

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tasmar 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg tolkaponu.

Substancje pomocnicze, patrz 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane 100 mg o barwie bladożółtej do jasnożółtej, sześciokątne, dwuwypukłe, z napisem „TASMAR” i „100” na jednej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

Ze względu na fakt, że Tasmar powinien być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z preparatami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę, informacje dotyczące stosowania wymienionych leków dotyczą także ich jednoczesnego stosowania z preparatem Tasmar.

4.1 Wskazania do stosowania

Tasmar jest przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z preparatami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę u pacjentów odpowiadających na leczenie lewodopą, z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona i towarzyszącymi fluktuacjami ruchowymi, w przypadkach braku reakcji lub nietolerancji innych inhibitorów COMT (patrz punkt 5.1). Ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby, mogącego prowadzić do zgonu chorego, Tasmar nie powinien być lekiem wspomagającym pierwszego wyboru stosowanym w terapii skojarzonej z preparatami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.8). W przypadku braku istotnej poprawy klinicznej w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia, podawanie preparatu Tasmar należy przerwać.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia preparatem Tasmar powinna być prowadzona wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanych postaci choroby Parkinsona.

Dawkowanie

Zalecana dawka preparatu Tasmar wynosi 100 mg trzy razy na dobę, zawsze w skojarzeniu z preparatami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę. Jedynie w wyjątkowych przypadkach, kiedy oczekiwane zwiększenie korzyści klinicznych uzasadnia podjęcie ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby, dawka leku może być zwiększona do 200 mg trzy razy na dobę (patrz 4.4 oraz 4.8). Jeśli nie zaobserwowano istotnej klinicznie poprawy w ciągu trzech tygodni od momentu rozpoczęcia terapii (niezależnie od dawki), podawanie preparatu Tasmar należy przerwać. Maksymalna dawka lecznicza preparatu Tasmar 200 mg trzy razy na dobę nie powinna być przekraczana ze względu na brak danych wskazujących na większą skuteczność terapii podczas stosowania większych dawek.

Czynność wątroby powinna być oceniona przed rozpoczęciem leczenia preparatem Tasmar, a następnie monitorowana co 2 tygodnie w ciągu pierwszego roku terapii, co 4 tygodnie w ciągu kolejnych 6 miesięcy, a potem co 8 tygodni. W przypadku zwiększenia dawki leku do 200 mg trzy razy na dobę, monitorowania aktywności enzymów wątrobowych należy dokonać przed zwiększeniem dawki, a następnie powtórzyć według schematu przedstawionego powyżej (patrz 4.4 oraz 4.8).

Leczenie preparatem Tasmar należy także przerwać w przypadku stwierdzenia zwiększenia aktywności ALAT (aminotransferazy alaninowej) i/lub AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) powyżej górnej granicy normy lub pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na rozpoczynającą się niewydolność wątroby (patrz 4.4).

Dostosowanie dawkowania lewodopy w czasie leczenia preparatem Tasmar:

Ze względu na fakt, że Tasmar zmniejsza rozkład lewodopy w organizmie, po rozpoczęciu terapii preparatem Tasmar mogą wystąpić działania niepożądane wynikające ze zwiększenia stężenia lewodopy. U ponad 70% chorych uczestniczących w badaniach klinicznych, przyjmujących dawkę lewodopy > 600 mg na dobę, lub u pacjentów ze stwierdzanymi przed leczeniem dyskinezami o umiarkowanym lub dużym nasileniu, konieczne było zmniejszenie dobowej dawki lewodopy.

U chorych wymagających zmniejszenia dawki dobowej lewodopy, dawkę tę zmniejszono o około 30%. Wszystkich chorych rozpoczynających leczenie preparatem Tasmar należy poinformować o objawach występujących po zbyt dużych dawkach lewodopy oraz udzielić im wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ich wystąpienia.

Dostosowanie dawkowania lewodopy w przypadku przerwania leczenia preparatem Tasmar:

Poniższe propozycje są oparte na rozważaniach właściwości farmakologicznych i nie zostały one ocenione w badaniach klinicznych. W przypadku przerwania leczenia preparatem Tasmar z powodu występowania objawów niepożądanych związanych ze zbyt dużymi dawkami lewodopy, nie należy zmniejszać dawki lewodopy. U chorych, u których przyczyna przerwania leczenia preparatem Tasmar jest inna niż objawy związane ze zbyt dużymi dawkami lewodopy, może zaistnieć konieczność zwiększenia dawki lewodopy do poziomu równego lub większego niż przed rozpoczęciem terapii preparatem Tasmar, szczególnie u osób, u których po rozpoczęciu leczenia preparatem Tasmar istotnie zmniejszono dawkę lewodopy. We wszystkich przypadkach, pacjenci powinni być monitorowani oraz poinformowani o objawach występujących po przyjęciu za małych dawek lewodopy, a także należy im udzielić wskazówek co należy robić w przypadku ich wystąpienia. Dostosowanie dawki lewodopy jest najczęściej konieczne w ciągu 1-2 dni od przerwania podawania preparatu Tasmar.

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek (patrz 5.2): u chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 ml/min lub większy), nie zaleca się zmiany dawkowania preparatu Tasmar.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby (patrz 4.3): Tasmar jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby lub ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w surowicy.

Chorzy w podeszłym wieku: Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania preparatu Tasmar u chorych w podeszłym wieku.

Dzieci: Z powodu braku wystarczających danych Tasmar nie powinien być stosowany u dzieci. Nie stwierdzono potencjalnej konieczności stosowania tolkaponu u dzieci.

Sposób podawania

Tasmar podaje się doustnie, trzy razy na dobę. Pierwsza dawka preparatu Tasmar przyjmowana danego dnia powinna być podawana razem z pierwszą dawką preparatu zawierającego lewodopę, kolejne dawki powinny być podawane po około 6 i 12 godzinach później.

Tasmar może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Tasmar jest produkowany w postaci tabletek powlekanych, które należy połykać w całości ze względu na gorzki smak tolkaponu.

Tasmar może być stosowany w skojarzeniu ze wszystkimi farmakologicznymi preparatami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę (patrz także 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu Tasmar jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- objawami choroby wątroby lub zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w surowicy;
- ciężką dyskinezą;
- wywiadem świadczącym o przebytych złośliwym zespole neuroleptycznym NMS (*Neuroleptic Malignant Syndrome*) i (lub) rhabdomyolizie nie związanej z urazem lub hipertermii;
- nadwrażliwością na tolkapon lub jakikolwiek składnik preparatu
- guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu zapewnienia właściwej oceny korzyści i ryzyka, terapia preparatem Tasmar powinna być rozpoczynana wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanych postaci choroby Parkinsona. Preparatu Tasmar nie należy przepisywać bez szczegółowego omówienia z pacjentem ryzyka wiążącego się ze stosowaniem tego leku.

Podawanie preparatu Tasmar należy przerwać, jeżeli w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia jego stosowania bez względu na zastosowaną dawkę nie stwierdzi się istotnej poprawy klinicznej.

Uszkodzenie wątroby:

Ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby, będącego powikłaniem rzadkim, jednak mogącym potencjalnie prowadzić do zgonu, stosowanie preparatu Tasmar jest wskazane tylko u chorych odpowiadających na leczenie lewodopą z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona i towarzyszącymi fluktuacjami ruchowymi w przypadkach braku reakcji lub nietolerancji innych inhibitorów COMT. Okresowa kontrola aktywności enzymów wątrobowych nie pozwala na przewidzenie wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby. Jednakże uważa się, że wczesne wykrycie polekowego uszkodzenia wątroby oraz natychmiastowe przerwanie stosowania podejrzanego leku zwiększa prawdopodobieństwo wyzdrowienia. Do uszkodzenia wątroby dochodzi najczęściej między 1. miesiącem, a 6. miesiącem od rozpoczęcia leczenia preparatem Tasmar. Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach zapalenia wątroby o późnym początku występującego po ok. 18 miesiącach leczenia.

Należy zwrócić uwagę, że kobiety są obciążone większym ryzykiem uszkodzenia wątroby (patrz 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia: w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników testów oceniających czynność wątroby lub objawów zaburzenia czynności wątroby, nie powinno się przepisywać preparatu Tasmar. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu preparatu Tasmar, należy poinformować pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza.

Podczas leczenia: czynność wątroby powinna być monitorowana co 2 tygodnie w ciągu pierwszego roku terapii, co 4 tygodnie w ciągu kolejnych 6 miesięcy, a potem co 8 tygodni. W przypadku zwiększenia dawki leku do 200 mg trzy razy na dobę, oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych należy dokonać przed zwiększeniem dawki, a następnie powtórzyć według schematu przedstawionego powyżej. Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku stwierdzenia zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT powyżej górnej granicy normy lub pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na rozpoczynającą się niewydolność wątroby (utrzymujące się nudności, zmęczenie, senność, brak apetytu, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd skóry oraz tkliwość w prawym podżebrzu).

Po przerwaniu leczenia: u chorych, u których przerwano podawanie preparatu Tasmar z powodu wystąpienia objawów ostrego uszkodzenia wątroby, istnieje zwiększone ryzyko

uszkodzenia wątroby w przypadku ponownego zastosowania leku. Z tego powodu, w tej grupie pacjentów nie zaleca się ponownego rozpoczynania terapii preparatem Tasmar.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS):

U pacjentów z chorobą Parkinsona, zespół NMS występował częściej w przypadkach przerywania lub zaprzestania podawania leków nasilających działanie dopaminy, dlatego jeżeli objawy zespołu NMS wystąpią po odstawieniu preparatu Tamar, lekarz powinien rozważyć zwiększenie dawki lewodopy u pacjenta (patrz 4.2).

Pojedyncze przypadki wskazujące na NMS były związane z terapią preparatem Tasmar. Objawy miały zwykle początek w czasie terapii preparatem Tasmar lub w krótkim czasie po przerwaniu terapii. Objawami NMS są: zaburzenia motoryczne (sztywność, mioklonie i drżenie), zmiany psychiczne (pobudzenie, splątanie, stupor i śpiączka), podwyższenie temperatury ciała, zaburzenia ze strony układu вегетatywnego (chwijne ciśnienie tętnicze, tachykardia) oraz zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CPK) w surowicy, które może być następstwem miolizy. Należy rozważyć postawienie diagnozy NMS, nawet jeśli występują nie wszystkie wymienione objawy. Po postawieniu takiej diagnozy trzeba natychmiast przerwać terapię preparatem Tasmar u pacjenta oraz poddać go wnikliwej obserwacji.

Przed rozpoczęciem leczenia: aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia NMS, stosowania preparatu Tasmar nie powinno się zalecać pacjentom z ciężką dyskinezą lub z występowaniem zespołu NMS w wywiadzie włączając rabdomiolizę lub hipertermię (patrz punkt 4.3). Szczególnie zagrożeni wystąpieniem zespołu NMS są chorzy otrzymujący wiele leków wpływających na różne szlaki w ośrodkowym układzie nerwowym (np. leki przeciwdepresyjne, antycholinergiczne, neuroleptyki).

Dyskineza, nudności i inne działania niepożądane występujące podczas stosowania lewodopy: u chorych może dojść do nasilenia się działań niepożądanych wynikających ze stosowania lewodopy. W tych przypadkach, zmniejszenie dawki lewodopy może przyczynić się do złagodzenia występujących objawów niepożądanych (patrz 4.2).

Biegunka: w badaniach klinicznych biegunka występowała u 16% i 18% pacjentów otrzymujących Tasmar, odpowiednio w dawce 100 mg i 200 mg trzy razy na dobę w porównaniu do 8% pacjentów otrzymujących placebo. Biegunka związana z podawaniem preparatu Tasmar rozpoczynała się zazwyczaj po upływie 2 do 4 miesięcy od początku leczenia. Występowanie biegunki było przyczyną przerwania leczenia u 5% i 6% chorych otrzymujących Tasmar, odpowiednio w dawce 100 mg i 200 mg trzy razy na dobę w porównaniu do 1% pacjentów otrzymujących placebo.

Interakcje benzerazydu: ze względu na interakcje dużych dawek benzerazydu z tolkaponem (prowadzące do zwiększenia stężenia benzerazydu), do momentu uzyskania większej liczby doświadczeń w tym zakresie, lekarz prowadzący terapię powinien obserwować chorego czy nie występują u niego zależne od dawki zdarzenia niepożądane (patrz także punkt 4.5).

Inhibitory MAO-A: Tasmar nie powinien być stosowany w skojarzeniu z nieselektywnymi inhibitorami monoamino oksydazy (MAO) (np. fenelezyną i tranilcyprominą). Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO-A i MAO-B odpowiada nieselektywnemu zahamowaniu MAO, z tego powodu preparaty te nie powinny być podawane w skojarzeniu z preparatem Tasmar i lekami zawierającymi lewodopę (patrz także 4.5). Nie powinno się stosować większych niż zalecane dawek selektywnych inhibitorów MAO-B (np. selegilina 10 mg/dobę) w przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Tasmar.

Warfaryna: Ze względu na ograniczone dane kliniczne związane z równoczesnym stosowaniem warfaryny i tolkaponu należy monitorować parametry krzepnięcia w trakcie jednoczesnego stosowania tych leków.

Nietolerancja laktozy: każda tabletkę preparatu Tasmar zawiera 7,5 mg laktozy; ilość ta jest prawdopodobnie niewystarczająca, aby wywołać objawy nietolerancji laktozy.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi schorzeniami takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Specjalne grupy chorych: Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Brak jest danych dotyczących tolerancji tolkaponu w tej grupie chorych (patrz punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tasmar jako inhibitor COMT zwiększa biodostępność podawanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększonej dopaminergicznej stymulacji może dojść do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT o charakterze dopaminergicznym. Większość z nich to nasilenie dyskinez, nudności, wymioty, ból brzucha, omdlenia, zaburzenia ortostatyczne, zaparcia, zaburzenia snu, senność, omamy.

Stosowanie lewodopy jest związane z bezsennością i epizodami nagłego zapadnięcia w sen. Bardzo rzadko obserwowano nagle zapadnięcie w sen w czasie dziennych aktywności, w niektórych przypadkach bez ostrzeżenia lub objawów poprzedzających. Należy o tym poinformować pacjenta i doradzić stosowanie szczególnej ostrożności w czasie kierowania pojazdem lub obsługę maszyn. Ponadto należy również rozważyć możliwość zmniejszenia dawki lewodopy lub całkowitego zaprzestania terapii preparatem Tasmar.

Wiązanie z białkami: pomimo silnego wiązania tolkaponu z białkami, w badaniach *in vitro* nie wykazano, aby tolkapon w stężeniach terapeutycznych wypierał warfarynę, tolbutamid, digitoksynę i fenytoinę z połączeń z białkami.

Katecholaminy i inne leki metabolizowane przez katecholo-O-metylotransferazę (COMT): tolkapon może wpływać na właściwości farmakokinetyczne leków metabolizowanych przez COMT. Nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę karbidopy - substratu COMT. Obserwowano interakcję z benzerazydem, mogącą prowadzić do zwiększenia stężenia benzerazydu oraz jego czynnego metabolitu. Nasilenie tego działania było zależne od dawki benzerazydu. Stężenia benzerazydu w osoczu, obserwowane po jednoczesnym podaniu: tolkaponu i 25 mg benzerazydu z lewodopą, utrzymywały się w zakresie stężeń obserwowanych podczas stosowania samego benzerazydu z lewodopą. Jednak po jednoczesnym podaniu tolkaponu i 50 mg benzerazydu z lewodopą stężenie benzerazydu w osoczu może przekroczyć zakres stężeń obserwowany zazwyczaj podczas stosowania samego benzerazydu z lewodopą. Nie oceniano wpływu tolkaponu na farmakokinetykę innych leków metabolizowanych za pośrednictwem COMT, takich jak: α -metyldopa, dobutamina, apomorfiny, adrenalina i izoprenalina. W przypadku jednoczesnego stosowania wymienionych leków z preparatem Tasmar, lekarz powinien obserwować chorego, czy nie występują u niego działania niepożądane związane z możliwością zwiększenia stężenia tych leków w surowicy.

Wpływ tolkaponu na metabolizm innych leków: ze względu na stwierdzone *in vitro* powinowactwo do cytochromu CYP2C9, tolkapon może wpływać na działanie leków metabolizowanych tym szlakiem, takich jak tolbutamid i warfaryna. W badaniu interakcji, tolkapon nie powodował zmian farmakokinetyki tolbutamidu. Z tego powodu, wystąpienie istotnych klinicznie interakcji dotyczących cytochromu CYP2C9 wydaje się mało prawdopodobne.

Ze względu na niewielką ilość danych klinicznych dotyczących skojarzonego stosowania tolkaponu i warfaryny, w przypadku jednoczesnego stosowania tych preparatów zaleca się monitorowanie parametrów krzepnięcia.

Pomimo że glukuronizacja jest głównym szlakiem metabolicznym obu leków, tolkapon nie zmienia właściwości farmakokinetycznych dezypraminy.

Leki zwiększające stężenie katecholamin: ze względu na wpływ tolkaponu na metabolizm katecholamin, teoretycznie możliwe są jego interakcje z innymi lekami wpływającymi na stężenie katecholamin.

Tolkapon nie zmienia wpływu efedryny, będącej pośrednim sympatykomimetykiem, na parametry hemodynamiczne i stężenie katecholamin w osoczu, zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku fizycznego. Ze względu na brak wpływu tolkaponu na tolerancję efedryny, oba leki mogą być stosowane jednocześnie.

Podczas skojarzonego stosowania preparatu Tasmar z lekami zawierającymi lewodopę/karbidopę oraz z dezypraminą, nie obserwowano istotnych zmian ciśnienia tętniczego, tętna i stężenia dezypraminy w osoczu. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych zwiększyła się w niewielkim stopniu. Występujące zdarzenia niepożądane były możliwe do przewidzenia w oparciu o znajomość działań niepożądanych każdego z trzech stosowanych leków. Podczas stosowania silnych inhibitorów wychwytu noradrenaliny, takich jak: dezypramina, maprotylina lub wenlafaksyna u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych preparatem Tasmar i lekami zawierającymi lewodopę, zaleca się zachowanie ostrożności.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u chorych otrzymujących Tasmar/preparaty zawierające lewodopę, obserwowano podobny profil działań niepożądanych, niezależnie od tego, czy pacjenci ci otrzymywali jednocześnie selegilinę (inhibitor MAO-B), czy jej nie otrzymywali.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża: w badaniach prowadzonych na szczurach i królikach obserwowano toksyczne działanie tolkaponu na zarodek i płód (patrz także 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznanne.

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania tolkaponu u kobiet w ciąży. Z tego powodu, Tasmar powinien być stosowany w czasie ciąży jedynie w przypadkach, gdy potencjalne korzyści z jego podawania usprawiedliwiają ryzyko dla płodu.

Laktacja: W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że tolkapon jest wydzielany do mleka matki.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa podawania tolkaponu niemowlętom, z tego powodu kobiety otrzymujące Tasmar nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu stosowania preparatu Tasmar na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Nie ma danych pochodzących z badań klinicznych wskazujących na niekorzystny wpływ stosowania preparatu Tasmar na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy jednak poinformować o ograniczeniach dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, wynikających z występujących u nich objawów choroby Parkinsona.

Tasmar jako inhibitor COMT zwiększa biodostępność podawanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększonej dopaminergicznej stymulacji może dojść do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT o charakterze dopaminergicznym. Pacjenci leczeni lewodopą, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zapadnięcia w sen muszą zostać poinformowani o konieczności zaniechania kierowania pojazdami lub podejmowania aktywności wymagających szczególnej uwagi ze względu na możliwość zagrożenia dla nich samych lub innych osób ciężkim zranieniem lub śmiercią (np. podczas obsługi maszyn) - do momentu ustąpienia tych powtarzających się epizodów i senności (patrz także punkt 4.4)

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Tasmar, występujące częściej niż u chorych otrzymujących placebo są wymienione w tabeli zamieszczonej poniżej. Wiadomo, że Tasmar jako inhibitor COMT zwiększa biodostępność stosowanej jednocześnie lewodopy. W rezultacie zwiększona stymulacja dopaminergiczna może prowadzić do działań niepożądanych obserwowanych po leczeniu inhibitorami COMT. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nasilenia dyskinez, nudności, wymioty, ból brzucha, zasłabnięcia, zaburzenia ortostatyczne, zaparcie, zaburzenia snu, senność, omamy.

Jedynym zdarzeniem niepożądanym, będącym częstą przyczyną przerwania leczenia preparatem Tasmar w badaniach klinicznych, była biegunka (patrz także 4.4).

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy normy stwierdzono u 1% chorych otrzymujących Tasmar 100 mg trzy razy na dobę i u 3% pacjentów, u których lek stosowano w dawce 200 mg trzy razy na dobę. Do zwiększenia aktywności AlAT dochodziło około dwukrotnie częściej u kobiet. Najczęściej stwierdzano je w okresie od 6 do 12 tygodni po rozpoczęciu terapii, ze zwiększeniem aktywności AlAT nie były związane inne objawy kliniczne przedmiotowe i podmiotowe. U około połowy chorych, aktywność AlAT powracała spontanicznie do wartości sprzed leczenia w czasie dalszej terapii preparatem Tasmar. W pozostałej grupie pacjentów, po przerwaniu terapii, aktywność aminotransferazy powróciła do wartości stwierdzanych przed leczeniem.

Rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia komórek wątrobowych, powodujące śmierć, obserwowano podczas stosowania leku po dopuszczeniu na rynek (patrz 4.4).

Pojedyncze przypadki wystąpienia objawów wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) (patrz 4.4) odnotowano po zmniejszeniu lub przerwaniu stosowania preparatu Tasmar oraz po rozpoczęciu leczenia tym preparatem i istotnym zmniejszeniu dawki jednocześnie stosowanych innych leków dopaminergicznych. Obserwowano wystąpienie rabdomiolizy wtórnej do zespołu NMS lub ciężkiej dyskinezy.

Zmiana zabarwienia moczu: tolkapon i jego metabolity mają barwę żółtą, mogą powodować nieszkodliwe zwiększenie intensywności zabarwienia moczu.

Doświadczenia dotyczące stosowania preparatu Tasmar w kontrolowanych placebo, randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona przedstawiono w tabeli poniżej, w której wymieniono obserwowane działania niepożądane i ich potencjalny związek ze stosowaniem preparatu Tasmar.

Zestawienie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem preparatu Tasmar z uwzględnieniem częstości ich występowania w kontrolowanych placebo badaniach III fazy:

klasyfikacja układów narządowych	częstość występowania*	działania niepożądane	placebo N=298 (%)	tolkapon 3 x 100 mg/ dobę N=296 (%)	tolkapon 3 x 200 mg/ dobę N=298 (%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	bardzo często	nudności	17,8	30,4	34,9
		anoreksja	12,8	18,9	22,8
		biegunka	7,7	15,5	18,1
	często	wymioty	3,7	8,4	9,7
		zaparcia	5,0	6,4	8,4
		suchość błony śluzowej jamy	2,3	4,7	6,4

klasyfikacja układów narządowych	częstość występowania*	działania niepożądane	placebo N=298 (%)	tolkapon 3 x 100 mg/ dobę N=296 (%)	tolkapon 3 x 200 mg/ dobę N=298 (%)
		ustnej (kserostomia)			
		bóle brzucha	2,7	4,7	5,7
		niestrawność	1,7	4,1	3,0
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	bóle w klatce piersiowej	1,3	3,4	1,0
zakażenia i infestacja	często	zakażenia górnych dróg oddechowych	3,4	4,7	7,4
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	dyskineza	19,8	41,9	51,3
		dystonia	17,1	18,6	22,1
		bóle głowy	7,4	9,8	11,4
		zawroty głowy	9,7	13,2	6,4
	często	hipokineza	0,7	0,7	2,7
zaburzenia psychiczne	bardzo często	zaburzenia snu	18,1	23,6	24,8
		nadmierne nasilenie fazy marzeń sennych (snu REM)	17,1	21,3	16,4
		senność	13,4	17,9	14,4
		splątanie	8,7	10,5	10,4
		omamy	5,4	8,4	10,4
zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	zmiana barwy moczu	0,7	2,4	7,4
zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	często	grypa	1,7	3,0	4,0
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wzmoczone pocenie się	2,3	4,4	7,4
zaburzenia naczyń	bardzo często	zaburzenia ortostatyczne	13,8	16,6	16,8
	często	omdlenie	2,7	4,1	5,0

* bardzo często (>1/10); często (>1/100 <1/10); niezbyt często (>1/1000 <1/100); rzadko (1/10000 <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000)

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano pojedyncze przypadki zarówno przypadkowego jak i zamierzonego przedawkowania tabletek zawierających tolkapon. Jednakże kliniczne okoliczności tych przypadków są tak odmienne, że niemożliwe jest wyciągnięcie ogólnego wniosku.

Największa dawka tolkaponu stosowana u ludzi wynosiła 800 mg trzy razy na dobę, z jednoczesnym podaniem i bez jednoczesnego podawania lewodopy, w trwającym tydzień badaniu prowadzonym w grupie zdrowych ochotników w podeszłym wieku. Maksymalne stężenie tolkaponu w osoczu, uzyskane podczas stosowania powyższej dawki, wynosiło średnio 30 µg/ml (w porównaniu do 3 i 6 µg/ml po podaniu tolkaponu odpowiednio w dawce 100 mg lub 200 mg trzy razy na dobę).

Działaniami niepożądanymi w badanej grupie były: nudności, wymioty i zawroty głowy, objawy te występowały głównie w przypadku skojarzonego stosowania tolkaponu i lewodopy.

Postępowanie w przypadku przedawkowania: zaleca się hospitalizację. Wskazane jest postępowanie objawowe. Analiza właściwości fizykochemicznych związku wskazuje na małe prawdopodobieństwo przydatności hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Tolkapon jest czynnym po podaniu doustnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Podanie leku jednocześnie z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AADC-I) prowadzi do zmniejszenia przemiany lewodopy do 3-metoksy-4-hydrokso-L-fenylalaniny (3-OMD) i pozwala na uzyskanie bardziej stabilnego stężenia lewodopy w osoczu.

Duże stężenia 3-OMD w osoczu są związane z gorszą odpowiedzią na leczenie lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Tolkapon w istotny sposób zmniejsza powstawanie 3-OMD.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek stosowany w chorobie Parkinsona, kod ATC: N04BX01

Farmakologia kliniczna:

W badaniach prowadzonych u zdrowych ochotników wykazano, że tolkapon podany doustnie w sposób odwracalny hamuje aktywność COMT w ludzkich erytrocytach. Stopień hamowania jest ściśle zależny od stężenia tolkaponu w osoczu. Po zastosowaniu dawki 200 mg, maksymalne zahamowanie COMT w erytrocytach wynosi średnio powyżej 80%. Podczas podawania preparatu Tasmar w dawce 200 mg trzy razy na dobę, minimalne zahamowanie COMT wynosi od 30% do 45%, przy czym nie stwierdza się rozwoju tolerancji.

Po odstawieniu tolkaponu obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności COMT w erytrocytach do poziomu przekraczającego wartość stwierdzaną przed leczeniem. Jednak wyniki badania przeprowadzonego u pacjentów z chorobą Parkinsona potwierdzają brak istotnych zmian farmakokinetyki lewodopy i (lub) reakcji chorych na lewodopę, w porównaniu do stanu przed leczeniem, po przerwaniu terapii tolkaponem.

Podawanie preparatu Tasmar jednocześnie z lewodopą prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia względnej biodostępności (AUC) lewodopy. Wynika to ze zmniejszenia klirensu L-dopy, czego konsekwencją jest wydłużenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) lewodopy w fazie końcowej eliminacji. Generalnie, średnie maksymalne stężenie lewodopy w osoczu (C_{max}) i czas jego wystąpienia (t_{max}) nie ulegają zmianie. Omawiany efekt rozpoczyna się już po pierwszym podaniu. W badaniach prowadzonych u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z chorobą Parkinsona potwierdzono, że maksymalne działanie uzyskuje się podczas stosowania dawki 100-200 mg tolkaponu. Podczas podawania tolkaponu razem z lewodopą/AADC-I (inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych) (benzerazydem lub karbidopą), obserwowano istotne i zależne od dawki zmniejszenie stężenia 3-OMD w osoczu.

Wpływ tolkaponu na właściwości farmakokinetyczne lewodopy jest podobny, jak w przypadku wszystkich innych preparatów farmaceutycznych zawierających lewodopę/benzerazyd i lewodopę/karbidopę; jest on niezależny od dawki lewodopy, proporcji lewodopy do AADC-I (benzerazydu lub karbidopy) oraz zastosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Badania kliniczne:

W badaniach klinicznych przeprowadzanych z podwójnie ślełą próbą i kontrolowanych grupą placebo wykazano istotne, o około 20 do 30% skrócenie fazy OFF i podobne wydłużenie fazy ON, któremu towarzyszyło zmniejszenie ciężkości objawów u chorych z fluktuacjami ruchowymi otrzymujących Tasmar. Także wyniki łącznej oceny skuteczności dokonanej przez badaczy wskazują na istotną poprawę kliniczną.

W zakończonym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, porównywano efekty stosowania preparatu Tasmar i entakaponu u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których długość fazy OFF podczas optymalnej terapii lewodopą wynosiła co najmniej 3 godziny na dobę. Pierwotny punkt końcowy stanowił odsetek chorych, u których uzyskano wydłużenie fazy ON o godzinę lub dłużej (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Pierwotne i wtórne punkty końcowe i analiza *posthoc* wyników badania przeprowadzonego na zasadzie podwójnie ślepej próby.

	Entkapon N = 75	Tolkapon N = 75	Wartość p	95% CI
Pierwotny punkt końcowy				
Liczba (odsetek) chorych, u których czas ON wydłużył się \geq 1 godziny	32 (43%)	40 (53%)	p = 0,191	-5,2; 26,6
Wtórny punkt końcowy				
Liczba (odsetek) chorych, u których uzyskano umiarkowaną lub istotną poprawę	19 (25%)	29 (39%)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Liczba (odsetek) chorych, u których uzyskano poprawę w zakresie zarówno pierwotnego jak i wtórnego punktu końcowego	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W zakresie terapeutycznym farmakokinetyka tolkaponu jest liniowa i niezależna od jednoczesnego podawania lewodopy/AADC-I (benzerazydu lub karbidopy).

Wchłanianie: wchłanianie tolkaponu jest szybkie, a t_{max} wynosi około 2 godzin. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 65%. Po podaniu w dawce 100 lub 200 mg trzy razy na dobę, tolkapon nie ulega kumulacji. Przy stosowaniu powyższych dawek, C_{max} wynosi odpowiednio 3 i 6 $\mu\text{g/ml}$. Spożycie posiłku opóźnia i zmniejsza wchłanianie tolkaponu, jednak względna biodostępność dawki leku przyjętego z posiłkiem nadal sięga 80-90%.

Dystrybucja: objętość dystrybucji (V_{ss}) tolkaponu jest mała (9 l). Ze względu na znaczny stopień wiązania się tolkaponu z białkami (> 99,9%), lek nie przedostaje się w większym zakresie do tkanek. W badaniach *in vitro* wykazano, że tolkapon wiąże się przede wszystkim z albuminami surowicy.

Metabolizm/Wydalenie: tolkapon jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydalaniem, w moczu stwierdzono jedynie bardzo niewielką jego ilość w postaci niezmienionej (0,5% dawki). Główny szlak metaboliczny przemian tolkaponu polega na koniugacji do nieaktywnego glukuronidu. Związek ulega ponadto metylacji przez COMT do 3-O-metylo-tolkaponu i jest następnie metabolizowany przez cytochromy P450 3A4 i P450 2A6 do alkoholu pierwszorzędowego (hydroksylacja grupy metylowej), który zostaje następnie utleniony do kwasu karboksylowego. Procesy redukcji do aminy (*putative amine*), jak również następczej N-acetylacji, zachodzą jedynie w niewielkim zakresie. Po podaniu doustnym, 60% pochodnych wydała się w moczu, a 40% z kałem.

Tolkapon jest lekiem o małym współczynniku ekstrakcji (współczynnik ekstrakcji = 0,15) i umiarkowanym klirensie systemowym wynoszącym około 7 l/h. $T_{1/2}$ tolkaponu wynosi około 2 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby: ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby, stwierdzone na podstawie obserwacji uzyskanych po wprowadzeniu leku na rynek, stosowanie preparatu Tasmar jest

przeciwwskazane u pacjentów z chorobami wątroby lub ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych. W badaniu przeprowadzonym u chorych z zaburzeniem czynności wątroby wykazano, że umiarkowanego stopnia uszkodzenie wątroby, nie będące następstwem marskości, nie wpływa na farmakokinetykę tolkaponu. Jednak u pacjentów z umiarkowanego stopnia uszkodzeniem wątroby w przebiegu jej marskości, stwierdzono zmniejszenie klirensu tolkaponu o niemal 50%. Takie zmniejszenie klirensu może prowadzić do dwukrotnego zwiększenia średniego stężenia leku w postaci niezwiązanej (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek: nie oceniano dotychczas farmakokinetyki tolkaponu u chorych z zaburzeniem czynności nerek. Związek pomiędzy czynnością nerek i farmakokinetyką tolkaponu oceniano jednak na podstawie farmakokinetyki populacyjnej w badaniach klinicznych. Dane dotyczące ponad 400 pacjentów potwierdziły, że w szerokim zakresie wartości klirensu kreatyniny (30 – 130 ml/min), farmakokinetyka tolkaponu nie zależy od czynności nerek. Zjawisko to może tłumaczyć fakt, że jedynie nieznaczna ilość tolkaponu wydalana się z moczem w formie niezmienionej, zaś glukuronid tolkaponu, będący jego głównym metabolitem, wydalany jest w moczu i z żółcią (w kale).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozrodczość, nie ujawniają występowania szczególnego ryzyka dla człowieka.

Działanie rakotwórcze i mutagenne: w grupach szczurów, którym podawano średnie i duże dawki leku w trakcie 24 – miesięcznego badania nad rakotwórczością, stwierdzono występowanie nowotworów pochodzenia nabłonkowego (gruczolaków i raków) odpowiednio u 3% i 5% zwierząt. Jednakże nie stwierdzono żadnych objawów toksycznego działania na nerki w grupie otrzymującej mniejsze dawki. W badaniu nad działaniem rakotwórczym u szczurów, którym podawano duże dawki leku, stwierdzono zwiększoną częstość występowania gruczolakoraków macicy. W badaniach nad działaniem rakotwórczym prowadzonym u myszy lub psów nie zaobserwowano podobnych zmian dotyczących nerek.

Działanie mutagenne: podczas pełnego zakresu badań nad działaniem mutagennym tolkaponu nie stwierdzono jego genotoksyczności.

Toksyczny wpływ na reprodukcję: tolkapon stosowany w monoterapii nie wywierał działania teratogennego, ani żadnego istotnego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wodorofosforan wapnia (bezwodny)

Celuloza mikrokrystaliczna

Poliwidon K30

Glikolan sodowy skrobi

Laktoza jednowodna

Talk

Stearynian magnezu

Powłoka tabletki:

Metylohydroksypropyloceluloza

Talk

Żółty tlenek żelaza (E 172)

Etyloceluloza

Dwutlenek tytanu (E 171)
Triacetin
Laurylosiarczan sodowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

5 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Preparat nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tasmar jest dostępny w opakowaniach z PVC/PE/PVDC typu blister (opakowania te zawierają 30 i 60 tabletek powlekanych) oraz w butelkach szklanych (opakowanie zawierające 30, 60 i 100 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie opakowania mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27 sierpnia 1997 / 31 sierpnia 2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO