

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tasmar 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 100 mg tolkaponia.
Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tasmar 100 mg on kellertävä/vaaleankeltainen, kuusikulmion muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkinnät "TASMAR" ja "100".

4. KLIINiset TIEDOT

Koska Tasmar on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdessä levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopavalmosteiden kanssa, näiden levodopavalmosteiden valmisteyhteenvetot pätevät myös käytettäessä niitä samanaikaisesti Tasmarin kanssa.

4.1 Käyttöaiheet

Tasmar yhdistettynä joko levodopa/benseratsidiin tai levodopa/karbidopaan on tarkoitettu idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, silloin kun potilas vastaa levodopahoitoon ja hänellä on tilanvaihteluita, ja hoito muilla COMT-estäjillä on ollut tehoton, tai potilas ei siedä muita COMT-estäjiä (ks. 5.1). Koska henkeä uhkaavan, akuutin maksavaurion riski on olemassa, Tasmaria ei pidetä ensisijaisena lisälääkkeenä levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopahoidossa (ks. 4.4 ja 4.8). Ellei huomattavaa kliinistä lisähyötyä ole havaittavissa kolmen viikon aikana hoidon aloittamisesta, Tasmarin käyttö tulisi lopettaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tasmaria saa määrätä vain pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoitoon perehtynyt lääkäri, joka myös seuraa hoitoa.

Annostus

Tasmarin suositeltava annos on 100 mg kolme kertaa päivässä, annettuna aina lisähoitona levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopavalmosteiden kanssa. Vain poikkeustapauksissa, joissa arvioitu kliininen lisähyöty on perusteltavissa lisääntyneeseen maksareaktioriskiin nähden, annos voidaan nostaa 200 mg:aan kolme kertaa päivässä (ks. 4.4 ja 4.8). Jos huomattavaa kliinistä lisähyötyä ei ole havaittu kolmen hoitoviikon jälkeen (annoksesta riippumatta), Tasmarin käyttö tulisi keskeyttää. Suurinta terapeutista annosta (200 mg kolmesti päivässä) ei saa ylittää, koska suurempien annosten tuomasta lisätehosta ei ole näyttöä.

Maksan toiminta tulisi tarkistaa ennen Tasmar-hoidon aloittamista ja jatkossa joka 2. viikko hoidon ensimmäisen vuoden ajan, joka 4. viikko seuraavan 6 kuukauden ajan ja tämän jälkeen joka 8. viikko. Jos annos nostetaan tasolle 200 mg x 3, maksaentsyymiarvot tulisi määrittää ennen annoksen nostoa ja sen jälkeen alusta saakka samalla tiheydellä kuin edellä on esitetty (ks. 4.4 ja 4.8).

Tasmar-hoito on myös keskeytettävä, jos ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja/tai ASAT-arvot (aspartaattiaminotransferaasi) ylittävät viitealueen ylärajan tai, jos maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita ilmenee (ks. 4.4).

Levodopan säätäminen Tasmar-hoidon aikana:

Tasmar vähentää levodopan metaboloitumista kehossa; siksi kohonneista levodopapitoisuuksista johtuvia haittavaikutuksia saattaa ilmetä Tasmar-hoidon alussa. Kliinisissä tutkimuksissa yli 70 %:lla potilaista levodopa-annoksen alentaminen oli tarpeen, jos levodopan vuorokausiannos ylitti 600 mg tai jos heillä oli keskivaikeita tai vaikeita dyskinesioita ennen hoidon aloittamista.

Levodopa-annos pieneni keskimäärin 30 % niillä potilailla, joilla annoksen tarkistus oli tarpeen. Ennen Tasmar-hoidon aloittamista potilaille on kerrottava levodopan yliannoksen oireista ja mitä tehdään, jos niitä ilmenee.

Levodopan säätäminen Tasmar-hoidon jälkeen:

Seuraavat ehdotukset perustuvat farmakologiseen harkintaan; niitä ei ole arvioitu kliinisissä kokeissa. Levodopa-annosta ei pitäisi pienentää, kun Tasmar-hoito keskeytetään liiallisista levodopapitoisuuksista johtuvien haittavaikutusten takia. Jos Tasmar-hoito keskeytetään jonkin muun syyn takia, levodopa-annosta on ehkä nostettava samalle tai korkeammalle tasolle kuin se oli ennen Tasmar-hoidon aloittamista, varsinkin jos potilaan levodopa-annosta alennettiin huomattavasti Tasmar-hoidon aloittamisen yhteydessä. Kaikissa tilanteissa potilaille on kerrottava liian matalien levodopapitoisuuksien oireista ja mitä tehdään, jos niitä ilmenee. Levodopan säätämisen tarve ilmenee todennäköisimmin 1–2 vuorokauden kuluessa Tasmar-hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. 5.2): Tasmar-annoksen muuttamista ei suositella lievistä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. 4.3): Tasmar on kontraindikoitu potilaille, joilla on maksasairaus tai kohonneita maksaentsyymisarvoja.

Iäkkäät potilaat: Tasmar-annosta ei ole tarpeen suositella säädettäväksi eri tavalla iäkkäille potilaille.

Lapset: Tasmaria ei pitäisi antaa lapsille, koska tutkimustietoa ei ole. Tolkaponin potentiaalista käyttöä lapsipotilaille ei ole määritetty.

Antotapa

Tasmar otetaan suun kautta kolme kertaa päivässä. Päivän ensimmäinen Tasmar-annos pitäisi ottaa yhdessä päivän ensimmäisen levodopa-annoksen kanssa. Seuraavat annokset otetaan noin 6 ja 12 tunnin kuluttua.

Tasmar voidaan ottaa tyhjään vatsaan tai ruokailun yhteydessä (ks. 5.2).

Tasmar-tabletit ovat kalvopäällysteisiä. Tolkaponin kitkerän maun takia tabletit on nieltävä kokonaisina.

Tasmar voidaan yhdistää kaikkiin levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopalääkemuotoihin (ks. myös 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Tasmar on kontraindisoitu potilailla, joilla on

- merkkejä maksasairaudesta tai kohonneet maksaentsyymisarvot
- voimakas dyskinesia
- aiempi sairastettu pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (NMS), ja/tai ei-traumaattinen rhabdomyolyysi tai hypertermia
- yliherkkyys tolkaponille tai valmisteen apuaineille
- feokromosytooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riski-hyötysuhteen riittävän tarkastelun varmistamiseksi Tasmaria saa määrätä vain pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Tasmaria ei saa määrätä, ennen kuin potilaan kanssa on käyty huolellista keskustelua hoitoon liittyvistä mahdollisista riskeistä.

Tasmarin käyttö tulisi lopettaa, jos tuntuva kliinistä hyötyä ei ole havaittu kolmen hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

Maksavaurio:

Koska harvinaisen, mutta henkeä uhkaavan, akuutin maksavaurion riski on olemassa, Tasmari on tarkoitettu vain idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, silloin kun potilas vastaa levodopahoitoon ja hänellä on tilanvaihteluita, ja hoito muilla COMT-estäjillä on ollut tehoton, tai potilas ei siedä muita COMT-estäjiä. Säännöllisen maksaentsyymiarvojen seurannan avulla ei voida luotettavasti ennustaa fulminantin hepatiitin ilmaantuvuutta. Yleisesti oletetaan kuitenkin lääkkeen aiheuttaman maksavaurion varhaisen havaitsemisen ja epäillyn lääkkeen välittömän poisvetämisen lisäävän toipumisen todennäköisyyttä. Maksavaurio on useimmiten ilmennyt 1–6 kuukauden kuluessa Tasmari-hoidon aloittamisesta. Lisäksi on joissakin harvoissa tapauksissa raportoitu myöhään, noin 18 kuukautta hoidon jälkeen ilmennyttä hepatiittia. On myös huomioitava, että naispotilailla saattaa olla suurentunut maksavaurion riski (ks. 4.8).

Ennen hoidon aloittamista: Tasmaria ei saa määrätä, jos potilaan maksa-arvot ovat poikkeavia tai jos hänellä on maksan vajaatoimintaan viittaavia oireita. Jos Tasmaria määrätään, on potilaan kanssa keskusteltava maksavauriosta mahdollisesti varoittavista oireista ja merkeistä. Lisäksi potilasta on kehoitettava heti ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmenee.

Hoidon aikana: Hoidon ensimmäisen vuoden ajan maksan toimintaa tulee seurata joka toinen viikko, seuraavan kuuden kuukauden ajan joka neljäs viikko ja tämän jälkeen joka kahdeksas viikko. Jos annosta nostetaan tasolle 200 mg x 3, maksaentsyymiarvot tulisi määrittää ennen annoksen nostoa ja sen jälkeen alusta saakka samalla tiheydellä kuin edellä on esitetty. Hoito on heti keskeytettävä, jos ALAT- ja/tai ASAT-arvot ylittävät 1 x ULN (upper limit normal, viitealueen yläraja), tai jos potilas saa maksavaurioon viittaavia oireita (jatkuvaa pahoinvointia, uupumusta, letargiaa, ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, tummaa virtsaa, kutinaa ja vatsan oikean yläneljänneksen arkuutta).

Jos hoito keskeytetään: Jos Tasmari-hoito on keskeytetty maksavaurioon viittaavien oireiden takia, potilaalla saattaa olla suurentunut maksavaurion riski, mikäli hoito aloitetaan uudestaan. Siksi hoidon uusimista ei pidä harkita näille potilaille.

NMS (neuroleptic malignant syndrome, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä):

Parkinsonin tautia sairastavat potilaat saavat NMS:n yleensä siinä vaiheessa, kun dopaminerginen lääkitys keskeytetään tai lopetetaan. Jos NMS:n oireita ilmenee Tasmari-hoidon keskeyttämisen jälkeen, lääkärin tulisi harkita levodopa-annoksen nostamista (ks. kohta 4.2).

Yksittäisiä NMS:ään viittaavia tapauksia on liitetty Tasmari-hoitoon. Yleensä oireet voivat ilmetä Tasmari-hoidon aikana tai pian Tasmari-hoidon lopettamisen jälkeen. NMS:lle tyypillisiä piirteitä ovat motoriset oireet (jäykkyys, myoklonus ja vapina), muutokset psyykkisessä toimintakyvyssä (agitaatio, sekavuus, tokkuraisuus ja tajuttomuus), lämmönnousu, autonomisen järjestelmän häiriöt (epävakaa verenpaine, takykardia) sekä myolyysin seurauksena kohonnut seerumin kreatiiniiniinataso (CK). Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän diagnoosi on pidettävä mielessä, vaikkakaan kaikkia edellä mainittuja oireita ei ilmene. Jos diagnoosi tehdään, Tasmarin käyttö on heti keskeytettävä ja potilasta seurattava huolellisesti.

Ennen hoidon aloittamista: NMS:n riskin vähentämiseksi Tasmaria ei saa määrätä potilaille, joilla on voimakas dyskinesia tai aiempi sairastettu NMS mukaan lukien rابدomyolyysi tai hypertermia (ks. kohta 4.3). Muita ei tavoin keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä (esim. mielialälääkkeitä, neurolepteja, antikolinergeja) käyttävillä potilailla saattaa olla isompi riski kehittää NMS.

Dyskinesia, pahoinvointi ja muut levodopahoitoon liittyvät haittavaikutukset: Levodopahoitoon liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Näitä haittavaikutuksia voidaan usein lieventää levodopa-annosta pienentämällä (ks. 4.2).

Ripuli: Kliinisissä tutkimuksissa ripulia kehittyi 16 %:lle potilaista, jotka saivat Tasmaria 100 mg kolme kertaa päivässä ja 18 %:lle potilaista, jotka saivat Tasmaria 200 mg kolme kertaa päivässä. Plaseboryhmässä ripulia esiintyi 8 %:lla potilaista. Tasmariinilääkitykseen liittyvä ripuli alkoi tavallisesti 2–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Ripulin takia lääkkityksen keskeytti 5 % potilaista, jotka saivat Tasmaria 100 mg kolme kertaa päivässä, ja vastaavasti 6 % potilaista, jotka saivat Tasmaria 200 mg kolme kertaa päivässä. Plaseboryhmän potilaista 1 % keskeytti hoidon.

Yhteisvaikutus benseratsidin kanssa: Koska suurten benseratsidiannosten ja tolkaponin välillä on todettu benseratsidipitoisuuksien nousuun johtava yhteisvaikutus, hoitavan lääkärin tulisi huomioida mahdolliset annossidonnaiset haittavaikutukset, kunnes lisätietoa on saatavissa (ks. 4.5).

MAOn estäjät: Tasmaria ei saa käyttää yhdessä epäselektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa (esim. feneltsiini, tranylylisyproamiini). MAO-A:n ja MAO-B:n estäjät ovat yhdessä käytettynä rinnastettavissa epäselektiiviseen monoaminoksidaasin estoon eikä niiden yhdistelmää saisi siksi käyttää yhdessä Tasmarin tai levodopavalmisteen kanssa (ks. myös 4.5). Selektiivisiä MAO-B:n estäjiä ei saa käyttää suositusannoksia isoimpia annoksia (esim. selegiliini 10 mg vuorokaudessa) käytettäessä niitä yhdessä Tasmarin kanssa.

Varfariini: Varfariinin ja tolkaponin samanaikaisesta käytöstä on vain rajoitettua kliinistä tietoa, siksi hyytymisparametrit on tarkistettava käytettäessä näitä kahta lääkettä samanaikaisesti.

Laktoosi-intoleranssi: Jokainen tabletti sisältää 7,5 mg laktoosia. Tämän määrän ei pitäisi aiheuttaa laktoosi-intoleranssioireita.

Tätä lääkettä ei pitäisi antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisen laktaasin puute tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

Erityisryhmät: Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) kärsivien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tolkaponin siedettävyydestä tässä potilasryhmässä ei ole tietoa (ks. 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

COMT-estäjänä Tasmarin tiedetään lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoiton jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin, joista yleisimmät ovat lisääntynyt dyskinesia, pahoinvointi, oksentaminen, vatsakipu, pyörtyminen, ortostaattiset vaikutukset, ummetus, unihäiriöt, uneliaisuus, aistiharhat.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista päiväsaikaan on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa. Joskus nämä äkilliset nukahtamiset ilmenivät ilman varoituseoireita, eikä potilas aina ollut tietoinen nukahtamistapahtumasta. Levodopaa käyttävillä potilaille on kerrottava nukahtamisvaarasta ja heitä on neuvottava varovaisuuteen autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos potilas on kokenut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, hänen tulisi välttää autolla ajamista ja koneiden käyttöä. Annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista tulisi myös harkita.

Proteiineihin sitoutuminen: Tolkaponi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Terapeuttisina pitoisuuksina *in vitro* tolkaponi ei kuitenkaan syrjäyttänyt varfariinia, tolbutamidia, digitoksiinia tai fenytoiinia sitoutumiskohdistaan.

Katekolit ja muut katekoliometyylitransferaasientsyymien (COMT) kautta metaboloituvat lääkkeaineet: Tolkaponi saattaa vaikuttaa COMT-entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeaineiden farmakokinetiikkaan. Muutoksia karbidopan (COMT-substraatti) farmakokinetiikassa ei havaittu. Benseratsidin ja tolkaponin välillä on todettu yhteisvaikutus, joka voi johtaa benseratsidin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien nousuun. Vaikutuksen merkitys oli riippuvainen benseratsidipitoisuudesta. Tolkaponin ja yhdistelmän benseratsidi 25 mg + levodopa samanaikaisen annon jälkeen plasman benseratsidipitoisuudet olivat kuitenkin samoissa rajoissa kuin pelkällä yhdistelmällä benseratsidi + levodopa saavutetut pitoisuudet. Toisaalta tolkaponin ja yhdistelmän benseratsidi 50 mg + levodopa samanaikainen antaminen voi nostaa plasman benseratsidipitoisuuksia tasoille, jotka ovat korkeammat kuin pelkällä yhdistelmällä benseratsidi + levodopa yleensä saavutetut tasot. Tolkaponin vaikutusta muiden COMT-entsyymien kautta metaboloituvien aineiden farmakokinetiikkaan (esim. alfa-metyylidopa, dobutamiini, apomorfiini, adrenaliini ja isoprenaliini) ei ole tutkittu. Lääkäriin tulisi tarkkailla mahdollisia haittavaikutuksia, jotka voivat johtua näiden lääkkeiden kohonneista plasmapitoisuuksista annettaessa niitä samanaikaisesti Tasmarin kanssa.

Tolkaponin vaikutukset muiden lääkkeaineiden metaboliaan: Koska *in vitro* -tutkimuksissa tolkaponilla on todettu affiniteettiä sytokromi CYP2C9 -entsyymiin, tolkaponilla voi olla yhteisvaikutuksia tämän isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeaineiden (esim. tolbutamidi ja varfariini) kanssa. Tolkaponi ei kuitenkaan muuttanut tolbutamidin farmakokinetiikkaa yhteisvaikutustutkimuksessa. Kliinisesti merkittävien, sytokromi CYP2C9 -entsyymien vaikutuksen kautta syntyvien yhteisvaikutusten esiintyminen on siksi epätodennäköistä.

Tolkaponin ja varfariinin samanaikaisesta käytöstä on vain vähän kliinistä tietoa, joten veren hyytymistekijäparametreja on seurattava annettaessa näitä lääkkeaineita samanaikaisesti.

Tolkaponin ei ole todettu vaikuttavan desipramiinin farmakokinetiikkaan, vaikka molemmat lääkkeaineet metaboloituvat pääasiassa glukuronidaation kautta.

Katekoliamiinitasoon vaikuttavat lääkkeaineet: Koska tolkaponi vaikuttaa katekoliamiinien metaboliaan, yhteisvaikutukset ovat periaatteessa mahdollisia katekoliamiinitasoon vaikuttavien lääkkeaineiden kanssa.

Tutkimuksissa tolkaponi ei levossa eikä rasituksessa muuttanut epäsuoran sympatomimeetin, efedriinin, vaikutuksia katekoliamiinitasoon eikä hemodynaamisiin parametreihin. Koska tolkaponi ei muuttanut efedriinin siedettävyyttä, näitä kahta lääkeainetta voidaan antaa samanaikaisesti.

Tasmarin, levodopan/karbidopan ja desipramiinin samanaikainen käyttö ei ole johtanut merkittäviin muutoksiin verenpaineessa, syketiheydessä eikä plasman desipramiinipitoisuuksissa. Kaiken kaikkiaan haittavaikutusten ilmaantuvuus kuitenkin nousi hieman. Raportoidut haittavaikutukset olivat ennustettavissa kunkin kolmen lääkkeaineen tunnetun haittavaikutusprofiilin perusteella. Varovaisuutta on siksi noudatettava Parkinsonin taudin potilailla, silloin kun voimakkaita noradrenaliinin soluunoton estäjiä, kuten desipramiinia, maprotiliiniä tai venlafaksiinia, yhdistetään Tasmar- ja levodopalääkitykseen.

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, ettei Tasmarin ja levodopavalmisteiden haittavaikutusprofiili muuttunut, vaikka lääkitykseen lisättiin selegiliini (MAO-B-estäjä).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Rotilla ja kaneilla on todettu embryotoksisuutta tolkaponin annon jälkeen (ks. 5.3). Potentiaalinen riski ihmiselle on tuntematon.

Tolkaponin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tutkimustietoa. Siksi Tasmaria tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan tapauksissa, joissa mahdollinen hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Imetys: Eläinkokeissa tolkaponin on todettu erittyvän äidinmaitoon.

Tolkaponin turvallisuudesta imetettävillä lapsilla ei ole tietoa, joten Tasmari-hoidon aikana ei pidä imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Tasmariin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Kliinisissä tutkimuksissa Tasmariin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti potilaan ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Potilaita on kuitenkin varoitettava siitä, että heidän ajokykynsä tai kykynsä käyttää koneita saattaa heikentyä Parkinsonin taudin oireiden vuoksi.

COMT-estäjänä Tasmariin tiedetään lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoiton jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin. Levodopaa käyttäviä potilaita, jotka ovat kokeneet uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, tulisi neuvoa välttämään autolla ajamista ja toimintaa (esim. koneiden käyttö), jossa vireystason lasku voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vammautumisen- tai kuolemanriskin. Autolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, kunnes toistuvia äkillisiä nukahtamistapahtumia ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. myös 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Tasmari-hoidon yhteydessä yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita havaittiin useammin Tasmariin saaneilla potilailla kuin plasebo-ryhmässä, on esitetty edempänä olevassa taulukossa. COMT-estäjänä Tasmariin tiedetään kuitenkin lisäävän samanaikaisesti annetun levodopan biologista hyötyosuutta. Tästä johtuva lisääntynyt dopaminerginen stimulaatio voi COMT-estäjähoiton jälkeen johtaa dopaminergisiin haittavaikutuksiin, joista yleisimmät ovat lisääntynyt dyskinesia, pahoinvointi, oksentaminen, vatsakipu, pyörtyminen, ortostaattiset vaikutukset, ummetus, unihäiriöt, uneliaisuus, aistiharhat. Ripuli oli ainoa haittavaikutus, joka kliinisissä tutkimuksissa yleensä johti Tasmariinlääkityksen keskeyttämiseen (ks. 4.4).

ALAT-arvo ylitti 3 x ULN-arvon (upper limit normal, viitealueen yläraja) 1 %:lla potilaista, jotka saivat Tasmariin 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja 3 %:lla potilaista, jotka saivat 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Naispotilailla ALAT-arvojen kohoaminen oli noin kaksi kertaa todennäköisempää kuin miespotilailla. Arvojen kohoaminen ilmeni yleensä 6–12 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä siihen liittynyt kliinisiä oireita tai merkkejä. Noin puolessa tapauksista transaminaasitasot palautuivat itsestään lähtötilanteen tasolle Tasmariin-hoidon jatkuessa. Loppuosalla transaminaasitasot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeen on esiintynyt muutamia harvinaisia tapauksia, joissa on raportoitu kuolemaan johtavia, vakavia maksasoluvaurioita (ks. 4.4).

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita Tasmariinlääkityksen vähentäneillä tai lopettaneilla potilailla tai tapauksissa, joissa potilaalle on aloitettu Tasmariin-hoito ja muiden samanaikaisesti käytettyjen dopaminergisten lääkkeiden annoksia on pienennetty (ks. 4.4). Lisäksi on raportoitu rhabdomyolyyisia pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän tai voimakkaan dyskinesian seurauksena.

Virtsan värjäytyminen: Tolkaponi ja sen metaboliitit ovat keltaisia ja voivat aiheuttaa vaaratonta virtsan keltaisuuden lisääntymistä.

Tasmarilla tehtyjen rinnakkaisten, satunnaistettujen ja plasebokontrolloitujen tutkimusten perusteella saatu tieto haittavaikutuksista, joiden syyshde Tasmariin on mahdollinen, on koottu seuraavaan taulukkoon.

Yhteenveto faasi III -tutkimuksessa ilmenneistä, mahdollisesti Tasmarin käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista ja niiden esiintymistiheydestä:

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys*	Haittatapahtumat	Lumelääke N=298 (%)	100 mg x 3/vrk Tolkaponi N=296 (%)	200 mg x 3/vrk Tolkaponi N=298 (%)
Ruoansulatuskanavan häiriöt	Erittäin yleiset	Pahoinvointi	17,8	30,4	34,9
		Ruokahaluttomuus	12,8	18,9	22,8
		Ripuli	7,7	15,5	18,1
	Yleiset	Oksentelu	3,7	8,4	9,7
		Ummetus	5,0	6,4	8,4
		Suun kuivuminen	2,3	4,7	6,4
		Vatsakipu	2,7	4,7	5,7
		Ruoansulatushäiriö	1,7	4,1	3,0
Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt	Yleiset	Rintakipu	1,3	3,4	1,0
Infektiot	Yleiset	Ylähengitystie-infektio	3,4	4,7	7,4
Hermoston häiriöt	Erittäin yleiset	Dyskinesia	19,8	41,9	51,3
		Dystonia	17,1	18,6	22,1
		Päänsärky	7,4	9,8	11,4
		Huimaus	9,7	13,2	6,4
	Yleiset	Hypokinesia	0,7	0,7	2,7
Psyykkiset häiriöt	Erittäin yleiset	Unihäiriöt	18,1	23,6	24,8
		Kohtuuttomat unet	17,1	21,3	16,4
		Unisuus	13,4	17,9	14,4
		Sekavuus	8,7	10,5	10,4
		Asitiharhat	5,4	8,4	10,4
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	Yleiset	Virtsan värjäytyminen	0,7	2,4	7,4
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt	Yleiset	Influenssa	1,7	3,0	4,0
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	Yleiset	Hikoilu	2,3	4,4	7,4
Verisuonistohäiriöt	Erittäin yleiset	Ortostaattiset vaivat	13,8	16,6	16,8
	Yleiset	Pyörtyminen	2,7	4,1	5,0

* Erittäin yleiset (>1/10); yleiset (>1/100 <1/10); melko harvinaiset (>1/1.000 <1/100); harvinaiset (1/10.000 <1/1.000); erittäin harvinaiset (<1/10.000)

4.9 Yliannostus

Muutamia joko tahattomia tai tahallisia tolkaponin yliannostustapauksia on raportoitu. Näiden tapausten kliiniset olosuhteet olivat kuitenkin niin erilaiset, että niiden perusteella ei voida vetää mitään yleisiä johtopäätöksiä.

Suurin ihmisille annettu tolkaponiannos on 800 mg kolme kertaa päivässä. Se annettiin iäkkäille terveille vapaaehtoisille koehenkilöille viikon kestäneessä tutkimuksessa joko levodopan kanssa tai ilman. Tällä annoksella tolkaponin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 30 µg/ml (vastaavasti 3 µg/ml annostuksella 100 mg kolme kertaa päivässä ja 6 µg/ml annostuksella 200 mg kolme kertaa päivässä). Pahoinvointia, oksentelua ja huimausta esiintyi varsinkin samanaikaisesti levodopahoitoa saavilla.

Yliannostuksen hoito: Yliannostustapauksissa suositellaan sairaalahoitoa ja yleisten hoitoperiaatteiden mukaisia toimenpiteitä. Aineen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet huomioiden hemodialyysistä ei todennäköisesti ole apua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Tolkaponi on suun kautta otettuna tehokas katekoli-*O*-metyylitransferaasin (COMT) estäjä, jonka vaikutus on selektiivinen ja palautuva. Annettuna yhdessä levodopan ja aromaattisia aminohappoja dekarboksyloivan entsyymin (AADC-I) estäjän kanssa tolkaponi stabiloi plasman levodopapitoisuuksia vähentämällä levodopan pilkkoutumista 3-metoksi-4-hydroksi-L-fenyylialaniiniksi (3-OMD).

Parkinsonin taudin potilailla korkeiden plasman 3-OMD-pitoisuuksien on havaittu olevan yhteydessä huonoon levodopahoidon vasteeseen. Tolkaponi vähentää huomattavasti 3-OMD:n muodostumista.

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, ATC-koodi: N04BX01

Kliininen farmakologia

Tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla ovat osoittaneet oraalisen tolkaponin estävän palautuvasti ihmisen punasolujen COMT-aktiivisuutta. Estovaikutus on voimakkaasti sidoksissa plasman tolkaponipitoisuuksiin. Maksimaalinen punasolujen COMT:n estovaikutus 200 mg:n Tasmarrannoksella on keskimäärin yli 80 %. Annostuksen ollessa 200 mg kolme kertaa päivässä punasolujen COMT:n estovaikutus on pienimmillään vähintään 30–45 %, eikä toleranssia kehity.

Tolkaponilääkityksen keskeyttämisen jälkeen on havaittu ohimenevää punasolujen COMT-aktiivisuuden nousua hoitoa edeltänyttä tasoa korkeammalle. Parkinsonin taudin potilailla suoritettu tutkimus kuitenkin osoitti, että tolkaponilääkityksen keskeyttäminen ei merkittävästi muuttanut levodopan farmakokinetiikkaa eikä potilaan levodopavastetta hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen verrattuna.

Annettaessa Tasmaria ja levodopaa samanaikaisesti levodopan biologinen hyötyosuus (AUC-arvo) nousee noin kaksinkertaiseksi. Tämä johtuu levodopan puhdistuman vähenemisestä ja johtaa eliminaation terminaalivaiheen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) pidentymiseen. Yleensä levodopan keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja sen saavuttamiseen tarvittava aika (t_{max}) eivät muutu. Vaikutus alkaa ensimmäisen annoksen jälkeen. Tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla ja Parkinsonin taudin potilailla ovat osoittaneet, että vaikutus on suurimmillaan 100–200 mg:n tolkaponiannoksella. Kun tolkaponia annetaan yhdessä levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjän (benseratsidi tai karbidopa) kanssa, plasman 3-OMD:n pitoisuuksissa havaitaan huomattavaa ja annoksesta riippuvaa laskua.

Tolkaponin vaikutus levodopan farmakokinetiikkaan on samanlainen kaikilla levodopa/benseratsidi- ja levodopa/karbidopavalmisteilla. Vaikutus ei riipu levodopan annoksesta, levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjän (benseratsidi tai karbidopa) suhteesta toisiinsa eikä pitkävaikutteisten valmisteiden käytöstä.

Kliiniset tutkimukset

Kaksoissokkoutetuissa plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu 20–30 %:n lyhenemistä OFF-ajassa ja samansuuruista ON-ajan pitenemistä sekä myös oireiden vaikeusasteen alenemista Tasmaria saavilla, tilanvaiheluista kärsivillä potilailla. Merkittävää paranemista havaittiin myös tutkijoiden tekemässä tehon kokonaisarviossa.

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa Tasmaria verrattiin entakaponiin potilasaineistossa, jossa Parkinsonin taudin potilailla oli vähintään kolme tuntia OFF-aikaa vuorokaudessa käyttäessään optimoitua levodopalaäkitystä. Ensisijaisena tulomuuttujana pidettiin potilasmäärää, jolla havaittiin ON-ajan pidentymistä tunnilla tai enemmän (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 Kaksoissokkoutetun tutkimuksen ensi- ja toissijaiset tulomuuttujat

	Entakaponi n = 75	Tolkaponi n = 75	p-arvo	Ero 95 % CI
Ensisijainen tulomuuttuja				
Potilaat (suhde), joilla ON-aika piteni ≥ 1 h	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	-5,2; 26,6
Toissijainen tulomuuttuja				
Potilaat (suhde), joilla ON-ajan kohtalainen tai selvä pidentyminen	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Potilaat (suhde), joilla parannusta sekä ensi- että toissijaisen muuttujan osalta	13 (17 %)	24 (32 %)	Ei sovelletta vissa	Ei sovelletta vissa

5.2 Farmakokinetiikka

Terapeuttisilla annoksilla tolkaponin farmakokinetiikka on lineaarinen ja riippumaton samanaikaisesta levodopa/aminohappodekarboksylaasin estäjälääkityksestä (benseratsidi tai karbidopa).

Imeytyminen: Tolkaponi imeytyy nopeasti, ja t_{\max} saavutetaan noin kahdessa tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 65 % oraaliosassa annostelussa. Tolkaponi ei kumuloidu annostuksen ollessa 100 mg tai 200 mg kolme kertaa päivässä. Tällöin C_{\max} on vastaavasti noin 3 $\mu\text{g/ml}$ ja 6 $\mu\text{g/ml}$. Ruoka hidastaa ja vähentää tolkaponin imeytymistä, mutta ruoan kanssa otetun tolkaponin suhteellinen biologinen hyötyosuus on kuitenkin 80–90 %.

Jakautuminen: Tolkaponin jakautumistilavuus on pieni ($V_{ss} = 9$ litraa). Tolkaponi ei jakaudu mainittavasti kudoksiin, mikä johtuu sen suuresta sitoutumisasteesta plasman proteiineihin (>99,9 %). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet tolkaponin sitoutuvan pääasiassa seerumin albumiiniin.

Metabolialiminaatio: Tolkaponi metaboloituu lähes täydellisesti ennen poistumistaan elimistöstä. Ainoastaan hyvin pieni määrä (0,5 % annoksesta) erittyy muuttumattomana virtsaan. Tolkaponi metaboloituu pääasiallisesti konjugaation kautta inaktiiviseksi glukuronidiksi. Tämän lisäksi tolkaponi muuttuu COMT-metylaatioissa 3-O-metyylitolkaponiksi. Metyyliryhmä hydroksyloituu edelleen sytokromien P 450 3A4 ja P 450 2A6 vaikutuksesta primaarialkoholiksi, joka sitten hapettuu karboksyylihapoksi. Pelkistyminen amiiniksi on vähäistä, kuten myös sitä seuraava N-asetyloityminen. Oraalisen annostelun jälkeen noin 60 % yhdisteistä erittyy virtsaan ja 40 % ulosteeseen.

Tolkaponin ekstraktiosuhde on alhainen (0,15). Systeeminen puhdistuma on kohtalainen (noin 7 l/h). Tolkaponin $t_{1/2}$ on noin kaksi tuntia.

Maksan vajaatoiminta: Maksavaurion riski on todettu markkinoille tulon jälkeen; siksi Tasmara on kontraindikoitu potilaille, joilla on maksasairaus tai kohonneita maksaentsyymiarvoja. Maksan vajaatoimintapotilailla tehty tutkimus osoitti, että kohtalainen ei-kirroottinen maksasairaus ei

vaikuttanut tolkaponin farmakokinetiikkaan. Sitoutumattoman tolkaponin puhdistuma sen sijaan väheni melkein 50 %:lla kohtalaisessa kirroottisessa maksasairaudessa. Tämä voi johtaa sitoutumattoman tolkaponin keskimääräisen pitoisuuden kaksinkertaistumiseen.

Munuaisten vajaatoiminta: Tolkaponin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnassa. Kliinisten tutkimusten yhteydessä on kuitenkin tutkittu munuaisten toiminnan ja tolkaponin farmakokinetiikan suhdetta. Yli 400 potilaan tietojen perusteella on todettu, että tolkaponin farmakokinetiikka on riippumaton munuaisten toiminnasta laajalla kreatiniinipuhdistuma-alueella (30–130 ml/min). Tämä voi selittyä sillä, että vain mitätön määrä muuttumatonta tolkaponia erittyy virtsaan ja päämetaboliitti, tolkaponin glukuronidi, erittyy sekä virtsaan että sappeen (ulosteeseen).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus: 24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla todettiin munuaisepiteelin kasvaimia (adenoomia tai karsinoomia) keskimmaisella (3 %) ja korkeimmalla (5 %) annostasolla. Munuaistoksisuutta ei kuitenkaan todettu matalaa annosta saavassa ryhmässä. Karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla todettiin myös lisääntynyt määrä kohdun adenokarsinoomatapauksia korkeimmalla annostasolla. Vastaavia munuaislöydöksiä ei tehty karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä eikä koirilla.

Mutageenisuus: Mutageenisuustutkimusten täydellisessä sarjassa tolkaponilla ei ole todettu olevan genotoksisia vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuus: Yksin annettuna tolkaponin ei ole todettu olevan teratogeeninen eikä sillä ole todettu mainittavia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K30
Natriumtärkkelysglykolaatti
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Metyylihydroksiopropyyliselluloosa
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Etyyliselluloosa
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Natriumlauryylisulfaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tasmaria on saatavana PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksissa (pakkauskoot 30 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia) sekä lasipurkissa (pakkauskoko 30, 60 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27. elokuuta 1997 / 31 elokuuta 2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ