

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasmar 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg tolcapon.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tasmar 100 mg is een bleke tot lichtgele, zeshoekige, biconvexe filmomhulde tablet. Een zijde is voorzien van de indruk "TASMAR" en "100".

4. KLINISCHE GEGEVENS

Aangezien Tasmar alleen in combinatie met levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa gebruikt dient te worden, is de informatie over het voorschrijven van deze levodopapreparaten ook van toepassing voor het gelijktijdig gebruik van Tasmar.

4.1 Therapeutische indicaties

Tasmar is in combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met levodopa-responsieve idiopathische ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties, die niet reageerden op of intolerant zijn voor andere COMT remmers (zie 5.1). Vanwege het risico van mogelijk fatale acute leverbeschadiging, dient Tasmar niet overwogen te worden als eerste stap ter aanvulling van levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa (zie 4.4 en 4.8). Indien er geen substantiële klinische verbetering wordt gezien binnen 3 weken na starten met de behandeling, dient Tasmar gestaakt te worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het toedienen van Tasmar is beperkt tot het voorschrijven en supervisie door artsen met ervaring in de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson.

Dosering

De aanbevolen dosering van Tasmar is driemaal daags 100 mg, altijd als een toevoeging aan levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa therapie. Alleen in uitzonderlijke gevallen, als de te verwachten stapsgewijze klinische verbetering het toegenomen risico op leverreacties rechtvaardigt, zou de therapie verhoogd kunnen worden naar 3 maal daags 200 mg. (Zie 4.4 en 4.8). Indien binnen de 3 weken na de start van de behandeling geen substantiële klinische verbetering optreedt, dient Tasmar gestaakt te worden (ongeacht de dosis). De maximale therapeutische dosering van driemaal daags 200 mg mag niet overschreden worden aangezien er geen bewijs bestaat voor additionele effectiviteit bij hogere doses.

De leverfunctie dient gecontroleerd te worden voorafgaande aan de start van de behandeling met Tasmar en vervolgens gecontroleerd, elke 2 weken gedurende het eerste jaar van de behandeling, elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden en elke 8 weken daarna. Als de dosis wordt verhoogd tot 3 maal daags 200 mg, dient de leverenzymmonitoring plaats te vinden voorafgaande aan de verhoging van de dosis en vervolgens opnieuw geïnitieerd te worden volgens bovengenoemde sequentie van frequenties. (zie 4.4 en 4.8).

De behandeling met Tasmar dient eveneens gestaakt te worden indien de ALT (alanine aminotransferase) en/of AST (aspartaat aminotransferase) de bovenlimiet van de normaalwaarde overstijgt of indien er zich symptomen of tekenen van leverfalen ontwikkelen (zie 4.4).

Levodopa-aanpassingen tijdens de Tasmar behandeling:

Omdat Tasmar de afbraak van levodopa in het lichaam vermindert, kunnen er bijwerkingen optreden ten gevolge van toegenomen levodopaconcentraties bij het begin van de Tasmar behandeling. In klinisch onderzoek was een verlaging van de dagelijkse levodopadosis nodig bij meer dan 70% van de patiënten die dagelijks meer dan 600 mg levodopa gebruikten, of bij patiënten met matige of ernstige dyskinesie voorafgaande aan het begin van de behandeling.

Bij patiënten, bij wie een verlaging van de levodopadosis was vereist, was de gemiddelde verlaging ongeveer 30% van de dagelijkse levodopadosis. Bij het starten met Tasmar, dienen alle patiënten geïnformeerd te zijn aangaande de symptomen van te veel levodopa en wat te doen als dit zich voordoet.

Levodopa-aanpassingen als Tasmar wordt gestaakt:

De volgende suggesties zijn gebaseerd op farmacologische overwegingen en zijn niet geëvalueerd in klinisch onderzoek. De levodopadosis dient niet vermindert te worden als de Tasmar therapie wordt gestaakt wegens bijwerkingen gerelateerd aan te veel levodopa. Echter, als de Tasmar therapie wordt gestaakt wegens andere redenen dan te veel levodopa, zou de levodopa mogelijk verhoogd moeten worden tot het niveau gelijk of groter aan dat van voor het begin van de Tasmar therapie, in het bijzonder wanneer de patiënt grote levodopareducties ondergaan heeft bij de start van Tasmar. In alle gevallen, dienen patiënten voorgelicht te worden ten aanzien van de symptomen van te weinig levodopa en wat te doen als het zich voordoet. Levodopa aanpassingen zijn meest waarschijnlijk vereist binnen 1-2 dagen na staken van Tasmar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie (zie 5.2): Bij patiënten met een lichte tot matige nierfinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min) is geen dosisaanpassing van Tasmar nodig.

Patiënten met een verminderde leverfunctie (zie 4.3): Tasmar is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte of verhoogde leverenzymen.

Bejaarden: Bij bejaarden is geen dosisaanpassing van Tasmar nodig.

Kinderen: Bij gebrek aan gegevens moet Tasmar niet gebruikt worden bij kinderen. Een mogelijke toepassing van tolcapon bij pediatrische patiënten werd niet geïdentificeerd.

Wijze van toediening

Tasmar wordt driemaal daags oraal toegediend. De eerste dosis Tasmar van de dag dient samen te worden ingenomen met de eerste dagdosering van het levodopapreparaat en de volgende doses dienen ongeveer 6 en 12 uur later te worden gegeven.

Tasmar kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie 5.2).

Tasmar tabletten zijn filmomhuld en moeten in hun geheel worden ingenomen omdat tolcapon een bittere smaak heeft.

Tasmar kan met alle farmaceutische vormen van levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa worden gecombineerd (zie ook 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Tasmar is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Bewijs van leverziekte of verhoogde leverenzymen
- Ernstige dyskinesie

- Eerder doorgemaakte Maligne Neurolepticasyndroom Symptomen Complex (NMS) en/of niet-traumatische rhabdomyolyse of hyperthermie
- Overgevoeligheid voor tolcapon of een van de andere bestanddelen
- feochromocytoom

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tasmar therapie dient alleen geïnitieerd te worden door artsen met ervaring op het gebied van de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson om een passende risico-baten analyse te waarborgen. Tasmar dient niet voorgeschreven te worden totdat er een complete informatieve discussie aangaande de risico's heeft plaatsgevonden met de patiënt.

Tasmar dient gestaakt te worden als er geen substantiële klinische verbetering gezien wordt binnen 3 weken na starten met de therapie ongeacht de dosis.

Leverbeschadiging:

Vanwege het risico op zeldzame maar potentieel fatale acute leverbeschadiging is Tasmar alleen geïndiceerd voor het gebruik bij patiënten met levodopa-responsieve idiopathische ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties die niet reageerden op of intolerant waren voor andere COMT-remmers. Periodieke controle van leverenzymen kan het voorkomen van fulminante hepatitis niet betrouwbaar voorspellen. Men gelooft echter algemeen dat een vroege detectie van door medicatie veroorzaakte leverbeschadiging samen met het onmiddellijk stoppen van de verdachte medicatie de kans op herstel vergroot. Leverbeschadiging kwam het meest voor tussen 1 maand en 6 maanden na de start van de behandeling met Tasmar. Daarnaast is hepatitis, optredend na ongeveer 18 maanden behandeling, zelden gerapporteerd. Het dient ook opgemerkt te worden dat vrouwelijke patiënten een hoger risico kunnen hebben op leverbeschadiging (zie 4.8).

Voor het starten van de behandeling: als de leverfunctietesten abnormaal zijn of als er tekenen zijn van verminderde leverfunctie, dient Tasmar niet te worden voorgeschreven. Als Tasmar voorgeschreven gaat worden, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de tekenen en de symptomen die kunnen wijzen op leverbeschadiging, en de dokter onmiddellijk te informeren.

Tijdens de behandeling: De leverfunctie dient elke 2 weken gecontroleerd te worden gedurende het eerste jaar van de behandeling, elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden en daarna elke 8 weken. Als de dosis wordt verhoogd tot 3 maal daags 200 mg, dient de leverenzym-monitoring plaats te vinden voorafgaande aan de verhoging van de dosis en vervolgens opnieuw geïnitieerd te worden volgens bovenstaande sequentie van frequenties. De behandeling dient onmiddellijk gestaakt te worden als de ALT en/of de AST 1 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) overstijgt of als er zich symptomen of tekenen van leverfalen ontwikkelen (aanhoudende misselijkheid, vermoeidheid, lethargie, anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus en pijn in het rechter bovenkwadrant).

Als de behandeling is gestaakt: Patiënten die blijken van acute leverbeschadiging tijdens Tasmar gebruik en waarbij het geneesmiddel wordt gestopt, hebben mogelijk een verhoogd risico op leverbeschadiging als Tasmar opnieuw gegeven wordt. Hierdoor dienen dergelijke patiënten gewoonlijk niet in aanmerking te komen voor herbehandeling.

Maligne Neurolepticasyndroom (NMS) :

Bij Parkinson-patiënten lijkt NMS voor te komen wanneer dopaminerge- verhogende geneesmiddelen worden onderbroken of gestopt. Indien symptomen voorkomen na het stoppen van Tasmar, dienen artsen daarom te overwegen de levodopadosis van de patiënt te verhogen (zie 4.2).

Geïsoleerde gevallen, overeenkomend met NMS, zijn in verband gebracht met de behandeling met Tasmar. Symptomen beginnen gewoonlijk tijdens de Tasmarbehandeling of kort na het stoppen van Tasmar. NMS wordt gekenmerkt door motorische symptomen (stijfheid, myoclonus en tremor), mentale statusveranderingen (agitatie, verwardheid, stupor en coma) verhoogde temperatuur, ontregeling van het autonome zenuwstelsel (labiele bloeddruk, tachycardie) en verhoogde serum creatine fosfokinase (CPK) hetgeen het gevolg zou kunnen zijn van myolyse. Een diagnose van NMS dient overwogen te worden zelfs als niet alle van bovengenoemde bevindingen aanwezig zijn. Bij een dergelijke diagnose dient Tasmar onmiddellijk te worden gestaakt en de patiënt nauwgezet te worden gevolgd.

Voorafgaande aan de behandeling: Ter verkleining van het risico van NMS, dient aan patiënten met ernstige dyskinesie of een voorgeschiedenis van NMS waaronder rhabdomyolyse of hyperthermie geen Tasmar voorgeschreven te worden (zie 4.3). Patiënten die een veelvoud aan geneesmiddelen ontvangen die verschillende neuronale systemen beïnvloeden in de hersenen (b.v. antidepressiva, neuroleptica, anticholinergica) zouden een hoger risico kunnen lopen om NMS te ontwikkelen.

Dyskinesie, misselijkheid en andere met levodopa samenhangende bijwerkingen: Er kan een toename optreden van met levodopa samenhangende bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen dikwijls afgezwakt worden door het verlagen van de levodopa-dosis (zie 4.2).

Diarree: In klinische studies ontwikkelde zich bij 16% en 18% van de patiënten, die respectievelijk driemaal daags 100 mg en 200 mg Tasmar kregen, diarree, vergeleken bij 8% van de patiënten die een placebo kregen. De met Tasmar samenhangende diarree begon meestal 2 tot 4 maanden na het begin van de therapie. Diarree leidde bij 5% en 6% van de patiënten, die respectievelijk 100 en 200 mg Tasmar kregen toegediend, tot stoppen van de therapie, vergeleken met 1% van de placebo-patiënten.

Interactie met benserazide: Tengevolge van de interactie tussen een hoge dosis benserazide en tolcapon (resultierend in verhoogde spiegels van benserazide), dient de voorschrijver, totdat meer ervaring is verkregen, te letten op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie 4.5).

MAO--remmers: Tasmar dient niet te worden toegediend in combinatie met niet-selectieve monoamino-oxydase (MAO)-remmers (b.v. fenelzine en tranylcypromine). De combinatie van MAO-A- en MAO-B remmers komt overeen met niet-selectieve MAO-remming en daarom dienen ze niet tezamen te worden gegeven met Tasmar en levodopapreparaten (zie ook 4.5). Selectieve MAO-B-remmers dienen niet in hogere dan de aanbevolen doses te worden gebruikt (b.v. selegiline 10 mg/dag), wanneer ze gelijktijdig met Tasmar worden toegediend

Warfarine: Aangezien de klinische informatie beperkt is wat betreft de combinatie van warfarine en tolcapon, dienen de coagulatieparameters te worden gecontroleerd wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend.

Lactose-intolerantie: Een tablet bevat 7,5 mg lactose; deze hoeveelheid is waarschijnlijk niet voldoende om symptomen van lactose-intolerantie te veroorzaken. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de Lapp lactase deficiëntie of het glucose-galactose malabsorptiesyndroom dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Speciale bevolkingsgroepen: Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. Er zijn geen gegevens over de verdraagbaarheid van tolcapon bij deze bevolkingsgroep beschikbaar (zie 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. De meest

voorkomende hiervan zijn: verhoogde dyskinesie, misselijkheid, braken, buikpijn, syncope, orthostatische klachten, obstipatie, slaapstoornissen, slapeloosheid, hallucinatie.

Levodopa werd geassocieerd met slaperigheid en episodes van plotselinge slaap. Plotselinge slaap gedurende dagelijkse bezigheden, in bepaalde gevallen zonder besef ervan of zonder voorafgaande tekenen, werd zeer zelden gerapporteerd. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd en aangeraden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het gebruik van machines gedurende de levodopa behandeling. Patiënten die slaperigheid en/of een episode van plotselinge slaap hebben ondervonden dienen niet te rijden en geen machines te gebruiken. Verder kan een vermindering van de levodopadosering of het staken van de behandeling worden overwogen.

Eiwitbinding: Ofschoon tolcapon in sterke mate aan eiwitten bindt, is bij *in vitro* onderzoeken gebleken dat het bij therapeutische concentraties warfarine, tolbutamide, digitoxine en fenytoïne niet van hun bindingsplaats verdringt.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door catechol-O-methyltransferase (COMT): Tolcapon zou de farmacokinetiek van geneesmiddelen, die worden gemetaboliseerd door COMT, kunnen beïnvloeden. Er zijn geen effecten waargenomen op de farmacokinetiek van het COMT-substraat carbidopa. Een interactie werd waargenomen met benserazide, wat kan leiden tot verhoogde spiegels van benserazide en de actieve metaboliet daarvan. De grootte van het effect was afhankelijk van de dosis benserazide. De plasmaconcentraties van benserazide, die werden waargenomen na co-medicatie van tolcapon en benserazide-25 mg/levodopa, bevonden zich nog binnen de waarden, die worden waargenomen bij levodopa/benserazide alleen. Anderzijds, na co-medicatie van tolcapon en benserazide-50 mg/ levodopa, konden de plasmaspiegels van benserazide toenemen tot boven de spiegels, die gewoonlijk worden waargenomen bij levodopa/benserazide alleen. Het effect van tolcapon op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door COMT, zoals alfa- methyl dopa, dobutamine, apomorfine, adrenaline en isoprenaline, is niet bepaald. De voorschrijver dient te letten op bijwerkingen, die veroorzaakt worden door veronderstelde verhoogde plasmaspiegels van deze geneesmiddelen wanneer ze gecombineerd worden met Tasmar.

Effect van tolcapon op het metabolisme van andere geneesmiddelen: Omdat tolcapon *in vitro* affiniteit vertoont voor cytochroom *CYP2C9*, zou het kunnen interfereren met geneesmiddelen, waarvan de klaring afhankelijk is van deze metabole route zoals tolbutamide en warfarine. In een interactiestudie veranderde tolcapon de farmacokinetiek van tolbutamide niet. Daarom lijkt een klinisch relevante interactie met betrekking tot cytochroom *CYP2C9* onwaarschijnlijk.

Omdat de klinische ervaring ten aanzien van de combinatie van warfarine en tolcapon beperkt is, dienen de stollingsparameters gecontroleerd te worden in geval van co-medicatie van deze middelen.

Tolcapon veranderde de farmacokinetiek van desipramine niet, hoewel glucuronidatie voor beide middelen de voornaamste metabole route is.

Geneesmiddelen die catecholaminen verhogen: Omdat tolcapon interfereert met het metabolisme van catecholaminen, is theoretisch interactie mogelijk met andere geneesmiddelen die een effect hebben op catecholaminespiegels.

Tolcapon had geen invloed op het effect van efedrine (een indirect sympathicomimeticum) met betrekking tot hemodynamische parameters of plasma-catecholaminespiegels, noch in rust, noch gedurende inspanning. Omdat tolcapon de verdraagbaarheid van efedrine niet veranderde, kunnen deze middelen samen worden toegediend.

Wanneer Tasmar werd toegediend in combinatie met levodopa/carbidopa en desipramine, trad er geen significante verandering op in de bloeddruk, de hartfrequentie en de plasmaconcentraties van desipramine. In het algemeen nam de frequentie van bijwerkingen iets toe. Deze bijwerkingen waren voorspelbaar op grond van de bekende bijwerkingen van elk van deze drie middelen afzonderlijk. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer krachtige noradrenaline-heropname-remmers, zoals

desipramine, maprotiline of venlafaxine, worden toegediend aan patiënten met de ziekte van Parkinson die reeds behandeld worden met Tasmar en levodopa-preparaten.

In klinische studies rapporteerden patiënten, die een combinatie van Tasmar en een levodopa-preparaat kregen toegediend, dezelfde bijwerkingen, onafhankelijk van het feit of ze al dan niet tegelijkertijd selegiline (een MAO-B-remmer) kregen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: Bij ratten en konijnen werd embryo-/foetotoxiciteit waargenomen na tolcapontoediening (zie 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van tolcapon bij zwangere vrouwen. Daarom dient Tasmar tijdens de zwangerschap uitsluitend gebruikt te worden als de potentiële voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding: In dierstudies bleek dat tolcapon werd uitgescheiden in de moedermelk.

Het is niet bekend of tolcapon veilig is voor zuigelingen; vrouwen dienen daarom geen borstvoeding te geven als ze behandeld worden met Tasmar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Tasmar op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het is uit het klinisch onderzoek niet gebleken dat Tasmar een negatieve invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. De patiënten dienen er echter op geattendeerd te worden dat de symptomen van hun ziekte van Parkinson de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken nadelig kan beïnvloeden.

Het is bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. Patiënten die worden behandeld met levodopa en die slaperigheid en/of episodes van plotselinge slaap vertonen, dienen geïnformeerd te worden niet te rijden of geen activiteiten uit te voeren waarbij een verminderde waakzaamheid henzelf of anderen in gevaar kan brengen voor ernstige letsels of dood (bv. gebruik van machines) tot dergelijke terugkerende episodes alsook de slaperigheid verdwenen zijn (zie ook 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende waargenomen bijwerkingen in samenhang met het gebruik van Tasmar en meer voorkomend dan bij het gebruik van placebo worden weergegeven in onderstaande tabel. Het is echter bekend dat Tasmar, als een COMT-remmer, de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediend levodopa verhoogt. De hierop volgende verhoging in dopaminerge stimulatie kan leiden tot dopaminerge bijwerkingen waargenomen na behandeling met COMT-remmers. De meest voorkomende hiervan zijn: verhoogde dyskinesie, misselijkheid, braken, buikpijn, syncope, orthostatische klachten, obstipatie, slaapstoornissen, slapeloosheid, hallucinatie.

Diarree was de enige bijwerking die in het algemeen leidde tot het staken van de behandeling met Tasmar in klinisch onderzoek. (zie 4.4).

Bij 1% van de patiënten, die driemaal daags 100 mg Tasmar kregen en bij 3% van de patiënten, die driemaal daags 200 mg kregen, traden verhogingen op van alanine- aminotransferase (ALT) tot meer dan driemaal zo hoog als de bovenste grens van de normaalwaarde (ULN). Verhogingen werden ongeveer twee maal zo vaak gezien bij vrouwen. Deze verhogingen verschenen gewoonlijk binnen 6 tot 12 weken na het begin van de behandeling en gingen niet gepaard met enig klinisch teken of symptoom. In ongeveer de helft van het aantal gevallen keerden de transaminasespiegels spontaan

terug tot de beginwaarden terwijl de patiënten de Tasmar-therapie voortzetten. Bij de overigen keerden de transaminasespiegels terug naar de waarden van voor de behandeling wanneer de therapie werd gestaakt.

Zeldzame gevallen van ernstige hepatocellulaire beschadiging leidend tot de dood zijn gerapporteerd tijdens het in de handel zijn (zie 4.4).

Er zijn enkele geïsoleerde gevallen gerapporteerd van patiënten met symptomen, die deden denken aan het maligne neurolepticasyndroom (zie 4.4) volgend op het verminderen of staken van de behandeling met Tasmar en volgend op de introductie van Tasmar als dit gepaard ging met een aanzienlijke reductie van andere tegelijkertijd toegediende dopaminerge medicaties. Bovendien, is rhabdomyolyse ten gevolge van NMS of ernstige dyskinesie waargenomen.

Verkleuring van de urine: Tolcapon en de metabolieten zijn geel en kunnen bij de patiënten een onschuldige versterking van de kleur van de urine veroorzaken.

De ervaring met Tasmar, verkregen in parallel, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde studies met patiënten met de ziekte van Parkinson, wordt getoond in de volgende tabel met bijwerkingen, die op een mogelijke relatie met Tasmar wijzen.

Samenvatting van de bijwerkingen, die mogelijk gerelateerd zijn aan Tasmar met bruto incidentie cijfers voor de fase-III placebo-gecontroleerde studies.

Systeemorgaanklasse	Incidentie*	Bijwerkingen	Placebo N=298 (%)	100 mg t.i.d. tolcapone N=296 (%)	200 mg t.i.d. tolcapone N=298 (%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid	17,8	30,4	34,9
		Anorexia	12,8	18,9	22,8
		Diarree	7,7	15,5	18,1
	Vaak	Braken	3,7	8,4	9,7
		Constipatie	5,0	6,4	8,4
		Xerostomie	2,3	4,7	6,4
		Buikpijn	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsie	1,7	4,1	3,0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn op de borst	1,3	3,4	1,0
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen	3,4	4,7	7,4
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dyskinesie	19,8	41,9	51,3
		Dystonie	17,1	18,6	22,1
		Hoofdpijn	7,4	9,8	11,4
		Duizeligheid	9,7	13,2	6,4
	Vaak	Hypokinesie	0,7	0,7	2,7
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slaapstoornissen	18,1	23,6	24,8
		Excessief dromen	17,1	21,3	16,4
		Somnolentie	13,4	17,9	14,4
		Verwardheid	8,7	10,5	10,4
		Hallucinatie	5,4	8,4	10,4
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineverkleuring	0,7	2,4	7,4

Systeemorgaanklasse	Incidentie*	Bijwerkingen	Placebo N=298 (%)	100 mg t.i.d. tolcapone N=296 (%)	200 mg t.i.d. tolcapone N=298 (%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Influenza	1,7	3,0	4,0
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Toegenomen transpiratie	2,3	4,4	7,4
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Orthostatische klachten	13,8	16,6	16,8
	Vaak	Syncope	2,7	4,1	5,0

* zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100 <1/10); soms (>1/1.000 <1/100); zelden (>1/10.000 <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000)

4.9 Overdosering

Geïsoleerde gevallen van ofwel accidentele ofwel opzettelijke overdosering met tolcapon tabletten zijn gemeld. De klinische omstandigheden van deze gevallen waren echter zo divers dat uit deze gevallen geen algemene conclusies kunnen worden getrokken.

De hoogst toegediende dosis tolcapon aan mensen was driemaal daags 800 mg, met en zonder co-medicatie van levodopa, in een 1 week durende studie bij oudere gezonde vrijwilligers. De piek-plasmaconcentratie van tolcapon was bij deze dosis gemiddeld 30 µg/ml (ter vergelijking: bij doses van 100 mg en 200 mg tolcapon zijn deze waarden respectievelijk 3 µg/ml en 6 µg/ml). Misselijkheid, braken en duizeligheid werden waargenomen, vooral in combinatie met levodopa.

Behandeling van overdosis: Opname in het ziekenhuis wordt geadviseerd. Algemeen ondersteunende zorg is aangewezen. Op grond van de fysisch-chemische eigenschappen van de stof, lijkt hemodialyse van weinig nut te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Tolcapon is een oraal actieve, selectieve en reversibele catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmer. Toegediend in combinatie met levodopa en een aromatische aminozuurdecarboxylase-remmer (AADC-I) leidt het tot een meer stabiele plasmaspiegel van levodopa doordat tolcapon de omzetting van levodopa tot 3-methoxy-4-hydroxy-L-fenylalanine (3-OMD) vermindert.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson zijn hoge plasmaspiegels van 3-OMD wel in verband gebracht met een slechte respons op levodopa. Tolcapon vermindert in hoge mate de vorming van 3-OMD.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische categorie: Anti-Parkinson geneesmiddel, ATC-code: NO4BX01

Klinische farmacologie

Onderzoek bij gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat tolcapon na orale toediening de activiteit van het humaan erythrocyten-COMT reversibel remt. De remming is nauw gerelateerd aan de plasmaspiegel van tolcapon. Bij 200 mg tolcapon is de maximale remming van de erythrocyten-COMT-activiteit gemiddeld groter dan 80%. Bij driemaal daagse toediening van 200 mg Tasmar is deze remming bij dalspiegels 30% tot 45% en er ontstaat geen gewenning.

Na het staken van de toediening van tolcapon werd een voorbijgaande stijging van de erythrocyten-COMT-activiteit tot boven de waarden van voor de behandeling waargenomen. Onderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson heeft echter aangetoond dat er na het staken van de behandeling geen significante verandering optrad in de farmacokinetiek van levodopa of in de respons van de patiënt op levodopa vergeleken met de waarden van voor de behandeling.

Als Tasmar samen met levodopa wordt toegediend verhoogt het de biologische beschikbaarheid (AUC) van levodopa bij benadering tweevoudig. Dit is te danken aan een vermindering van de klaring van L-dopa hetgeen resulteert in een verlenging van de terminale eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) van levodopa. In het algemeen was er geen invloed op de gemiddelde piekplasma-spiegel (C_{max}) van levodopa en het tijdstip waarop deze werd bereikt (t_{max}). Het effect treedt op na de eerste gift. Onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met de ziekte van Parkinson hebben bevestigd dat het maximale effect optreedt bij een dosering van 100 tot 200 mg tolcapon. De plasmaspiegels van 3-OMD werden aanzienlijk en dosisafhankelijk verlaagd door tolcapon als het samen met een levodopa/AADC-I (aromatische aminozuurdecarboxylase-remmer) (benserazide of carbidopa) werd gegeven.

Het effect van tolcapon op de farmacokinetiek van levodopa is bij alle farmaceutische vormen van levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa hetzelfde: het is onafhankelijk van de levodopa-dosis, de verhouding levodopa/AADC-I (benserazide of carbidopa) en het gebruik van vormen met vertraagde afgifte.

Klinisch onderzoek

Dubbelblinde placebo-gecontroleerde klinische studies hebben een significante vermindering van ongeveer 20% tot 30% in de "OFF"-tijd aangetoond en een vergelijkbare toename in de "ON"-tijd, vergezeld van een afname van de ernst van de symptomen bij fluctuerende patiënten die Tasmar kregen. De globale beoordeling van de effectiviteit door de onderzoekers wees eveneens op een significante verbetering.

Een dubbelblind onderzoek vergeleek Tasmar met entacapon bij patiënten met de ziekte van Parkinson die op zijn minst 3 uur OFF tijd per dag hadden terwijl ze geoptimaliseerde levodopa-therapie ontvingen. De primaire uitkomst was het deel van de patiënten met een toename van 1 of meer uren ON tijd (zie tabel 1)

Tab. 1 Primaire en Secundaire Uitkomsten van dubbelblind onderzoek

	Entacapon N=75	Tolcapon N=75	p waarde	95% BI
Primaire Uitkomst				
Aantal (percentage) met ≥ 1 uur toename ON tijd respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
Secundaire Uitkomst				
Aantal (percentage) met lichte tot aanzienlijke verbetering	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1

Aantal (percentage) verbeterd ten aanzien van de primaire en secundaire uitkomst	13 (17 %)	24 (32 %)	NVT	NVT

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetiek van tolcapon is binnen het therapeutisch bereik lineair en onafhankelijk van de co-medicatie met een levodopa/decarboxylase-remmer (benserazide of carbidopa).

Absorptie: tolcapon wordt snel geabsorbeerd met een t_{max} van ongeveer 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid na een orale dosis is ongeveer 65%. Bij een driemaal daagse dosering van 100 mg of 200 mg van tolcapon treedt geen cumulatie op. Bij deze doses is de C_{max} respectievelijk ongeveer

3 µg/ml en 6 µg/ml. Voedsel vertraagt en vermindert de absorptie van tolcapon, maar de relatieve biologische beschikbaarheid van een dosis tolcapon, die samen met een maaltijd wordt genomen, blijft nog steeds 80% tot 90%.

Distributie: het verdelingsvolume van tolcapon is klein ($V_{ss} = 9$ l). Tengevolge van de hoge eiwitbinding (>99,9%) verdeelt tolcapon zich niet op grote schaal over het weefsel. *In-vitro* onderzoek heeft aangetoond dat tolcapon zich voornamelijk aan serumalbumine bindt.

Metabolisme/eliminatie: Alvorens te worden uitgescheiden wordt tolcapon bijna volledig gemetaboliseerd en slechts een kleine hoeveelheid (0,5% van de toegediende dosis) wordt onveranderd in de urine teruggevonden. Conjugatie tot niet werkzaam glucuronide is het voornaamste metabole proces van tolcapon. Daarnaast wordt tolcapon door COMT gemetyleerd tot 3-O-methyltolcapon en door cytochroom P450 3A4 en P450 2A6 afgebroken tot een primaire alcohol (hydroxylering van de methylgroep), die vervolgens wordt geoxydeerd tot de carboxylzuur. Vermoedelijk treedt er in geringe mate reductie op tot een amine en de daarop volgende N-acetylering. Na orale toediening worden tolcapon en de metabolieten voor 60% in de urine en voor 40% in de faeces uitgescheiden.

Tolcapon heeft een lage extractieratio (E.R. = 0,15) en wordt matig systemisch geklaard (ongeveer 7l/h). De $t_{1/2\beta}$ van tolcapon is ongeveer 2 uur.

Leverinsufficiëntie: Vanwege het risico op leverbeschadiging, als gezien tijdens post-marketing gebruik, is Tasmar gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte of verhoogde leverenzymen. Een onderzoek bij patiënten met leverinsufficiëntie heeft aangetoond dat een matig, niet-cirrotisch leverlijden geen invloed had op de farmacokinetiek van tolcapon. Hoewel, bij patiënten met een matige levercirrose was de klaring van het ongebonden tolcapon echter met bijna 50% verlaagd. Hierdoor kan de gemiddelde concentratie van het ongebonden tolcapon tweemaal zo hoog worden.

Nierinsufficiëntie: De farmacokinetiek van tolcapon is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Echter, de relatie tussen de nierfunctie en de farmacokinetiek is onderzocht door in klinisch onderzoek gebruik te maken van de farmacokinetiek in de onderzoeksgroep. De gegevens van meer dan 400 patiënten hebben bevestigd dat over een breed gebied van waarden van de creatinineklaring (30 – 130 ml/min) niet worden beïnvloed door de nierfunctie. Dit kon worden verklaard door het feit dat slechts een verwaarloosbare hoeveelheid van tolcapon wordt uitgescheiden in de urine en dat de voornaamste metaboliet, tolcaponglucuronide, wordt uitgescheiden in de urine en de gal (faeces).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data, gebaseerd op conventionele studies met betrekking tot safety, farmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxiciteit ten aanzien van de voortplanting, lieten geen speciale risico's zien bij de mens.

Carcinogenese, mutagenese: Bij 3% en 5% van de ratten in de groepen met respectievelijk de middelhoge en hoge dosis in het 24-maanden carcinogeniteitsonderzoek werden renale epitheliale tumoren (adenomen of carcinomen) aangetoond. Er werd echter geen aanwijzing voor renale toxiciteit waargenomen in de lage dosisgroep. Een toegenomen incidentie van adenocarcinomen van de uterus werd gezien in de groep met de hoge dosis in het carcinogeniteitsonderzoek bij de rat. Er waren geen soortgelijke renale bevindingen in het carcinogeniteitsonderzoek bij de muis, of bij honden.

Mutagenese: Aangetoond werd dat tolcapon niet genotoxisch is in een volledige serie mutageniteitsonderzoeken.

Reproductietoxiciteit: Wanneer tolcapon alleen werd toegediend, werden geen teratogene noch andere relevante effecten op de vruchtbaarheid aangetoond

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

calciumwaterstoffosfaat (watervrij)
microkristallijne cellulose
polyvidon K30
natriumzetmeelglycollaat
lactosemonohydraat
talk
magnesiumstearaat.

Filmomhulsel:

methyhydroxypropylcellulose
talk
geel ijzeroxide (E 172)
ethylcellulose
titaniumdioxide (E 171)
triacetine
natriumlaurylsulfaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TASMAR is beschikbaar in PVC/PE/PVDC doordrukstrips (verpakkingsgrootte 30 en 60 filmomhulde tabletten) en in glazen flessen (verpakkingsgrootte 30, 60 en 100 filmomhulde tabletten). Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking en verwijdering

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

27 augustus 1997 / 31 augustus 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST