeinflusst möglicherweise die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch die COMT metabolisiert werden. Es wurden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des COMT-Substrats Carbidopa beobachtet. Mit Benserazid wurde eine Wechselwirkung beobachtet, die zu erhöhten Werten von Benserazid und dessen aktivem Metaboliten führte. Das Ausmaß dieser Wirkung ist von der Benserazid-Dosis abhängig. Die Plasmakonzentration von Benserazid nach gleichzeitiger Gabe von Tolcapon und Benserazid-25mg/Levodopa befand sich immer noch im Bereich der Werte, die mit Levodopa/Benserazid alleine beobachtet wurden. Nach gleichzeitiger Anwendung von Tolcapon und Benserazid-50 mg/Levodopa kann jedoch die Benserazid-Plasmakonzentration erhöht sein und über den gewöhnlich beobachteten Werten von Levodopa/Benserazid liegen. Die Auswirkung von Tolcapon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel, die durch COMT metabolisiert werden, wie beispielsweise  $\alpha$ -Methyldopa, Dobutamin, Apomorphin, Adrenalin und Isoprenalin, wurde nicht untersucht. Bei Kombination dieser Arzneimittel mit Tasmar sollte der Arzt Nebenwirkungen, die durch die mutmaßliche Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel verursacht werden, aufmerksam beobachten.

*Auswirkung von Tolcapon auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel:* Aufgrund seiner Affinität zu Cytochrom *CYP2C9 in vitro* besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung von Tolcapon mit Arzneimitteln, deren Clearance von diesem Stoffwechselweg abhängig ist (z.B. Tolbutamid und Warfarin). In einer Interaktionsstudie veränderte Tolcapon die Pharmakokinetik von Tolbutamid nicht. Daher scheinen im Zusammenhang mit Cytochrom *CYP2C9* klinisch bedeutsame Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Da die klinischen Erfahrungen mit der Kombination von Warfarin und Tolcapon begrenzt sind, sollten die Gerinnungsparameter bei gemeinsamer Gabe dieser Arzneimittel überwacht werden.

Tolcapon veränderte die Pharmakokinetik von Desipramin nicht, obwohl beide Arzneimittel hauptsächlich über den Stoffwechselweg der Glukuronidierung abgebaut werden.

*Arzneimittel, die eine Zunahme der Katecholamine bewirken:* Da Tolcapon den Stoffwechsel der Katecholamine beeinträchtigt, sind theoretisch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Katecholaminspiegel beeinflussen, denkbar.

Tolcapon hatte in Bezug auf hämodynamische Parameter bzw. Plasmaspiegel der Katecholamine weder im Ruhezustand noch unter Belastung Einfluss auf die Wirkung von Ephedrin, einem indirekten Sympathomimetikum. Da Tolcapon die Verträglichkeit von Ephedrin nicht beeinflusste, können diese Arzneimittel zusammen gegeben werden.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tasmar, Levodopa/Carbidopa und Desipramin gab es keine nennenswerten Veränderungen des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und der Plasmakonzentration von Desipramin. Insgesamt nahm die Häufigkeit der Nebenwirkungen geringfügig zu. Diese unerwünschten Wirkungen waren auf der Basis der bekannten Nebenwirkungen der drei einzelnen Präparate vorhersehbar. Daher ist Vorsicht geboten, wenn hochwirksame Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer, wie Desipramin, Maprotilin oder Venlafaxin, an Parkinson-Patienten gegeben werden, die mit Tasmar und Levodopa-Präparaten behandelt werden.

In klinischen Prüfungen berichteten Patienten, die Tasmar und ein Levodopa-Präparat erhielten, über ähnliche Nebenwirkungen, unabhängig davon, ob sie gleichzeitig Selegilin (einen MAO-B-Hemmer) einnahmen oder nicht.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft:** Bei Ratten und Kaninchen konnte nach Gabe von Tolcapon eine Embryofetotoxizität beobachtet werden (siehe 5.3).

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tolcapon bei Schwangeren vor. Tasmar sollte daher nur dann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko für den Feten rechtfertigt.

**Stillzeit:** In Tierversuchen trat Tolcapon in die Muttermilch über.

Über die Unbedenklichkeit von Tolcapon bei Säuglingen ist nichts bekannt; Mütter sollten deshalb während der Behandlung mit Tasmar nicht stillen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tasmar auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aus klinischen Studien liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach Tasmar die Verkehrstüchtigkeit eines Patienten und seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Die Patienten sind jedoch darauf hinzuweisen, dass ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durch die Symptome des Morbus Parkinson vermindert sein können.

Als COMT-Inhibitor ist Tasmar dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Levodopa zu Somnolenz und/oder plötzlich auftretenden Schlafattacken kommt, müssen sie darüber informiert werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Tätigkeiten ausüben dürfen, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit das Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes (z.B. durch das Bedienen von Maschinen) für sich selbst oder andere nach sich ziehen kann, bis Somnolenz und Schlafattacken nicht mehr auftreten (siehe 4.4).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In der unten stehenden Tabelle sind die häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Tasmar beobachtet wurden und die öfter auftraten als bei Patienten unter Placebo. Als COMT-Inhibitor ist Tasmar jedoch dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit

von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind: erhöhte Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.

Diarrhöe war die einzige Nebenwirkung, die in klinischen Prüfungen häufig zum Abbruch der Behandlung mit Tasmar führte (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.4).

Eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT/SGPT) auf mehr als das Dreifache der Normalbereichsobergrenze trat bei 1 % der Patienten auf, die dreimal täglich Tasmar 100 mg erhielten, bzw. bei 3 % der Patienten, die dreimal täglich Tasmar 200 mg erhielten. Der Anteil der weiblichen Patienten, bei denen diese Erhöhungen auftraten, war ungefähr doppelt so hoch als jener der männlichen Patienten. Dieser Anstieg erfolgte im Allgemeinen 6 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn ohne klinische Anzeichen bzw. Symptome. Bei circa der Hälfte dieser Patienten kam es während der Therapie mit Tasmar zu einer spontanen Abnahme der Transaminasewerte auf das Niveau vor Behandlungsbeginn. Bei den übrigen Patienten gingen die Transaminasespiegel nach Absetzen der Behandlung wieder auf die ursprünglichen Werte zurück.

Während der Marktanwendung wurde in seltenen Fällen eine hepatozelluläre Schädigung mit letalem Ausgang berichtet (siehe 4.4).

Nach Dosisreduktion oder Absetzen von Tasmar sowie nach Beginn einer Behandlung mit Tasmar – wenn diese mit einer deutlichen Dosisverringern einer dopaminergen Begleitmedikation verbunden war – wurde in Einzelfällen über Symptome berichtet, die auf einen Neuroleptischen Malignen Syndrom – Symptomenkomplex hinwiesen (siehe 4.4). Darüber hinaus wurde Rhabdomyolyse infolge eines NMS oder einer schweren Dyskinesie beobachtet.

*Verfärbung des Urins:* Tolcapone und seine Metaboliten sind gelb und können eine harmlose Gelbfärbung des Urins hervorrufen.

Erfahrungen mit Tasmar aus Placebo-kontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Studien an Patienten mit Morbus Parkinson sind in der folgenden Tabelle dargestellt, die Nebenwirkungen auflistet, die möglicherweise mit Tasmar in Verbindung gebracht werden können.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise mit Tasmar in Verbindung stehen, mit Rohinzidenzraten aus Placebo-kontrollierten Phase III-Studien:

Systemorganklasse	Häufigkeit*	Unerwünschte Ereignisse	Placebo N=298 (%)	3 x 100 mg Tolcapone tgl. N=296 (%)	3 x 200 mg Tolcapone tgl. N=298 (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit	17,8	30,4	34,9
		Anorexie	12,8	18,9	22,8
		Diarrhö	7,7	15,5	18,1
	Häufig	Erbrechen	3,7	8,4	9,7
		Verstopfung	5,0	6,4	8,4
		Xerostomie	2,3	4,7	6,4
		Bauchschmerzen	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsie	1,7	4,1	3,0
Allgemeine	Häufig	Brustschmerzen	1,3	3,4	1,0

Systemorganklasse	Häufigkeit*	Unerwünschte Ereignisse	Placebo N=298 (%)	3 x 100 mg Tolcapone tgl. N=296 (%)	3 x 200 mg Tolcapone tgl. N=298 (%)
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege	3,4	4,7	7,4
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dyskinesie	19,8	41,9	51,3
		Dystonie	17,1	18,6	22,1
		Kopfschmerzen	7,4	9,8	11,4
		Schwindel	9,7	13,2	6,4
	Häufig	Hypokinesie	0,7	0,7	2,7
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlafstörungen	18,1	23,6	24,8
		Exzessives Träumen	17,1	21,3	16,4
		Schläfrigkeit	13,4	17,9	14,4
		Verwirrtheit	8,7	10,5	10,4
		Halluzinationen	5,4	8,4	10,4
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Verfärbung des Urins	0,7	2,4	7,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Influenza	1,7	3,0	4,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Verstärktes Schwitzen	2,3	4,4	7,4
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Orthostatische Störungen	13,8	16,6	16,8
	Häufig	Synkopen	2,7	4,1	5,0

\* Sehr häufig (>1/10); Häufig (>1/100 <1/10); Gelegentlich (>1/1.000 <1/100); Selten (1/10.000 <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000)

#### 4.9 Überdosierung

Einzelne Fälle von entweder versehentlicher oder absichtlicher Überdosierung von Tolcapon Tabletten wurden berichtet. Jedoch waren die klinischen Umstände dieser Fälle so unterschiedlich, dass keine allgemeinen Folgerungen daraus gezogen werden können.

Die Höchstdosis von Tolcapon, die an Menschen angewendet wurde, betrug dreimal täglich 800 mg, mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Levodopa, in einer einwöchigen Studie mit älteren Probanden. Die Spitzenkonzentration von Tolcapon im Plasma betrug bei dieser Dosis durchschnittlich 30 µg/ml (verglichen mit 3 µg/ml bzw. 6 µg/ml bei 100 mg bzw. 200 mg Tolcapon dreimal täglich). Übelkeit, Erbrechen und Schwindel wurden beobachtet, insbesondere bei der Kombination mit Levodopa.

*Behandlung einer Überdosierung:* Es wird empfohlen, den Patienten zu hospitalisieren. Eine allgemeine unterstützende Behandlung ist angezeigt. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ist die Hämodialyse kaum von Nutzen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Tolcapon ist ein oral wirksamer, selektiver und reversibler Catechol-O-Methyl-transferase (COMT)-Hemmer. Die gleichzeitige Verabreichung mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer aromatischer Aminosäuren (AADC-I) bewirkt stabilere Plasmaspiegel von Levodopa, indem es die Metabolisierung von Levodopa zu 3-Methoxy-4-hydroxy-L-phenylalanin (3-OMD) verringert.

Hohe Plasmakonzentrationen von 3-OMD sind mit einem schlechten Ansprechen von Patienten mit Morbus Parkinson auf die Levodopa-Therapie in Verbindung gebracht worden. Tolcapon verringert die Bildung von 3-OMD wesentlich.

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, ATC-Code: N04B X01

#### *Klinische Pharmakologie:*

Studien an Probanden haben ergeben, dass Tolcapon die COMT-Aktivität von Humanerythrozyten nach oraler Gabe reversibel hemmt. Das Ausmaß der Hemmung ist abhängig von der Tolcapon-Plasmakonzentration. Bei Gabe von 200 mg Tolcapon beträgt die maximale Hemmung der erythrozytären COMT-Aktivität durchschnittlich mehr als 80 %. Bei dreimal täglicher Gabe von Tasmar 200 mg liegen die Minima der Hemmung der erythrozytären COMT im Bereich von 30 % bis 45 % ohne Toleranzentwicklung.

Nach Absetzen von Tolcapon wurde ein vorübergehender Anstieg der erythrozytären COMT-Aktivität auf ein höheres Niveau als vor Beginn der Behandlung beobachtet. Eine Studie mit Parkinson-Patienten bestätigte jedoch, dass nach Absetzen der Therapie keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Levodopa oder des Ansprechens des Patienten auf Levodopa gegenüber den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn eintrat.

Wird Tasmar zusammen mit Levodopa angewendet, erhöht sich die relative Bioverfügbarkeit (AUC) von Levodopa um etwa das Doppelte. Dies ist in einer verringerten Clearance von Levodopa begründet, die zu einer Verlängerung der terminalen Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Levodopa führt. Im Allgemeinen blieben die durchschnittliche Maximalkonzentration von Levodopa im Plasma ( $C_{max}$ ) und die Dauer bis zu ihrem Auftreten ( $t_{max}$ ) unverändert. Die Wirkung tritt nach der ersten Gabe ein. Studien an Probanden und Parkinson-Patienten haben gezeigt, dass die maximale Wirkung bei einer Dosis von 100 bis 200 mg Tolcapon eintritt. Die Plasmakonzentrationen von 3-OMD wurden durch Tolcapon in ausgeprägter und dosisabhängiger Weise verringert, wenn Tolcapon mit Levodopa/AADC-I (Decarboxylasehemmer aromatischer Aminosäuren) (Benserazid oder Carbidopa) verabreicht wurde.

Die Wirkung von Tolcapon auf die Pharmakokinetik von Levodopa ist bei allen Darreichungsformen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa ähnlich: Sie ist unabhängig von der Levodopa-Dosis, dem Verhältnis Levodopa/AADC-I (Benserazid oder Carbidopa) sowie von der Verwendung galenischer Formen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

#### *Klinische Studien:*

Plazebo-kontrollierte klinische Doppelblindstudien zeigten eine signifikante Reduktion der OFF-Zeit um circa 20-30% sowie eine vergleichbare Zunahme der ON-Zeit, begleitet von einer Verringerung des Schweregrades von Symptomen bei Patienten mit Fluktuationen, die mit Tasmar behandelt wurden. Auch die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch den Prüfarzt wies auf eine deutliche Verbesserung hin.

Eine Doppelblindstudie verglich Tasmар mit Entacapon bei Parkinson-Patienten, die 3 oder mehr Stunden OFF-Zeit pro Tag bei bestmöglicher Levodopa-Therapie hatten. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit Zunahme der ON-Zeit um 1 Stunde oder mehr (siehe Tabelle 1).

**Tab. 1: Primärer und sekundärer Endpunkt einer Doppelblind-Studie**

	Entacapon n = 75	Tolcapon n = 75	p-Wert	95 % KI
<b>Primärer Endpunkt</b> Anzahl (Anteil) mit $\geq 1$ Stunde zusätzlicher ON-Zeit	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	- 5,2; 26,6
<b>Sekundärer Endpunkt</b> Anzahl (Anteil) mit mäßiger oder deutlicher Verbesserung	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	- 1,4; 28,1
Anzahl (Anteil) mit Verbesserung im sowohl primären als auch sekundären Endpunkt	13 (17 %)	24 (32 %)	nicht zutreffend	nicht zutreffend

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im therapeutischen Bereich verläuft die Pharmakokinetik von Tolcapon linear und ist unabhängig von der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa/AADC-I (Benserazid oder Carbidopa).

*Absorption:* Tolcapon wird rasch absorbiert und hat eine  $t_{max}$  von rund 2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Dosis liegt bei circa 65 %. Tolcapon kumuliert bei dreimal täglicher Verabreichung von 100 oder 200 mg nicht. Bei diesen Dosen beträgt der  $C_{max}$ -Wert circa 3  $\mu\text{g/ml}$  bzw. 6  $\mu\text{g/ml}$ . Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert und verringert die Absorption von Tolcapon, doch beläuft sich die relative Bioverfügbarkeit einer während des Essens eingenommenen Dosis von Tolcapon immer noch auf 80 % bis 90 %.

*Distribution:* Das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) von Tolcapon ist klein (9 l). Tolcapon verteilt sich aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung (> 99,9 %) nicht stark im Gewebe. *In-vitro*-Versuche ergaben, dass Tolcapon hauptsächlich an Serumalbumin bindet.

*Metabolismus/Elimination:* Tolcapon wird vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert, und nur ein ganz kleiner Teil (0,5 % der Dosis) gelangt unverändert in den Urin. Der hauptsächliche Stoffwechselweg von Tolcapon ist die Konjugation zu seinem inaktiven Glukuronid. Außerdem wird der Wirkstoff durch COMT zu 3-O-Methyl-Tolcapon methyliert und durch Cytochrom *P450 3A4* und *P450 2A6* zu einem primären Alkohol (Hydroxylierung der Methylgruppe) metabolisiert, der anschließend zur Carbonsäure oxidiert wird. Die Reduktion zu einem putativen Amin mit anschließender N-Acetylierung erfolgt in geringerem Umfang. Nach oraler Verabreichung werden 60 % des Wirkstoffs mit dem Urin und 40 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Tolcapon ist ein Wirkstoff mit niedrigem Extraktionsquotienten (0,15) und einer mittleren systemischen Clearance von rund 7 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Tolcapon beträgt circa 2 Stunden.

*Leberinsuffizienz:* Aufgrund des Risikos von Leberschädigungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, ist Tasmар bei Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten kontraindiziert. Eine Studie bei Patienten mit Leberinsuffizienz hat gezeigt, dass eine mäßige, nichtzirrhotische Lebererkrankung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tolcapon hat. Bei Patienten mit einer mäßigen zirrhotischen Lebererkrankung war die Elimination von ungebundenem Tolcapon jedoch um fast 50 % reduziert. Diese Verringerung kann die durchschnittliche Konzentration an ungebundener Substanz um das Doppelte ansteigen lassen.

*Niereninsuffizienz:* Die Pharmakokinetik von Tolcapon wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wurde jedoch die Beziehung der Nierenfunktion und der Pharmakokinetik von Tolcapon mit populationspharmakokinetischen Methoden während klinischer Studien untersucht. Die Daten von mehr als 400 Patienten bestätigen, dass über eine große Bandbreite der Kreatinin-Clearance-Werte (30 - 130 ml/min) die Pharmakokinetik von Tolcapon nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Dies kann dadurch erklärt werden, dass nur eine vernachlässigbar geringe Menge an unverändertem Tolcapon mit dem Urin ausgeschieden wird. Der Hauptmetabolit von Tolcapon, Tolcapon-Glukuronid, wird mit dem Urin und der Galle (Stuhl) ausgeschieden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

*Karzinogenese, Mutagenese:* In einer 24-monatigen Kanzerogenitätsstudie traten bei 3 % bzw. 5 % der Ratten, die mittlere oder hohe Dosen erhielten, Nierenepitheltumore auf (Nierenadenome oder -karzinome). Jedoch wurde in der niedrigsten Dosisgruppe kein Hinweis auf Nierentoxizität gefunden.

Eine erhöhte Inzidenz für Uterus-Adenocarcinome wurde in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten bei der höchsten Dosisgruppe festgestellt. In den Kanzerogenitätsstudien bei der Maus oder bei Hunden wurden keine ähnlichen Befunde beobachtet.

Mutagenese: In einer vollständigen Serie von Mutagenitätsstudien wurde keine Genotoxizität von Tolcapon beobachtet.

*Reproduktionstoxizität:* Tolcapon alleine zeigte weder Teratogenität noch Wirkungen auf die Fertilität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Sonstige Bestandteile**

*Tablettenkern:*

Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei)  
mikrokristalline Cellulose  
Povidon K30  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Magnesiumstearat

*Filmüberzug:*

Hypromellose  
Talkum  
Gelbes Eisenoxid (E172)  
Ethylcellulose  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Natriumdodecylsulfat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

#### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Tasmar ist in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen (Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten) sowie in Glasflaschen (Packungen zu 30, 60 und 100 Filmtabletten) erhältlich.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

#### **6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung**

Keine speziellen Hinweise.

### **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

### **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

27. August 1997 / 31 August 2004

### **10. STAND DER INFORMATION**