

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasmar 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg tolcapone.

Για τα έκδοχα, βλ. λήμμα 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Το Tasmar 100 mg είναι ένα εξαγωνικό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χρώματος υποκίτρινου προς ελαφρά κίτρινου. Στη μία του πλευρά φέρει χαραγμένες ενδείξεις "TASMAR" και "100".

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Καθώς το Tasmar πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνδυασμό με λεβοντόπα/βενσεραζίδη και λεβοντόπα/καρβιντόπα, οι συνταγογραφικές οδηγίες που ισχύουν γι' αυτά τα σκευάσματα λεβοντόπα εφαρμόζονται και στην περίπτωση της σύγχρονης χορήγησής τους με το Tasmar.

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tasmar ενδείκνυται σε συνδυασμό με λεβοντόπα/βενσεραζίδη ή λεβοντόπα/καρβιντόπα για χορήγηση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson και κινητικές διακυμάνσεις οι οποίοι εμφανίζουν ανταπόκριση σε λεβοντόπα, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ή δεν εμφανίζουν ανοχή σε άλλους αναστολείς της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT) (Βλέπε 5.1). Εξαιτίας του κινδύνου μίας δυνητικά θανατηφόρου, οξείας ηπατικής βλάβης, το Tasmar δεν πρέπει να θεωρείται ως μια πρώτη γραμμής αγωγή συμπληρωματικά των λεβοντόπα/βενσεραζίδη ή λεβοντόπα/καρβιντόπα (βλέπε 4.4 και 4.8). Εάν δεν παρατηρηθούν σημαντικά κλινικά οφέλη εντός 3 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής, το Tasmar θα πρέπει να διακοπεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση του Tasmar περιορίζεται στη συνταγογράφηση και επίβλεψη από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση της προχωρημένης νόσου του Parkinson.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Tasmar είναι 100 mg τρεις φορές ημερησίως, πάντα συμπληρωματικά της θεραπείας με λεβοντόπα/βενσεραζίδη ή λεβοντόπα/καρβιντόπα. Μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν το αναμενόμενο επιπρόσθετο κλινικό όφελος δικαιολογεί τον αυξημένο κίνδυνο ηπατικών αντιδράσεων, πρέπει να αυξάνεται η αγωγή σε 200 mg τρεις φορές ημερησίως (Βλέπε 4.4 και 4.8). Εάν δεν διαπιστωθούν σημαντικά κλινικά οφέλη στη διάρκεια των 3 εβδομάδων αγωγής από την έναρξη (ανεξαρτήτως δόσης), το Tasmar θα πρέπει να διακοπεί. Δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη θεραπευτική δόση των 200 mg τρεις φορές ημερησίως, καθώς δεν είναι αποδεδειγμένη επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα σε υψηλότερες δόσεις.

Η ηπατική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με Tasmar και ακολούθως να παρακολουθείται κάθε 2 εβδομάδες κατά τον πρώτο χρόνο αγωγής, κάθε 4 εβδομάδες για τους επόμενους 6 μήνες και κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια. Εάν η δόση αυξηθεί σε 200 mg τρεις φορές ημερησίως, η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν την αύξηση της δόσης και στη συνέχεια πρέπει να ξαναρχίσει ακολουθώντας την ίδια ακολουθία συχνότητας όπως παραπάνω (Βλέπε 4.4 και 4.8).

Η θεραπεία με Tasmag θα πρέπει επίσης να διακοπεί αν η ALT (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) και/ή η AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) υπερβεί το ανώτερο όριο της φυσιολογικής τιμής ή συμπτώματα ή σημεία υποδεικνύουν την εμφάνιση ηπατικής ανεπάρκειας (βλέπε 4.4).

Προσαρμογές της λεβοντόπα κατά τη διάρκεια της αγωγής με Tasmag:

Καθώς το Tasmag μειώνει τη διάσπαση της λεβοντόπα στον οργανισμό, μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την έναρξη αγωγής με Tasmag, εξαιτίας των αυξημένων συγκεντρώσεων λεβοντόπα. Σε κλινικές δοκιμές, για ποσοστό μεγαλύτερο του 70% των ασθενών απαιτήθηκε μείωση της ημερήσιας δόσης της λεβοντόπα που έπαιρναν οι ασθενείς αν η ημερήσια δόση αυτής ήταν >600 mg ή αν οι ασθενείς είχαν μέτριες ή σοβαρές δυσκινησίες πριν την έναρξη της αγωγής.

Ο μέσος όρος της μείωσης της ημερήσιας δόσης της λεβοντόπα ήταν περίπου 30% στους ασθενείς για τους οποίους απαιτήθηκε μείωση της δόσης της λεβοντόπα. Κατά την έναρξη αγωγής με Tasmag, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα υπερβολικά μεγάλης ποσότητας λεβοντόπα και για το τι πρέπει να κάνουν εάν προκύψει κάτι τέτοιο.

Προσαρμογές της λεβοντόπα όταν το Tasmag διακόπτεται:

Οι ακόλουθες προτάσεις βασίζονται σε φαρμακολογικές θεωρήσεις και δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές. Η δόση της λεβοντόπα δε θα πρέπει να μειωθεί όταν η αγωγή με Tasmag διακοπεί εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζομένων με υπερβολικά μεγάλη ποσότητα λεβοντόπα. Παρόλα αυτά, όταν η αγωγή με Tasmag διακόπτεται για άλλους λόγους εκτός της υπερβολικά μεγάλης ποσότητας λεβοντόπα, μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί η δοσολογία της λεβοντόπα σε επίπεδα ίσα με ή μεγαλύτερα από αυτά που υπήρχαν πριν από την έναρξη της αγωγής με Tasmag, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής είχε μεγάλες μειώσεις της λεβοντόπα κατά την έναρξη του Tasmag. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να εκπαιδεύονται στα συμπτώματα από πολύ μικρή ποσότητα λεβοντόπα και στο τι πρέπει να κάνουν εάν προκύψει κάτι τέτοιο. Το πιθανότερο είναι να χρειαστούν προσαρμογές της λεβοντόπα εντός 1-2 ημερών από τη διακοπή του Tasmag.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε 5.2): Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Tasmag σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 ml/min ή μεγαλύτερη).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4.3): Το Tasmag αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Tasmag σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιά: Το Tasmag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν έχει αναγνωριστεί δυνητική χρήση της tolcapone σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Το Tasmag χορηγείται από το στόμα τρεις φορές ημερησίως. Η πρώτη δόση της ημέρας του Tasmag πρέπει να λαμβάνεται μαζί με την πρώτη δόση της ημέρας ενός σκευάσματος λεβοντόπα και οι επακόλουθες δόσεις πρέπει να χορηγούνται περίπου 6 και 12 ώρες αργότερα.

Το Tasmag μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή χωρίς τροφή (βλέπε 5.2).

Τα δισκία Tasmag είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα επειδή η tolcapone έχει πικρή γεύση.

Το Tasmag μπορεί να συνδυαστεί με όλες τις φαρμακοτεχνικές μορφές των σκευασμάτων λεβοντόπα/βενσεραζίδης και λεβοντόπα/καρβιντόπα (βλέπε επίσης 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Το Tasmar αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Αποδεδειγμένη ηπατική νόσο ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Σοβαρή δυσκινησία
- Προηγούμενο ιστορικό Συμπλέγματος Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου (NMS) και/ή μη μετατραυματική Ραβδομύωση ή Υπερθερμία.
- Υπερευασθησία στην tolcapone ή σε οποιοδήποτε από τα υπόλοιπα συστατικά του φαρμάκου.
- Φαιοχρωμοκύτωμα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αγωγή με Tasmar θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση της προχωρημένης νόσου του Parkinson, προκειμένου να διασφαλίζεται μία σωστή αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους. Το Tasmar δε θα πρέπει να συνταγογραφείται πριν να έχει πραγματοποιηθεί μία πλήρης ενημερωτική συζήτηση των κινδύνων με τον ασθενή.

Το Tasmar θα πρέπει να διακόπτεται εάν δεν παρατηρηθούν σημαντικά κλινικά οφέλη εντός 3 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής ανεξαρτήτως δόσης.

Ηπατική Βλάβη:

Εξαιτίας του κινδύνου σπάνιας αλλά δυνητικά θανατηφόρου οξείας ηπατικής βλάβης, το Tasmar ενδείκνυται μόνο για χρήση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson και κινητικές διακυμάνσεις οι οποίοι εμφανίζουν ανταπόκριση σε λεβοντόπα, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ή δεν εμφανίζουν ανοχή σε άλλους αναστολείς της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT). Η περιοδική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων δεν αποτελεί πρόγνωση για την εμφάνιση κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Ωστόσο, πιστεύεται γενικά ότι η πρόωμη ανίχνευση ηπατικής βλάβης που οφείλεται σε φαρμακευτική αγωγή μαζί με την άμεση διακοπή της αγωγής που ενοχοποιείται, ενισχύουν την πιθανότητα ανάρρωσης. Η ηπατική βλάβη έχει συχνότερα εμφανισθεί μεταξύ 1 μηνός και 6 μηνών μετά την έναρξη αγωγής με Tasmar. Επιπλέον σπανίως έχει αναφερθεί καθυστερημένη εκδήλωση ηπατίτιδας μετά από περίπου 18 μήνες θεραπείας.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι γυναίκες ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ηπατικής βλάβης (βλέπε 4.8).

Πριν την έναρξη της αγωγής: Σε περίπτωση μη φυσιολογικών τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή εμφάνισης σημείων διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας, δε θα πρέπει να συνταγογραφηθεί το Tasmar. Εάν πρέπει να συνταγογραφηθεί το Tasmar, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τα σημεία και τα συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν ηπατική βλάβη και να επικοινωνήσει αμέσως με το γιατρό.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής: Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 2 εβδομάδες κατά τον πρώτο χρόνο αγωγής, κάθε 4 εβδομάδες για τους επόμενους 6 μήνες και κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια. Εάν η δόση αυξηθεί σε 200 mg τρεις φορές ημερησίως, η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν την αύξηση της δόσης και στη συνέχεια πρέπει να ξαναρχίσει ακολουθώντας την παραπάνω ακολουθία συχνότητων. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται άμεσα εάν η τιμή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή η τιμή της AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) υπερβούν την ανώτερη φυσιολογική τιμή ή εάν αναπτυχθούν συμπτώματα ή σημεία που υποδηλώνουν την εμφάνιση ηπατικής ανεπάρκειας (επίμονη ναυτία, κόπωση, λήθαργος, ανορεξία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, κνησμός, ευαισθησία του δεξιού άνω τεταρτημορίου).

Εάν η αγωγή διακοπεί: Οι ασθενείς υπό αγωγή με Tasmar που παρουσιάζουν ενδείξεις για οξεία ηπατική βλάβη και αποσύρονται από το φάρμακο, μπορεί να βρεθούν υπό αυξημένο κίνδυνο ηπατικής βλάβης εάν το Tasmar επαναχορηγηθεί. Ως εκ τούτου, κανονικά δε θα πρέπει να επαναχορηγείται σε τέτοιους ασθενείς.

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS):

Σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, το NMS έχει την τάση να εμφανίζεται όταν διακόπτονται ή σταματούν τα ντοπαμινεργικά φάρμακα. Ως εκ τούτου, εάν εμφανισθούν συμπτώματα μετά τη διακοπή του Tasmar, οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης λεβοντόπα στους ασθενείς (βλέπε 4.2).

Μεμονωμένα περιστατικά που συνηγορούν με το σύνδρομο NMS έχουν συσχετιστεί με την αγωγή με Tasmar. Τα συμπτώματα εμφανίζονται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasmar ή λίγο μετά τη διακοπή αυτού. Το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS) χαρακτηρίζεται από κινητικά συμπτώματα (ακαμψία, μυοκλονία και τρόμος), μεταβολές της διανοητικής κατάστασης (διέγερση, σύγχυση, λήθαργος και κόμα), αυξημένη θερμοκρασία σώματος, δυσλειτουργία αυτόνομου (ασταθής αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία) και αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση ορού (CPK), η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα μυόλυσης. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση του συνδρόμου NMS ακόμη και αν δεν είναι εμφανή όλα τα παραπάνω ευρήματα. Σε μια τέτοια διάγνωση το Tasmar θα πρέπει αμέσως να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά.

Πριν την έναρξη της αγωγής: Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος για NMS, δεν πρέπει να συνταγογραφείται Tasmar σε ασθενείς με σοβαρή δυσκινησία ή με προηγούμενο ιστορικό NMS, συμπεριλαμβανομένης ραβδομυόλυσης ή υπερθερμίας (βλέπε 4.3). Οι ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα με επιδράσεις σε διαφορετικές οδούς του ΚΝΣ (π.χ. αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, αντιχολινεργικά) μπορεί να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη NMS.

Δυσκινησία, ναυτία και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με τη χορήγηση λεβοντόπα: Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν έξαρση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη λεβοντόπα. Οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις μπορεί να μετριαστούν με ελάττωση της δόσης της λεβοντόπα (βλέπε 4.2).

Διάρροια: Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε διάρροια στο 16% και 18% των ασθενών που λάμβαναν Tasmar 100 mg τρεις φορές ημερησίως και 200 mg τρεις φορές ημερησίως αντιστοίχως, συγκριτικά με το 8% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η σχετιζόμενη με τη χορήγηση του Tasmar διάρροια συνήθως ξεκινούσε 2 με 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η διάρροια είχε σαν αποτέλεσμα την απόσυρση από τις κλινικές δοκιμές του 5% και 6% των ασθενών που λάμβαναν Tasmar 100 mg τρεις φορές ημερησίως και 200 mg τρεις φορές ημερησίως αντιστοίχως, συγκριτικά με τον αποκλεισμό του 1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Αλληλεπίδραση βενσεραζίδης: Λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ υψηλής δόσης βενσεραζίδης και tolcapone (που έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα βενσεραζίδης), ο συνταγογράφος ιατρός πρέπει να καταγράφει δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέχρις ότου αποκτηθεί περισσότερη εμπειρία (βλέπε 4.5).

Αναστολείς MAO: Το Tasmar δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με μη εκλεκτικούς αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) (π.χ. φαινελζίνη και τρανυλκυπρομίνη). Ο συνδυασμός αναστολέων της MAO-A και της MAO-B είναι ισοδύναμος με μη εκλεκτική αναστολή της MAO, γι' αυτό δε θα πρέπει να χορηγούνται τα δύο αυτά είδη αναστολέων συγχρόνως με το Tasmar και τα σκευάσματα λεβοντόπα (βλέπε επίσης 4.5). Εκλεκτικοί

αναστολείς της MAO-B δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε δόσεις υψηλότερες των συνιστώμενων (π.χ. σελεγιλίνη 10 mg/ημέρα) όταν συγχωρηγούνται με Tasmag.

Βαρφαρίνη: Καθώς οι κλινικές πληροφορίες σχετικά με το συνδυασμό βαρφαρίνης και tolcarone είναι περιορισμένες, οι παράμετροι πήξης θα πρέπει να παρακολουθούνται όταν τα φάρμακα αυτά συγχωρηγούνται.

Δυσανεξία λακτόζης: Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg λακτόζη, ποσότητα πιθανότατα ανεπαρκής να προκαλέσει συμπτώματα δυσανεξίας.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ειδικές ομάδες πληθυσμού: Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με προσοχή. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την ανοχή της tolcarone σ' αυτή την ομάδα του πληθυσμού (βλέπε 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Tasmag, ως ένας αναστολέας COMT, είναι γνωστό ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της συγχωρηγούμενης λεβοντόπα. Η επακόλουθη αύξηση της ντοπαμινεργικής δράσης μπορεί να οδηγήσει στις ντοπαμινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται μετά από αγωγή με αναστολείς COMT. Οι συχνότερες αυτών είναι αυξημένη δυσκινησία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, συγκοπή, ορθοστατικά συμπτώματα, δυσκοιλιότητα, διαταραχές ύπνου, υπνηλία, ψευδαίσθηση.

Η λεβοντόπα έχει συσχετισθεί με υπνηλία και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης του ύπνου. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί αιφνίδια έναρξη του ύπνου κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων, σε μερικές περιπτώσεις χωρίς να γίνει αντιληπτή ή χωρίς προειδοποιητικές ενδείξεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την παρενέργεια αυτή και πρέπει να τους δοθούν οδηγίες να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεβοντόπα. Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν υπνηλία και/ή επεισόδιο αιφνίδιας έναρξης ύπνου, πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετασθεί μείωση της δοσολογίας levodopa ή διακοπή της θεραπείας.

Σύνδεση με πρωτεΐνες: Παρόλο που η tolcarone συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες, *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η tolcarone δεν εκτοπίζει τη βαρφαρίνη, την τολβουταμίδα, τη διγιοξίνη και τη φαινοτοΐνη από τα σημεία σύνδεσής τους σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Κατεχόλες και άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από την κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT): Η tolcarone μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμάκων που μεταβολίζονται από την COMT. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της καρβιντόπα που αποτελεί υπόστρωμα της COMT. Παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με βενσεραζίδα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα βενσεραζίδης και του ενεργού μεταβολίτη της. Το μέγεθος της επίδρασης ήταν εξαρτώμενο από τη δόση της βενσεραζίδης. Οι συγκεντρώσεις της βενσεραζίδης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν μετά από σύγχρονη χορήγηση tolcarone και βενσεραζίδης 25 mg/λεβοντόπα ήταν ακόμη εντός του εύρους των τιμών που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση λεβοντόπα/βενσεραζίδης μόνο. Από την άλλη πλευρά, μετά από συγχωρήγηση tolcarone και βενσεραζίδης 50 mg/λεβοντόπα οι συγκεντρώσεις της βενσεραζίδης στο πλάσμα μπορούσαν να αυξηθούν σε υψηλότερα επίπεδα από αυτά που παρατηρούνται συνήθως μετά τη χορήγηση λεβοντόπα/βενσεραζίδης μόνο. Η επίδραση της tolcarone στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται από την COMT όπως α-μεθυλντόπα, δοβουταμίνη, απομορφίνη, αδρεναλίνη και ισοπρεναλίνη, δεν έχει εκτιμηθεί. Ο συνταγογράφος ιατρός πρέπει να παρατηρεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από αυξημένα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στο πλάσμα όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με το Tasmag.

Επίδραση της tolcapone στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων: Λόγω της συγγένειάς της με το κυτόχρωμα CYP2C9 *in vitro*, μπορεί να εμφανιστεί αλληλεπίδραση tolcapone και φαρμάκων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από τη μεταβολική αυτή οδό, όπως η τολβουταμίδη και η βαρφαρίνη. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης, παρατηρήθηκε ότι η tolcapone δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της τολβουταμίδης. Συνεπώς, δεν είναι πιθανό να εμφανιστούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις που να σχετίζονται με το κυτόχρωμα CYP2C9.

Εφόσον η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη, στην περίπτωση του συνδυασμού βαρφαρίνης και tolcapone θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά οι παράμετροι πήξης του αίματος όποτε χορηγούνται συγχρόνως αυτά τα φάρμακα.

Η tolcapone δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της δεσιπραμίνης, παρόλο που και τα δύο φάρμακα μεταβολίζονται κυρίως με το σχηματισμό γλυκουρονιδίων.

Φάρμακα που προκαλούν αύξηση των κατεχολαμινών: Καθώς η tolcapone παρεμβαίνει στο μεταβολισμό των κατεχολαμινών, είναι θεωρητικά πιθανό να σημειωθούν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τα επίπεδα των κατεχολαμινών.

Η tolcapone δε βρέθηκε να επηρεάζει τη δράση της εφεδρίνης, ενός εμμέσου συμπαθομιμητικού φαρμάκου, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους ή στα επίπεδα των κατεχολαμινών του πλάσματος, είτε κατά την ανάπαυση είτε κατά την άσκηση. Καθώς η tolcapone δε μεταβάλλει την ανοχή στην εφεδρίνη, τα δύο αυτά φάρμακα μπορούν να συγχρηγούνται.

Όταν το Tasmag χορηγήθηκε συγχρόνως με λεβοντόπα/καρβιντόπα και δεσιπραμίνη, δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή της αρτηριακής πίεσης, των καρδιακών παλμών και των συγκεντρώσεων της δεσιπραμίνης στο πλάσμα. Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών αυξήθηκε ελαφρώς. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες ήταν αναμενόμενες με βάση τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες καθενός από τα τρία αυτά φάρμακα. Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν χορηγούνται ισχυροί αναστολείς πρόσληψης νοραδρεναλίνης όπως η δεσιπραμίνη, η μαπροτιλίνη, ή η βενλαφαξίνη σε ασθενείς με νόσο του Parkinson στους οποίους εφαρμόζεται αγωγή με Tasmag και σκευάσματα λεβοντόπα.

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς που λάμβαναν Tasmag/σκευάσματα λεβοντόπα ανέφεραν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξάρτητα από το εάν έπαιρναν συγχρόνως σελεργιλίνη (αναστολέα της MAO-B).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Σε επίμυς και κουνέλια, παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα μετά από χορήγηση tolcapone (βλ. 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της tolcapone σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς, το Tasmag θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο αν το πιθανό όφελος δικαιολογεί την πιθανή έκθεση του εμβρύου σε κίνδυνο.

Γαλουχία: Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η tolcapone εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ασφάλεια της tolcapone σε βρέφη δεν είναι γνωστή και συνεπώς οι γυναίκες που λαμβάνουν Tasmag δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Tasmag στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Δεν έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες ότι το Tasmag επηρεάζει την ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανήματα. Θα πρέπει όμως οι ασθενείς να γνωρίζουν ότι, εξαιτίας των

συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson, μπορεί να μειωθεί η ικανότητά τους να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα.

Το Tasmag, ως ένας αναστολέας COMT, είναι γνωστό ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της συγχορηγούμενης λεβοντόπα. Η επακόλουθη αύξηση της ντοπαμινεργικής δράσης μπορεί να οδηγήσει στις ντοπαμινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται μετά τη θεραπεία με αναστολείς COMT. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα και εμφανίζουν υπνηλία και/ή επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου θα πρέπει να γίνει σύσταση να απέχουν από την οδήγηση ή ενασχόληση με δραστηριότητες όπου μειωμένη εγρήγορση θα μπορούσε να θέσει αυτούς ή άλλους σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. χειρισμός μηχανημάτων) μέχρι την επίλυση αυτών των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων και της υπνηλίας (βλέπε επίσης Λήμμα 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονταν με τη χρήση του Tasmag και που παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών του εικονικού φαρμάκου παρατίθενται στον ακόλουθο πίνακα. Ωστόσο το Tasmag, ως αναστολέας COMT, είναι γνωστό ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της συγχορηγούμενης λεβοντόπα. Η επακόλουθη αύξηση της ντοπαμινεργικής δράσης μπορεί να οδηγήσει σε ντοπαμινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται μετά την αγωγή με αναστολείς COMT. Οι συχνότερες αυτών ήταν αυξημένη δυσκινησία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, συγκοπή, ορθοστατικά συμπτώματα, δυσκοιλιότητα, διαταραχές ύπνου, υπνηλία, ψευδαίσθηση. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε συχνά κατά τις κλινικές δοκιμές σε διακοπή του Tasmag ήταν η διάρροια (βλέπε 4.4).

Σε ποσοστό 1% των ασθενών που λάμβαναν 100 mg Tasmag τρεις φορές την ημέρα και 3% των ασθενών που λάμβαναν 200 mg τρεις φορές την ημέρα, εμφανίστηκαν τιμές αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) μεγαλύτερες των τριών φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ULN). Οι αυξήσεις ήταν περίπου δύο φορές πιθανότερες στις γυναίκες. Οι αυξήσεις συνήθως παρουσιάζονταν μέσα σε 6 με 12 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής και δεν σχετίστηκαν με κάποια κλινικά σημεία ή συμπτώματα. Στις μισές περίπου περιπτώσεις, τα επίπεδα των τρανσαμινασών επανήλθαν αυτόματα στις αρχικές τιμές ενώ οι ασθενείς συνέχιζαν την αγωγή με Tasmag. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, όταν διακόπηκε η αγωγή, τα επίπεδα τρανσαμινασών επανήλθαν στα επίπεδα προ της αγωγής.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά σοβαρής ηπατοκυτταρικής βλάβης με επακόλουθο το θάνατο (βλέπε 4.4).

Μεμονωμένα περιστατικά ασθενών με συμπτωματολογία που υποδήλωνε Σύμπλεγμα Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου (βλέπε 4.4) έχουν αναφερθεί μετά από μείωση ή διακοπή του Tasmag και μετά από εισαγωγή Tasmag όταν αυτό συνοδεύεται από μία σημαντική μείωση των άλλων συγχορηγούμενων ντοπαμινεργικών φαρμάκων. Επιπροσθέτως, έχει παρατηρηθεί σε λίγους ασθενείς ραβδομυόλυση, δευτερευόντως σε σχέση με τη σοβαρή δυσκινησία ή το NMS.

Αποχρωματισμός ούρων: Η tolcapone και οι μεταβολίτες της είναι κίτρινου χρώματος και μπορούν να προκαλέσουν έντονο χρωματισμό των ούρων του ασθενούς, φαινόμενο χωρίς παθολογική σημασία.

Εμπειρία με Tasmag που ελήφθη από παράλληλες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον δίδεται στον ακόλουθο πίνακα, που περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες, που ενδεχομένως σχετίζονται με τη χρήση του Tasmag.

Πίνακας δυνητικά σχετιζόμενων με το Tasmag ανεπιθύμητων αντιδράσεων με τις συνολικές συχνότητες εμφάνισης αυτών σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III:

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Έκταση*	Ανεπιθύμητα Περιστατικά	Πλασέμπο N=298 (%)	100 mg tid Τολκαπόνη N=296 (%)	200 mg tid Τολκαπόνη N=298 (%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<i>Πολύ Συχνά</i>	Ναυτία	17,8	30,4	34,9
		Ανορεξία	12,8	18,9	22,8
		Διάρροια	7,7	15,5	18,1
	<i>Συχνά</i>	Εμετός	3,7	8,4	9,7
		Δυσκοιλιότητα	5,0	6,4	8,4
		Ξηροστομία	2,3	4,7	6,4
		Κοιλιαλγία	2,7	4,7	5,7
		Δυσπεψία	1,7	4,1	3,0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<i>Συχνά</i>	Στηθικός πόνος	1,3	3,4	1,0
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<i>Συχνά</i>	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	3,4	4,7	7,4
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<i>Πολύ Συχνά</i>	Δυσκινησία	19,8	41,9	51,3
		Δυστονία	17,1	18,6	22,1
		Πονοκέφαλος	7,4	9,8	11,4
		Ζαλάδα	9,7	13,2	6,4
	<i>Συχνά</i>	Υποκινησία	0,7	0,7	2,7
Ψυχιατρικές διαταραχές	<i>Πολύ Συχνά</i>	Διαταραχές ύπνου	18,1	23,6	24,8
		Πολλά όνειρα	17,1	21,3	16,4
		Υπνηλία	13,4	17,9	14,4
		Σύγχυση	8,7	10,5	10,4
		Παραισθήσεις	5,4	8,4	10,4
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<i>Συχνά</i>	Αλλοίωση χρώματος ούρων	0,7	2,4	7,4
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	<i>Συχνά</i>	Γρίπη	1,7	3,0	4,0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Συχνά</i>	Αύξηση εφίδρωσης	2,3	4,4	7,4
Αγγειακές διαταραχές	<i>Πολύ Συχνά</i>	Ορθοστατικά προβλήματα	13,8	16,6	16,8
	<i>Συχνά</i>	Συγκοπή	2,7	4,1	5,0

* Πολύ συχνά (>1/10); Συχνά (>1/100 <1/10); Όχι συχνά (>1/1.000 <1/100); Σπάνια (1/10.000 <1/1.000); Πολύ σπάνια (<1/10.000)

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά είτε τυχαίας είτε εκούσιας υπερδοσολογίας με δισκία tolcarone. Ωστόσο, οι κλινικές συνθήκες αυτών των περιστατικών ήταν τόσο διαφοροποιημένες που δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν γενικά συμπεράσματα από αυτά.

Η μεγαλύτερη δόση tolcarone που χορηγήθηκε σε ανθρώπους ήταν 800 mg τρεις φορές την ημέρα, με και χωρίς συγχορήγηση λεβοντόπα, σε μια μελέτη διάρκειας μιας εβδομάδας στην οποία συμμετείχαν υγιείς ηλικιωμένοι, εθελοντές. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της tolcarone στο πλάσμα, στη δοσολογία αυτή, ήταν κατά μέσο όρο 30 µg/ml (έναντι 3 και 6 µg/ml με δόσεις 100 mg τρεις φορές ημερησίως και 200 mg τρεις φορές ημερησίως tolcarone αντιστοίχως). Παρατηρήθηκαν ναυτία, έμετοι και ζάλη, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που η tolcarone συνδυαζόταν με λεβοντόπα.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας: Συνιστάται εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, όπου θα πρέπει να εφαρμοστεί γενική υποστηρικτική αγωγή. Με βάση τις φυσικοχημικές ιδιότητες της tolcarone, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποβεί χρήσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η tolcarone είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας της κατεχολ-*O*-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT), χορηγούμενος από το στόμα. Όταν χορηγείται συγχρόνως με λεβοντόπα και με έναν αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών αμινοξέων (AADC-I), οδηγεί στην επίτευξη σταθερότερων επιπέδων λεβοντόπα στο πλάσμα ελαττώνοντας το μεταβολισμό της λεβοντόπα σε 3-μεθοξυ-4-υδροξυ-L-φαινυλαλανίνη (3-OMD).

Υψηλά επίπεδα 3-OMD στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί με μικρή ανταπόκριση στη λεβοντόπα των ασθενών με νόσο του Parkinson. Η tolcarone ελαττώνει σημαντικά το σχηματισμό 3-OMD.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαρκινσονικό φάρμακο, Κωδικός ATC: N04BX01

Κλινική φαρμακολογία:

Μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχουν δείξει ότι η tolcarone, μετά από χορήγηση από το στόμα, προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή της δράσης της COMT των ανθρώπινων ερυθροκυττάρων. Η αναστολή αυτή συνδέεται στενά με τη συγκέντρωση της tolcarone στο πλάσμα. Κατά τη χορήγηση 200 mg tolcarone, η μέγιστη αναστολή της δράσης της COMT των ερυθροκυττάρων είναι, κατά μέσο όρο, μεγαλύτερη από 80%. Κατά τη χορήγηση 200 mg Tasmag, τρεις φορές την ημέρα, η αναστολή της ερυθροκυτταρικής COMT είναι περίπου 30% έως 45%, στο χαμηλότερο σημείο χωρίς να διαπιστωθεί ανάπτυξη ανοχής.

Μετά τη διακοπή της tolcarone παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της δράσης της ερυθροκυτταρικής COMT πάνω από τα προ της αγωγής επίπεδα. Σε μία όμως, μελέτη όπου συμμετείχαν ασθενείς με νόσο του Parkinson επιβεβαιώθηκε ότι μετά τη διακοπή της αγωγής δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στη φαρμακοκινητική της λεβοντόπα ή στην ανταπόκριση του ασθενούς σ' αυτήν, σε σύγκριση με τα προθεραπευτικά επίπεδα.

Όταν το Tasmag χορηγείται συγχρόνως με λεβοντόπα, διπλασιάζει σχεδόν τη σχετική βιοδιαθεσιμότητα (AUC) της λεβοντόπα. Αυτό οφείλεται σε μια μείωση της κάθαρσης της λεβοντόπα που έχει σαν αποτέλεσμα την παράταση του χρόνου ημιζωής της τελικής αποβολής ($t_{1/2}$) της λεβοντόπα. Γενικά, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της λεβοντόπα στο πλάσμα (C_{max}), καθώς και ο χρόνος επίτευξης της (t_{max}) δεν επηρεάστηκαν. Η έναρξη της δράσης παρατηρείται μετά την πρώτη χορήγηση. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με νόσο του Parkinson έχουν επιβεβαιώσει ότι το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 100-200 mg tolcarone. Ύστερα από συγχορήγηση tolcarone και λεβοντόπα/AADC-I (αναστολέα της

αποκαρβοξυλάσης αρωματικού οξέος) (βενσεραζίδης ή καρβιντόπα) τα επίπεδα της συγκεντρώσεως της 3-OMD στο πλάσμα μειώθηκαν σημαντικά και κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο από την tolcapone.

Η επίδραση της tolcapone στη φαρμακοκινητική της λεβοντόπα είναι παρόμοια για όλες τις φαρμακοτεχνικές μορφές της λεβοντόπα/βενσεραζίδης και λεβοντόπα/καρβιντόπα, δηλ. ανεξάρτητη από τη δόση της λεβοντόπα, από την αναλογία λεβοντόπα/AADC-I (βενσεραζίδη ή καρβιντόπα), καθώς και από τη χορήγηση μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Κλινικές μελέτες:

Διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση της διάρκειας της φάσης "OFF", κατά 20% - 30% περίπου και ανάλογη παράταση της φάσης "ON", η οποία συνοδεύεται από μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων σε ασθενείς που παρουσίαζαν διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και λάμβαναν Tasmag. Οι σφαιρικές εκτιμήσεις του κλινικού ερευνητή σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Tasmag υποδείκνυαν επίσης σημαντική βελτίωση.

Σε μία διπλή-τυφλή δοκιμή, συγκρίθηκε το Tasmag με την entacapone σε ασθενείς με νόσο του Parkinson οι οποίοι είχαν τουλάχιστον τρεις ώρες διάρκεια της φάσης OFF την ημέρα, καθώς λάμβαναν τη βελτιστοποιημένη αγωγή με λεβοντόπα. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η αναλογία ασθενών με 1 ή περισσότερη ώρα αύξησης στη φάση ON (βλέπε Πίνακα 1).

Πίν. 1 Κύριο και Δευτερεύον Αποτέλεσμα διπλής-τυφλής Δοκιμής

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	Τιμή p	95% Διαστ. Εμπιστ.(CI)
Κύριο Αποτέλεσμα				
Αριθμός (αναλογία) με ?1 ώρα ανταπόκριση σε φάση ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0.191	-5.2;26.6
Δευτερεύον Αποτέλεσμα				
Αριθμός (αναλογία) με ήπια ή σημαντική βελτίωση	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0.080	-1.4;28.1
Αριθμός (αναλογία) με βελτίωση στο κύριο και στο δευτερεύον αποτέλεσμα	13 (17 %)	24 (32 %)	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στο θεραπευτικό εύρος συγκεντρώσεων, η φαρμακοκινητική της tolcapone είναι γραμμικού τύπου και ανεξάρτητη από τη συγχορήγηση λεβοντόπα/AADC-I (βενσεραζίδη ή καρβιντόπα).

Απορρόφηση: Η tolcapone απορροφάται ταχέως, με t_{max} περίπου 2 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας χορηγούμενης από το στόμα δόσης είναι περίπου 65%. Δεν παρατηρείται συσσώρευση του φαρμάκου με τρεις ημερήσιες δόσεις 100 ή 200 mg. Στις δόσεις αυτές, η C_{max} είναι περίπου 3 και 6 $\mu\text{g/ml}$, αντιστοίχως. Η τροφή επιβραδύνει και μειώνει την απορρόφηση της tolcapone, η σχετική όμως βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης tolcapone που λαμβάνεται συγχρόνως με κάποιο γεύμα παραμένει στο 80% με 90%.

Κατανομή: Ο όγκος κατανομής της tolcapone (V_{ss}) είναι μικρός (9 l). Η tolcapone δεν κατανέμεται ευρέως στους ιστούς του σώματος, λόγω του μεγάλου ποσοστού σύνδεσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99,9%). *In vitro* πειράματα έχουν δείξει ότι η tolcapone συνδέεται κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού.

Μεταβολισμός/Αποβολή: Η tolcapone μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως, πριν από την αποβολή της και μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό (0,5% της δόσης) ανιχνεύεται αμετάβλητο στα ούρα. Η κύρια οδός μεταβολισμού της tolcapone είναι ο σχηματισμός του ανενεργού της γλυκουρονιδίου. Ακόμη, υφίσταται μεθυλίωση από την COMT και παράγεται 3-O-methyl-tolcapone και μεταβολίζεται από τα κυτοχρώματα P450 3A4 και P450 2A6 προς πρωτοταγή αλκοόλη (υδροξυλίωση της μεθυλομάδας), η οποία στη συνέχεια οξειδώνεται προς καρβοξυλικό οξύ. Η αναγωγή της tolcapone σε ενδιάμεση αμίνη και η επακόλουθη N-ακετυλίωσή της συμβαίνουν σε μικρή έκταση. Μετά από χορήγηση από το στόμα, το 60% των ουσιών που σχετίζονται με το φάρμακο αποβάλλεται με τα ούρα και το 40% με τα κόπρανα.

Η tolcapone παρουσιάζει χαμηλό λόγο απέκκρισης (λόγος απέκκρισης = 0,15) και μέση συστηματική κάθαρση της τάξης των 7 L/ώρα, περίπου. Ο χρόνος $t_{1/2}$ της tolcapone είναι περίπου 2 ώρες.

Ηπατική ανεπάρκεια: Εξαιτίας του κινδύνου ηπατικής βλάβης που παρατηρήθηκε κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, το Tasmag αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Μια μελέτη σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έδειξε ότι μια μέτριας βαρύτητας μη κίρρωτική ηπατική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της tolcapone. Ωστόσο, σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας κίρρωτική ηπατική νόσο βρέθηκε ότι η κάθαρση της ελεύθερης tolcapone, μειώθηκε σχεδόν κατά 50%. Η μείωση αυτή μπορεί να προκαλέσει αύξηση της μέσης συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου στο διπλάσιο.

Νεφρική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική της tolcapone σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει διερευνηθεί. Ωστόσο, η σχέση της νεφρικής λειτουργίας με τη φαρμακοκινητική της tolcapone έχει διερευνηθεί με τη χρήση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Δεδομένα από περισσότερους από 400 ασθενείς έχουν επιβεβαιώσει ότι σε μεγάλο εύρος τιμών κάθαρσης της κρεατινίνης (30-130 mL/min) η φαρμακοκινητική της tolcapone δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι μόνο μια αμελητέα ποσότητα αμετάβλητης tolcapone εκκρίνεται στα ούρα και ο κύριος μεταβολίτης tolcapone -γλυκουρονίδιο απεκκρίνεται τόσο στα ούρα όσο και στη χολή (κόπρανα).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Καρκινογένεση - μεταλλαξιγένεση: ποσοστό 3% και 5% των επιμυών στις ομάδες μετρίων και υψηλών δόσεων αντίστοιχα, της μελέτης καρκινογένεσης διάρκειας 24 μηνών, εμφάνισαν νεφρικούς επιθηλιακούς όγκους (αδενώματα ή καρκινώματα). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε νεφρική τοξικότητα στην ομάδα χαμηλής δόσης.

Μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινωμάτων της μήτρας εμφανίστηκε στην ομάδα υψηλής δόσης της μελέτης καρκινογένεσης σε επίμυς. Δεν βρέθηκαν παρόμοια ευρήματα στους νεφρούς στις μελέτες καρκινογένεσης σε κύνες και μύς.

Μεταλλαξιγένεση: Η tolcapone δεν αποδείχθηκε γονοτοξική σε μια ολοκληρωμένη σειρά μελετών μεταλλαξιγένεσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή: Η tolcapone, χορηγούμενη σε μονοθεραπεία, δεν αποδείχθηκε να έχει ούτε τερατογόνο δράση, ούτε σημαντική επίδραση στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πορήνας δισκίου:
Ασβέστιο όξινο φωσφορικό (άνυδρο)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Πολυβιδόνη K30
Νατριούχο άμυλο γλυκολικό
Λακτόζη μονοϋδρική
Τάλκης
Μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
Μεθυλοϋδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Τάλκης
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E 172)
Αιθυλοκυτταρίνη
Τιτανίου διοξειδίο (E 171)
Τριακετίνη
Νάτριο λαουρυλοθειικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Tasmar διατίθεται σε PVC/PE/PVDC κυψέλες (συσκευασίες των 30 και 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) και σε γυάλινες φιάλες (συσκευασίες των 30, 60 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

Είναι δυνατόν να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

27 Αυγούστου 1997 / 31 Αυγούστου 2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ