

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tasmar 100 mg tabletter, filmdrasjerte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg tolkapon.  
For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tasmar 100 mg er en svakt lysegul, heksagonal, bikonveks filmdrasjert tablett. "TASMAR" og "100" er preget på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

Da Tasmar kun skal brukes i kombinasjon med levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa, gjelder preparatomtalene for disse levodopa-preparatene også ved samtidig bruk med Tasmar.

### 4.1 Indikasjoner

I kombinasjon med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa hos pasienter med levodopa-responsiv idiopatisk Parkinsons sykdom og motoriske fluktasjoner, og som ikke har respondert på eller er intolerante overfor andre COMT-hemmere (se 5.1). På grunn av risiko for potensiell fatal, akutt leverskade, skal Tasmar ikke vurderes til bruk ved førstelinjebehandling med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se 4.4 og 4.8). Dersom en betydelig klinisk nytteverdi ikke observeres innen 3 uker etter behandlingsstart, skal behandlingen med Tasmar avsluttes.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Tasmar skal foreskrives og følges opp av leger med erfaring i behandling av avansert Parkinsons sykdom.

#### *Dosering*

Anbefalt dosering av Tasmar er 100 mg tre ganger daglig, som tilleggshandling til levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Kun i spesielle tilfeller, når forventet klinisk nytteverdi rettferdiggjør økt risiko for leverreaksjoner, kan dosen økes til 200 mg tre ganger daglig (se 4.4 og 4.8). Dersom en betydelig klinisk nytteverdi ikke observeres innen 3 uker etter behandlingsstart (uansett dose), skal behandlingen med Tasmar seponeres. Den maksimale terapeutiske dosen på 200 mg tre ganger daglig skal ikke overskrides, da det ikke er dokumentert tilleggseffekt ved høyere dosering.

Leverfunksjonen skal kartlegges før behandlingsstart med Tasmar, og deretter kontrolleres hver 2. uke i løpet av det første behandlingsåret, hver 4. uke i de etterfølgende 6 måneder og senere hver 8. uke. Dersom dosen økes til 200 mg tre ganger daglig, skal det før doseøkning foretas en leverenzymkontroll, deretter kontrolleres leverfunksjonen med samme frekvens som beskrevet ovenfor (se 4.4 og 4.8).

Behandling med Tasmar skal også seponeres hvis ALAT (alaninaminotransferase) og/eller ASAT (aspartataminotransferase) overskrider øvre grense for referanseverdi, eller ved symptomer eller andre tegn på affisert leverfunksjon (se 4.4).

#### **Justering av levodopa ved behandling med Tasmar:**

Siden Tasmar reduserer nedbrytningen av levodopa i kroppen, kan bivirkninger som følge av økte

konsentrasjoner av levodopa forekomme ved behandlingsstart med Tasmar. I kliniske studier hadde mer enn 70 % av pasientene behov for nedsatt daglig levodopadose dersom deres daglige dose levodopa var > 600 mg eller dersom pasientene hadde dyskinesi av moderat til alvorlig grad før behandlingsstart.

Den gjennomsnittlige reduksjonen av daglig levodopadose var ca. 30 % for de pasientene som hadde behov for en dosereduksjon. Ved behandlingsstart med Tasmar skal alle pasienter informeres om symptomer på for mye levodopa og om hva som bør gjøres hvis det skjer.

#### **Justeringer av levodopa når Tasmar seponeres:**

Følgende anbefalinger er basert på farmakologiske vurderinger og er ikke undersøkt i kliniske studier. Levodopadosen bør ikke reduseres når behandling med Tasmar seponeres på grunn av bivirkninger som skyldes for mye levodopa. Når Tasmar behandlingen seponeres av andre årsaker, kan dosen levodopa måtte økes til nivå lik med eller høyere enn ved behandlingsstart med Tasmar, spesielt hvis pasienten reduserte levodopa doseringen betraktelig når behandling med Tasmar startet. Pasientene bør informeres om symptomer på for lite levodopa, og hva som skal gjøres dersom det skjer. Behov for dosejusteringer er mest sannsynlig 1-2 dager etter avsluttet behandling med Tasmar.

*Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se 5.2):* Ingen dosejustering av Tasmar er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 ml/min eller høyere).

*Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se 4.3):* Tasmar er kontraindisert hos pasienter med leversykdom eller økning av leverenzzymer.

*Eldre pasienter:* Ingen dosejustering av Tasmar er nødvendig hos eldre pasienter.

*Barn:* Tasmar skal ikke brukes av barn, fordi dokumentasjon ikke foreligger. Det finnes ingen identifisert potensiell bruk av tolkapon hos barn.

#### *Administrasjonsmåte*

Tasmar administreres oralt tre ganger daglig. Første daglige dose tas sammen med første daglige dose av levodopa-preparatet, og de øvrige doser tas ca. 6 og 12 timer senere.

Tasmar kan tas til eller utenom måltid (se 5.2).

Tasmar tablettene er filmdrasjerte og bør svelges hele fordi tolkapon har en bitter smak.

Tasmar kan kombineres med alle legemiddelformer av levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa (se også 4.5).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Tasmar er kontraindisert for pasienter med:

- Påvist leversykdom eller forhøyede leverenzzymer.
- Alvorlige dyskinesier.
- Tidligere påvist malingt neuroleptikasyndrom ("Neuroleptic Malignant Syndrome Symptom Complex" - NMS) og/eller non-traumatisk rhabdomyolyse eller hypertermi.
- Hypersensitivitet overfor tolkapon eller noen av hjelpestoffene.
- Feokromocytom.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

**For å sikre en tilstrekkelig vurdering av risiko og nytte skal behandling med Tasmar kun initieres av leger med erfaring i behandling av avansert Parkinsons sykdom. Tasmar skal ikke forskrives før pasienten er informert og det er foretatt en grundig diskusjon vedrørende risiko.**

**Behandling med Tasmar skal seponeres dersom vesentlig klinisk nytteverdi ikke oppnås innen 3 uker etter behandlingsstart, uansett dose.**

### **Lever-skade:**

På grunn av risiko for sjelden, men potensiell fatal akutt leverskade, er Tasmar kun indisert til pasienter med levodopa-responsiv idiopatisk Parkinsons sykdom og motoriske fluktasjoner som ikke har respondert på eller er intolerante overfor andre COMT-hemmere. Rutinemessig kontroll av leverenzymmer kan ikke pålitelig nok forutsi forekomst av fulminant hepatitt. Det er likevel sannsynlig at tidlig påvisning av legemiddel-indusert leverskade kombinert med rask seponering av mistenkt legemiddel øker sannsynligheten for å bli frisk. Leverskade forekommer oftest mellom 1 og 6 måneder etter behandlingsstart. I tillegg er sent oppstått hepatitt etter ca 18 måneders behandling rapportert i sjeldne tilfeller.

Det bør også bemerkes at kvinner kan ha en høyere risiko for leverskade (se 4.8).

**Før behandlingsstart:** Hvis leverfunksjonstester er abnormale eller ved tegn på svekket leverfunksjon, skal ikke Tasmar forskrives. Hvis Tasmar kan forskrives, skal pasienten informeres om tegn og symptomer på affisert leverfunksjon, og skal instrueres til å kontakte lege umiddelbart.

**Under behandling:** Leverfunksjonen skal kontrolleres hver 2. uke i løpet av det første behandlingsåret, hver 4. uke i de etterfølgende 6 månedene og deretter hver 8. uke.

Dersom dosen økes til 200 mg tre ganger daglig, skal det før doseøkningen foretas en leverenzymkontroll, deretter kontrolleres leverfunksjonen med en frekvens som beskrevet ovenfor. Behandlingen skal øyeblikkelig seponeres hvis ALAT og/eller ASAT overskrider øvre grense for referanseverdi, eller ved andre tegn til affisert leverfunksjon (vedvarende kvalme, tretthet, letargi, anoreksi, gulsott, mørk urin, kløe og ømhet i øvre høyre kvadrant).

**Hvis behandlingen skal seponeres:** Pasienter med påvist akutt leverskade som seponerer behandlingen med Tasmar, kan ha økt risiko for leverskade dersom behandlingen startes igjen. Slike pasienter bør derfor ikke settes på ny behandling.

### **Malingt neuroleptikasyndrom (NMS):**

Hos Parkinsons pasienter kan NMS utvikles ved seponering av dopaminerge medikamenter. Hvis symptomer oppstår etter seponering av Tasmar, må behandlende lege vurdere å øke pasientens levodopadose (se 4.2).

Isolerte tilfeller av NMS har blitt assosiert med Tasmar behandling. Symptomer har vanligvis oppstått i løpet av Tasmar behandling eller kort tid etter avsluttet behandling. NMS karakteriseres ved motoriske symptomer (rigiditet, myoklonus og tremor), endret bevissthet (agitasjon, forvirring, stupor og koma), økt temperatur, autonom dysfunksjon (labilt blodtrykk, tachykardi) og forhøyet serumkreatinin fosfokinase (CPK), muligens som en konsekvens av myolyse. En NMS diagnose bør vurderes selv om ikke alle symptomene som nevnt ovenfor finnes. Ved en slik diagnose skal behandling med Tasmar øyeblikkelig seponeres, og pasienten må få tett oppfølging.

**Før behandlingsstart:** For å redusere risiko for NMS bør pasienter med alvorlig dyskinesi eller pasienter som tidligere har hatt NMS, inkludert rhabdomyolyse og hypertermi, ikke foreskrives Tasmar (se 4.3). Pasienter som behandles med flere legemidler som påvirker forskjellige funksjoner i CNS (f.eks. antidepressiva, neuroleptika, antikolinergika), er mer utsatt for å utvikle NMS.

*Dyskinesi, kvalme og andre levodopa-assosierte bivirkninger:* Pasienter kan oppleve en økning i levodopa-assosierte bivirkninger. Disse bivirkninger kan ofte reduseres ved å senke dosen av levodopa (se 4.2).

*Diaré:* I kliniske studier ble diaré utviklet hos 16 % og 18 % av pasientene som ble behandlet med Tasmar, henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig, sammenlignet med 8 %

av pasientene som fikk placebo. Diaré forekommer vanligvis 2 til 4 måneder etter behandlingsstart. Diaré førte til seponering hos 5 % og 6 % av pasientene behandlet med henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig, sammenlignet med 1 % av pasientene som fikk placebo.

*Interaksjon med benserazid:* På grunn av interaksjon mellom høye doser benserazid og tolkapon (som resulterer i forhøyede nivåer av benserazid), bør foreskrivende lege være observant overfor doserelaterte bivirkninger, inntil mer erfaring foreligger (se 4.5).

*MAO-hemmere:* Tasmar skal ikke gis i kombinasjon med ikke-selektive monoaminoksidase (MAO) hemmere (f.eks. phenelzin og tranylcypromin). Samtidig administrasjon av MAO-A og MAO-B hemmere er ekvivalent med ikke-selektiv MAO-hemming. Kombinasjon MAO-A og MAO-B hemmer skal derfor ikke gis samtidig med Tasmar og levodopa-preparater (se også 4.5). Selektive MAO-B hemmere må ikke brukes i høyere doser enn anbefalt (f.eks. selegilin 10 mg/dag) ved samtidig inntak av Tasmar.

*Warfarin:* På grunn av begrenset klinisk erfaring med kombinasjonen warfarin og tolkapon, bør koagulasjonsparametre monitoreres når disse legemidlene gis samtidig.

*Laktoseintoleranse:* Hver tablett inneholder 7,5 mg laktose; denne mengden er trolig ikke stor nok til å indusere symptomer på laktoseintoleranse.

Pasienter med sjelden arvelig galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

*Spesielle pasientgrupper:* Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). Det foreligger ingen informasjon om tålbareheten av tolkapon for denne gruppen pasienter (se 5.2).

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Tasmar, som COMT-hemmer, gir økt biotilgjengelighet av levodopa som administreres samtidig. Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Mest vanlig av disse er økt dyskinesi, kvalme, brekninger, magesmerter, synkope, ortostatisk ubehag, obstipasjon, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner.

Levodopa er assosiert med søvnighet og plutselig innsettende søvnepisoder. Svært sjeldne tilfeller av plutselig innsettende søvn under normale daglige gjøremål, i enkelte tilfeller uten forvarsel eller forutgående tegn på søvnighet, er rapportert. Pasienter må informeres om dette og anbefales å utvise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner under behandling med levodopa. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller plutselig innsettende søvnepisoder må avstå fra bilkjøring og håndtering av maskiner. Dosereduksjon eller seponering av behandlingen kan overveies.

*Proteinbinding:* Selv om tolkapon er sterkt proteinbundet har *in vitro* studier vist at tolkapon ikke fortrenger warfarin, tolbutamid, digitoksin og fenytoin fra de respektive bindingssteder ved terapeutiske konsentrasjoner.

*Katekolaminer og andre legemidler som metaboliseres av katekol-O-metyltransferase (COMT):* Tolkapon kan påvirke farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres via enzymet COMT. Ingen effekt ble observert for farmakokinetikken til COMT-substratet karbidopa. Interaksjon er observert med benserazid, som kan føre til forhøyede verdier av benserazid og dens aktive metabolitt. Omfanget av de forhøyede verdiene er avhengig av benseraziddosen. Plasmakonsentrasjonen av benserazid etter samtidig administrasjon av tolkapon og benserazid 25 mg/levodopa er funnet å være innenfor samme område som når benserazid/levodopa er gitt alene. På den annen side kan samtidig administrering av tolkapon og benserazid 50 mg/levodopa føre til at plasmakonsentrasjonsnivået til benserazid får verdier over de nivåer som vanligvis observeres ved levodopa/ benserazid alene. Effekten av tolkapon på farmakokinetikken til andre legemidler som metaboliseres via COMT, slik som alfa-metyldopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin og isoprenalin, er ikke undersøkt. Forskrivende lege bør observere

om det oppstår bivirkninger pga. en formodet økning i plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene når de administreres samtidig med Tasmal.

*Effekten av tolkapon på metabolismen til andre legemidler:* Da tolkapon har affinitet til cytokrom CYP2C9 *in vitro* er det mulighet for at tolkapon kan interferere med legemidler som metaboliseres via dette systemet, slik som tolbutamid og warfarin. I en interaksjonsstudie påvirket ikke tolkapon farmakokinetikken av tolbutamid. Antagelig er det derfor ikke klinisk relevante interaksjoner som involverer cytokrom CYP2C9.

På grunn av begrenset klinisk erfaring med kombinasjonen warfarin og tolkapon, anbefales en monitorering av koagulasjonsparametre ved samtidig administrasjon av disse legemidlene.

Tolkapon endret ikke farmakokinetikken til desipramin selv om begge legemidlene har glukuronidering som viktigste metabolismevei.

*Legemidler som øker katekolaminer:* Siden tolkapon interfererer med metabolismen til katekolaminer er det en teoretisk mulighet for at det kan oppstå interaksjoner med andre legemidler som påvirker nivåene til katekolaminer.

Tolkapon har ikke innvirkning på effekten av efedrin, et indirekte sympatomimetikum, på hemodynamiske parametre eller katekolaminplasmanivåer, hverken under ro eller under bevegelse. Siden tolkapon ikke endret tolerabiliteten for efedrin, kan disse legemidlene administreres samtidig.

Når tolkapon ble gitt sammen med levodopa/karbidopa og desipramin, ble det ikke observert signifikant endring i blodtrykk, puls eller plasmakonsentrasjonsnivåer av desipramin. Frekvensen av bivirkninger økte svakt. Disse bivirkningene var forutsigbare basert på kunnskapen om bivirkninger for hvert av disse legemidlene. Forsiktighet må derfor utvises når potente noradrenalinreopptakhemmere som desipramin, maprotilin eller venlafaxin blir administrert til pasienter med Parkinsons sykdom som behandles med Tasmal og levodopa-preparater.

I kliniske utprøvinger hvor pasienter mottok Tasmal og levodopa-preparater, ble det rapportert om lik bivirkningsprofil uavhengig av om pasientene samtidig også fikk selegilin (en MAO-B hemmer).

#### **4.6 Graviditet og amming**

**Graviditet:** Embryotokisitet er observert hos rotter og kaniner etter administrasjon av tolkapon (se 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Det finnes ingen erfaring når det gjelder bruk av tolkapon hos gravide kvinner. Tasmal skal derfor kun brukes under graviditet hvis potensiell nytteverdi med behandlingen overgår den potensielle risiko for fosteret.

**Amming:** I dyrestudier utskilles tolkapon i brystmelk.

Sikkerheten ved bruk av tolkapon hos spedbarn er ikke kjent. Kvinner skal derfor ikke amme når de behandles med Tasmal.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner ved bruk av Tasmal.

Det er ikke dokumentert i kliniske studier at Tasmal ugunstig påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid bør pasientene gjøres oppmerksom på at deres evne til å kjøre bil og betjene maskiner kan påvirkes av symptomene fra Parkinsons sykdom.

Tasmal, som COMT-hemmer, gir økt biotilgjengelighet av levodopa som administreres samtidig.

Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Pasienter som behandles med levodopa og som opplever søvnighet og/eller plutselig innsettende søvnepisoder, må advares mot å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjening av maskiner), inntil problemet med slike tilbakevendende episoder og søvnighet er løst (se også pkt. 4.4).

#### 4.8 Bivirkninger

Vanligst observerte bivirkninger forbundet med bruk av Tasmar og som forekommer mer hyppig enn hos placebo-behandlede pasienter, er listet opp i tabellen under. Tasmar, som COMT-hemmer, øker biotilgjengeligheten av levodopa som administreres samtidig. Dette gir økt dopaminerg stimulering som kan føre til dopaminerge bivirkninger observert etter behandling med COMT-hemmere. Mest vanlig av disse er økt dyskinesi, kvalme, brekninger, magesmerter, synkope, ortostatisk ubehag, obstipasjon, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner.

Diaré var den eneste bivirkningen som medførte seponering av Tasmar i kliniske studier (se 4.4).

Økning av mer enn tre ganger øvre grense for referanseverdi (ULN) av alaninaminotransferase (ALAT) oppsto hos 1 % av pasientene som brukte Tasmar 100 mg tre ganger daglig og hos 3 % av pasientene som brukte 200 mg tre ganger daglig. Økningen var ca. dobbelt så hyppig hos kvinner. Økningen oppsto vanligvis 6-12 uker etter behandlingsstart, og førte ikke til kliniske tegn eller symptomer. I omtrent halvparten av tilfellene normaliserte transaminasenivåene seg spontant mens pasientene fortsatte behandlingen med Tasmar. For de andre pasientene returnerte transaminaseverdiene til utgangsverdiene etter seponering.

Sjeldne tilfeller av alvorlige cellulære leverskader med fatal utgang er rapportert ved bruk etter markedsføring (se 4.4).

Isolerte tilfeller av mulig malignt neuroleptikasyndrom (se 4.4) er rapportert etter reduksjon eller seponering av Tasmar, og ved oppstart med Tasmar når dette resulterte i en signifikant reduksjon av andre dopaminerge legemidler administrert samtidig. I tillegg er rhabdomyolyse, sekundært til NMS eller alvorlig dyskinesi, observert.

*Misfarging av urin:* Tolcapon og metabolittene er gulffarvet og kan føre til en ufarlig farging av pasientens urin.

Erfaringer fra parallelle placebokontrollerte randomiserte studier hvor pasienter med Parkinsons sykdom er behandlet med Tasmar, vises i følgende tabell hvor bivirkninger med en mulig årsaks-sammenheng med Tasmar er angitt.

Oversikt over potensielle relaterte bivirkninger, med rapporterte insidenstall fra fase III placebo-kontrollerte studier:

System organklasse	Frekvens*	Bivirkninger	Placebo N=298 (%)	100 mg 3 ganger daglig Tolcapon N=296 (%)	200 mg 3 ganger daglig Tolcapon N=298 (%)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	17,8	30,4	34,9
		Anoreksi	12,8	18,9	22,8
		Diaré	7,7	15,5	18,1
	Vanlige	Oppkast	3,7	8,4	9,7
		Konstipasjon	5,0	6,4	8,4
		Xerostomi	2,3	4,7	6,4

System organklasse	Frekvens*	Bivirkninger	Placebo N=298 (%)	100 mg 3 ganger daglig Tolcapon N=296 (%)	200 mg 3 ganger daglig Tolcapon N=298 (%)
		Buksmerter	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsi	1,7	4,1	3,0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Brystsmerter	1,3	3,4	1,0
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Vanlige	Infeksjon i øvre del av luftveiene	3,4	4,7	7,4
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Dyskinesi	19,8	41,9	51,3
		Dystoni	17,1	18,6	22,1
		Hodepine	7,4	9,8	11,4
		Svimmelhet	9,7	13,2	6,4
	Vanlige	Hypokinesi	0,7	0,7	2,7
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Søvnforstyrrelser	18,1	23,6	24,8
		Overdreven drømming	17,1	21,3	16,4
		Somnolens	13,4	17,9	14,4
		Forvirring	8,7	10,5	10,4
		Hallusinasjon	5,4	8,4	10,4
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Misfarget urin	0,7	2,4	7,4
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Influenza	1,7	3,0	4,0
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Økt svetting	2,3	4,4	7,4
Karsykdommer	Svært vanlige	Ortostatiske lidelser	13,8	16,6	16,8
	Vanlige	Synkope	2,7	4,1	5,0

\* Svært vanlige (>1/10); vanlige (>1/100 <1/10); mindre vanlige (>1/1.000 <1/100); sjeldne (1/10.000 <1/1.000); svært sjeldne (<1/10.000)

#### 4.9 Overdosering

Isolerte tilfeller av enten tilfeldig eller tilsiktet overdosering med tolkapon tabletter er rapportert. Klinisk situasjon var i disse tilfellene så forskjellige at man ikke kan trekke noen generelle konklusjoner fra disse tilfellene.

Det foreligger en studie hos eldre friske frivillige hvor 800 mg tolkapon ble gitt tre ganger daglig i én uke, med og uten tillegg av levodopa. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av tolkapon ved denne dosen var 30 µg/ml (sammenliknet med 3 og 6 µg/ml ved administrasjon av tolkapon henholdsvis 100 mg tre ganger daglig og 200 mg tre ganger daglig). Kvalme, brekninger og svimmelhet ble rapportert, spesielt ved kombinasjon med levodopa

*Ved overdosering:* Sykehusinnleggelse anbefales. Symptomatisk behandling igangsettes. Basert på legemidlets fysikalsk-kjemiske egenskaper antas hemodialyse å være av liten verdi.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Tolkapon er en oralt aktiv, selektiv og reversibel katekol-O-metyltransferase (COMT) hemmer. Administrert sammen med levodopa og en aromatisk aminosyre-dekarboksylasehemmer (AADC-I) gir tolkapon en mer stabil plasmakonsentrasjon av levodopa ved å redusere metabolismen av levodopa til 3-metoksy-4-hydrokxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Høye plasmanivåer av 3-OMD har vært assosiert med dårlig respons av levodopa hos pasienter med Parkinsons sykdom. Tolkapon reduserer markant dannelsen av 3-OMD.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonsmiddel, ATC-kode: N04BX01

#### *Klinisk farmakologi*

Studier med friske frivillige har vist at tolkapon reversibelt hemmer human erytrocytt COMT-aktivitet etter oral administrering. Det er en klar relasjon mellom grad av enzymhemming og plasmakonsentrasjon av tolkapon. 200 mg tolkapon gir en maksimal hemming av erytrocyttens COMT-aktivitet på mer enn 80 % i gjennomsnitt. En dosering av Tasmar på 200 mg tre ganger daglig, gir ved slutten av doseringsintervallet en erytrocytt COMT hemming på 30-45 %, og ingen toleranseutvikling.

En forbigående økning av erytrocytt COMT-aktivitet til nivåer over utgangsverdiene er observert ved seponering av tolkapon. En studie hos Parkinsonspasienter viste derimot ingen signifikant endring av levodopas farmakokinetikk eller respons ved seponering av tolkapon sammenlignet med før behandling.

Når Tasmar administreres sammen med levodopa, dobles den relative biotilgjengeligheten (AUC) av levodopa. Dette skyldes redusert clearance for L-dopa, som resulterer i forlenget terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for levodopa. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av levodopa ( $C_{max}$ ) og tid til denne oppnås ( $T_{max}$ ) påvirkes ikke. Effekten inntreer etter første administrasjon. Studier med friske frivillige og Parkinsonspasienter viser maksimal effekt med 100-200 mg tolkapon. Plasmanivåene av 3-OMD ble markant og doseavhengig redusert ved administrasjon av tolkapon sammen med levodopa/AADC-I (aromatisk aminosyre-dekarboksylasehemmer) (benserazid eller karbidopa).

Effekten av tolkapon på levodopas farmakokinetikk er lik for alle legemiddelformer av levodopa/benserazid og levodopa/karbidopa, og er uavhengig av levodopadose, mengdeforholdet av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa), og bruk av formuleringer med forlenget frisetting.

#### *Kliniske studier*

Dobbelt-blindede placebokontrollerte kliniske studier har vist en signifikant reduksjon på tilnærmet 20-30 % i "off-tiden", en tilsvarende økning av "on-tiden", samt en reduksjon av symptomenes alvorlighetsgrad hos fluktuerende pasienter som ble behandlet med Tasmar. Utprøvernes helhetsvurdering av effekt viste også signifikant forbedring.

En dobbelt-blind studie sammenlignet Tasmar med entakapon hos pasienter med Parkinsons sykdom som hadde minst tre timer "off-tid" per dag med optimal levodopa behandling. Primært resultat var andelen pasienter med 1 time eller mer økning av "on-tid" (se tabell 1).

**Tabell 1. Primært og sekundært resultat av dobbelt-blind studie**

	Entakapon N=75	Tolkapon N=75	p-verdi	95 % CI
<b>Primært resultat</b>				
Antall (andel) med $\geq 1$ time "on-tid" respons	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2; 26,6

---

**Sekundært resultat**

Antall (andel) med moderat eller markant forbedring	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4; 28,1
Antall (andel) forbedret med både primært og sekundært resultat	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

---

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I det terapeutiske området er farmakokinetikken til tolkapon lineær og uavhengig av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa) tilleggsbehandlingen.

*Absorpsjon:* Tolkapon absorberes hurtig, og  $T_{max}$  er ca. 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrasjon er ca. 65 %. Tolkapon akkumuleres ikke ved tre ganger daglig inntak av 100 eller 200 mg, og  $C_{max}$  er ved disse dosene henholdsvis ca 3 og 6  $\mu\text{g/ml}$ . Inntak av mat forsinker og reduserer absorpsjonen av tolkapon, men den relative biotilgjengeligheten av en dose tolkapon tatt samtidig med mat er fortsatt 80-90 %.

*Distribusjon:* Distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) til tolkapon er lite (9 liter). Tolkapon distribueres i liten grad til vev pga. høy plasmaproteinbindingsgrad (> 99,9 %). *In vitro* studier har vist at tolkapon hovedsakelig bindes til serumalbumin.

*Metabolisme/ Eliminering:* Tolkapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse, bare en svært liten mengde (0,5 % av dosen) gjenfinnes uforandret i urinen. Hovedmetabolismevei er konjungering til inaktivt glukuronid. Tolkapon blir også metylert via COMT til 3-O-metyl-tolkapon og metaboliseres via cytokrom P450 3A4 og P450 2A6 til en primær alkohol (hydroksylering av metylgruppen) med påfølgende oksidering til karboksylsyre. Reduksjon til et antatt amin og påfølgende N-acetylering skjer i mindre grad. Etter oral administrasjon gjenfinnes 60 % av metabolittene i urin og 40 % i fæces.

Tolkapon er et lavekstraksjonsmedikament (ekstraksjonsratio = 0,15) og har en moderat systemisk clearance på ca. 7 liter/time.  $T_{1/2}$  for tolkapon er ca. 2 timer.

*Nedsatt leverfunksjon:* På grunn av observert risiko for leverskade i løpet av markedsføringstiden, er Tasmar kontraindisert hos pasienter med leversykdom eller forhøyede leverenzymverdier. En studie hos pasienter med moderat non-cirrhotisk leversykdom har ikke vist noen påvirkning av farmakokinetikken til tolkapon. Hos pasienter med moderat levercirrhose er det imidlertid vist en 50 % reduksjon av clearance av ubundet tolkapon. Denne reduksjonen kan doble gjennomsnittlig konsentrasjon av ubundet legemiddel.

*Nedsatt nyrefunksjon:* Farmakokinetikken av tolkapon er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forholdet mellom nyrefunksjon og farmakokinetikken til tolkapon er likevel blitt undersøkt ved å bruke populasjonsfarmakokinetikk under kliniske studier. Data fra mer enn 400 pasienter har vist at farmakokinetikken til tolkapon er upåvirket av kreatininclearance verdier i området 30-130 ml/min. Forklaringen kan være at kun svært små mengder av uforandret tolkapon utskilles i urinen, og at hovedmetabolitten, tolka ponglukuronid, utskilles både i urin og galle (fæces).

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker, basert på konvensjonelle farmakologiske sikkerhetsstudier, studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitetspotensiale og reproduksjonstoksitet.

*Karsinogenese, mutagenese:* 3 % og 5 % av rottene i henholdsvis midt- og høydosegruppene, i den 24 måneders lange karsinogenesestudien, hadde utviklet renal epitel tumor (adenom eller karsinom). Ingen renal toksisitet ble observert i lavdosegruppen. En økt forekomst av uterinadenokarsinom ble observert hos rotter i høydosegruppen i karsinogenesestudien. Det var ingen lignende renale effekter i karsinogenesestudier på mus eller hunder.

*Mutagenese:* Tolkapon er ikke vist gentoksisk i mutagenisitetstudiene.

*Reproduksjonstoksisitet:* Når tolkapon ble administrert alene ble det ikke observert hverken teratogen effekt eller noen relevante effekter på fertiliteten.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

*Tablettkjerne:*

Kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K30

Natriumstivelseglykolat

Laktosemonohydrat

Talkum

Magnesiumstearat

*Filmdrasjering:*

Hypromellose

Talkum

Gult jernoksid (E 172)

Etylcellulose

Titandioksid (E 171)

Triacetin

Natriumlaurylsulfat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Tasmar finnes i PVC/PE/PVDC blisterpakninger (pakningsstørrelser på 30 og 60 filmdrasjerte tabletter) og i glass (pakningsstørrelse på 30, 60 og 100 filmdrasjerte tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering, samt destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Valeant Pharmaceuticals Ltd.

Cedarwood, Chineham Business Park

Crockford Lane

Basingstoke  
Hampshire, RG24 8WD

Storbritannia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Tasmar 100 mg tabletter: EU/1/97/044/001/NO-003/NO, 7-8

**9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE**

27 august 1997 / 31 august 2004

**10. OPPDATERINGSDATO**