

1. NÁZOV LIEKU

Tasmar 100 mg filmom obalená tableta

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg tolkaponu.
Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tasmar 100 mg je svetložltá, hexagonálna, bikonvexná filmom obalená tableta. Na jednej strane sú vyryté nápisy „TASMAR“ a „100“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

Keďže Tasmar sa má používať len v kombinácii s levodopa/benserazidom a levodopa/karbidopa, informácie o predpisovaní prípravkov obsahujúcich levodopu sú použiteľné pri súčasnom užívaní s Tasmalom.

4.1 Terapeutické indikácie

Tasmar je indikovaný v kombinácii s levodopa/benserazidom alebo levodopa/karbidopa pre použitie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou a motorickými fluktuáciami, ktorí reagujú na liečbu levodopy a ktorí nereagujú na iné inhibítory COMT alebo ich netolerujú (pozri 5.1). Kvôli riziku potenciálne fatálneho akútneho poškodenia funkcie pečene sa Tasmar nemá považovať za doplnkovú liečbu prvej línie k liečbe levodopa/benserazidom alebo levodopa/karbidopa (pozri 4.4 a 4.8). Ak sa do 3 týždňov od začiatku liečby neprejaví podstatná klinická prospešnosť lieku, liečba Tasmalom sa má prerušiť.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Tasmalu môžu predpísať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pokročilej Parkinsonovej choroby a ktorí budú na liečbu dozerat'.

Dávkovanie

Odporučená dávka Tasmalu je 100 mg trikrát denne, vždy ako doplnok k liečbe levodopy/benserazidom alebo levodopy/karbidopa. Dávkovanie sa môže zvýšiť na 200 mg trikrát denne len za výnimočných okolností, keď očakávaný zvýšený klinický účinok vyváži zvýšené riziko účinkov na pečeň (pozri 4.4 a 4.8). Ak sa u pacienta pri dávke 200 mg neprejaví do 3 týždňov od začatia liečby (bez ohľadu na dávku) očakávaný zvýšený účinok, liečba Tasmalom sa má prerušiť. Keďže neexistuje dôkaz ďalšieho účinku pri vyšších dávkach, maximálna terapeutická dávka 200 mg trikrát denne sa nemá prekročiť.

Funkcia pečene musí byť skontrolovaná pred začatím liečby Tasmalom a potom každé dva týždne počas prvého roka liečby, každé 4 týždne počas ďalších 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov. Ak sa dávka zvýši na 200 mg trikrát denne, hladina pečeňových enzýmov sa musí skontrolovať pred zvýšením dávky a potom podľa vyššie uvedenej frekvencie. (Pozri 4.4 a 4.8).

Liečba Tasmalom sa musí ukončiť ak ALT (alanínaminotransferáza) a/alebo AST (aspartátaminotransferáza) prevýši hornú hranicu normálu alebo symptómy alebo znaky predpokladajú zlyhanie pečene (pozri 4.4).

Úprava dávkovania levodopy počas liečby Tasmalom: Na začiatku liečby Tasmalom sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky zapríčinené zvýšenými koncentráciami levodopy, pretože Tasmal redukuje rozpad levodopy v tele. Na základe klinických skúšok sa zistilo, že viac ako 70% pacientov vyžadovalo zníženie dennej dávky levodopy, ak ich denná dávka levodopy bola >600 mg alebo ak pacienti mali pred začatím liečby dyskinézu strednej alebo závažnej intenzity.

Priemerné zníženie dennej dávky levodopy u pacientov vyžadujúcich zníženie dávky bolo asi 30%. Pri začatí liečby Tasmalom, musia byť všetci pacienti informovaní o symptómoch vyskytujúcich sa pri veľmi vysokej dávke levodopy a o tom, čo treba v takom prípade robiť ak sa objavia.

Úprava dávkovania levodopy, keď sa preruší liečba Tasmalom:

Nasledujúce návrhy sú založené na farmakologických úvahách a neboli vyhodnotené v klinických štúdiách. Dávku levodopy netreba znižovať, keď sa liečba Tasmalom preruší kvôli vedľajším účinkom zapríčineným príliš veľkou dávkou levodopy. Avšak ak bola liečba Tasmalom prerušená z iných dôvodov ako je príliš veľká dávka levodopy, dávkovanie levodopy bude možno potrebné zvýšiť na hladiny ekvivalentné alebo vyššie ako pred začiatkom liečby Tasmalom, zvlášť ak mal pacient veľmi zníženú dávku levodopy pri začiatku liečby Tasmalom. Pacienti musia byť v každom prípade sledovaní a poučení o symptómoch vyskytujúcich sa pri príliš malej dávke levodopy a o tom, čo treba v takom prípade robiť. Úprava dávkovania levodopy je s najväčšou pravdepodobnosťou požadovaná do 1-2 dní po ukončení liečby Tasmalom.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek (pozri 5.2): U pacientov s miernym alebo stredne závažným porušením funkcie obličiek (klírens kreatinínu je 30 ml/min alebo vyšší) sa neodporúča upraviť dávkovanie Tasmalu.

Pacienti s poškodením pečene (pozri 4.3): Tasmal je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene alebo so zvýšenými pečeňovými enzýmami.

Starší pacienti: neodporúča sa upraviť dávkovanie Tasmalu u starších pacientov.

Deti: Nie sú dostupné údaje o použití u detí, preto sa Tasmal nemá používať. Nie je identifikované potenciálne použitie tolkaponu u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Tasmal sa podáva perorálne trikrát denne. Prvá denná dávka Tasmalu sa musí užiť spolu s prvou dennou dávkou prípravku obsahujúceho levodopa a ďalšie dávky musia byť podané približne o 6 a 12 hodín neskôr.

Tasmal sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri 5.2).

Tablety Tasmalu sú obalené filmom a majú sa prehltnúť celé, pretože tolkapon má horkú chuť.

Tasmal sa môže kombinovať so všetkými liekovými formuláciami levodopa/benserazid a levodopa/karbidopa (pozri tiež 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Tasmal je kontraindikovaný u pacientov s:

- Ochorením pečene alebo zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov
- Ťažkou dyskinézou
- Predchádzajúcou anamnézou symptomatického komplexu neuroleptického malígneho syndrómu (NMS) a/alebo netraumatickou rbdomyolýzou
- Precitlivosťou na tolkapon alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku.
- Feochromocytóm

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečbu Tasmarom majú začať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pokročilej Parkinsonovej choroby, aby bolo zabezpečené stanovenie rizika v porovnaní s úžitkom z liečby. Tasmar sa nemá predpísať, kým sa nezhodujú riziká takejto liečby pre pacienta.

Ak sa do 3 týždňov od začiatku liečby neprejaví podstatný klinický úžitok, liečba Tasmarom sa má prerušiť.

Poškodenie funkcie pečene:

Pre zriedkavé, ale potenciálne smrteľné akútne poškodenie funkcie pečene sa Tasmar indikuje len u pacientov na levodopu odovodajúcu idiopatickú Parkinsonovu chorobu a u pacientov s motorickými fluktuáciami, ktorým chýba odpoveď alebo sú intolerantní na iné COMT inhibítory. Pravidelné sledovanie pečeňových enzýmov nemôže spoľahlivo predpovedať objavenie fulminantnej hepatitídy. Poškodenie pečene sa najčastejšie objavuje medzi 1 mesiacom a 6 mesiacmi po začiatku liečby Tasmarom. Neskorší nástup hepatitídy, po liečbe dlhšej ako 18 mesiacov, bol hlásený len výnimočne.“

Treba spomenúť, že pacientky môžu mať väčšie riziko poškodenia pečene (pozri 4.8).

Pred začatím liečby: Ak testy funkcie pečene nie sú normálne alebo ak sú náznaky poškodenia funkcie pečene, Tasmar sa nesmie predpísať. Ak sa Tasmar predpíše, musí sa pacient informovať o symptómoch, ktoré môžu naznačovať poškodenie funkcie pečene a kontaktovať okamžite lekára.

Počas liečby: Funkcia pečene sa má kontrolovať každé 2 týždne počas prvého roka liečby, každé 4 týždne počas ďalších 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov. Ak sa dávka zvýši na 200 mg trikrát denne, musí sa kontrolovať hladina pečeňových enzýmov pred zvýšením dávky a potom podľa vyššie uvedenej frekvencie. Ak hladina ALT prekročí 1 x ULN alebo ak sa rozvinú symptómy alebo príznaky naznačujúce zlyhanie pečene (pretrvávajúca nevoľnosť, únava, apatia, anorexia, žltáčka, tmavý moč, svrbenie, citlivosť v pravom hornom kvadrante), liečba sa musí ihneď prerušiť.

Pri prerušení liečby: U pacientov užívajúcich Tasmar, u ktorých sa prejavia známky akútneho poškodenia funkcie pečene a ktorí prestanú liek užívať, sa môže prejavovať zvýšené riziko poškodenia funkcie pečene, ak sa začne Tasmar užívať znova. Teda takíto pacienti nemajú prichádzať do úvahy pre opätovnú liečbu.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS):

U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa NMS zvyčajne pozoruje po prerušení alebo ukončení dopaminergnej liečby. Preto ak sa vyskytnú symptómy po znížení alebo prerušení liečby Tasmarom, lekár má uvažovať o zvýšení dávky levodopy pacientovi (pozri 4.2).

Ojedinelé prípady NMS súviseli s liečbou Tasmarom. Symptómy vyskytujúce sa počas liečby alebo krátko po liečbe Tasmarom majú tendenciu vymiznúť. NMS je charakterizovaný motorickými symptómami (stuhnutosť, myoklónia a tras), zmenami mentálneho stavu (chvenie, zmätenosť, strnulosť a kóma), zvýšenou teplotou, autonómnou dysfunkciou (labilný krvný tlak, tachykardia) a zvýšenými sérovými hladinami kreatínfosfokinázy (CPK), čo môže byť následkom myolózy. NMS sa má diagnostikovať, iba ak nie sú prítomné všetky vyššie spomenuté príznaky.

Pred začatím liečby: Pre zníženie rizika NMS sa pacientom s ťažkou formou dyskíniezy alebo predchádzajúcim NMS vrátane rabdomyolózy a hypertermie Tasmar nemá predpisovať (pozri 4.3). U pacientov užívajúcich viaceré lieky s účinkom na rôzne dráhy CNS (napríklad antidepresíva, neuroleptiká, anticholinérgné lieky) sa môže vyskytnúť vyššie riziko rozvoja NMS.

Dyskinéza, nevoľnosť a ďalšie nežiaduce reakcie spojené s užívaním levodopy: U pacientov sa môže v súvislosti s užívaním levodopy prejavovať nárast nežiaducich reakcií. Zníženie dávky levodopy (pozri 4.2) často môže zmierniť tieto nežiaduce reakcie.

Hnačka: Na základe klinických skúšok sa zistilo, že u 16% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 18% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne sa objavila hnačka v porovnaní s 8% pacientov, ktorí dostávali placebo. Hnačka spojená s užívaním Tasmaru sa zvyčajne začala 2 až 4 mesiace po začatí liečby. Hnačka viedla u 5% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 6% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne k zastaveniu liečby v porovnaní s 1% pacientov, ktorí dostávali placebo.

Interakcia s benserazidom: Následkom interakcie medzi vysokou dávkou benserazidu a tolkaponu (má za následok zvýšené hladiny benserazidu) si má lekár – kým sa nezíska viac skúseností, všimnúť si nežiaduce účinky v súvislosti s dávkou (pozri 4.5).

Inhibitory MAO-A: Tasmar sa nemá podávať spolu s neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (napr. fenelzín a tranilcypromín). Kombinácia s inhibítormi MAO-A a MAO-B je ekvivalentná s neselektívnym MAO inhibíciou, pretože sa nemusia byť obaja podávané spoločne s Tasmarom a prípravkami s levodopou (pozri tiež 4.5). Použitie selektívnych MAO-B inhibítorov nemusí byť vyššie ako odporučené dávky (napr. selegilín 10 mg/deň) keď sú spoločne podávané s Tasmarom.

Warfarín: Keďže klinické informácie týkajúce sa kombinácie warfarínu a tolkaponu sú obmedzené, majú sa sledovať parametre koagulácie, keď sa tieto lieky podávajú spoločne.

Intolerancia laktózy: Každá tableta obsahuje 7,5 mg laktózy. Toto množstvo pravdepodobne nie je dostatočné na spustenie symptómov laktózovej intolerancie. Pacienti so zriedkavou dedičnou intoleranciou laktózy, prekrytie deficitu laktózy alebo glukózogalaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Špeciálne skupiny: Pacienti s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) musia byť liečení s opatrnosťou. U tejto populácie nie sú dostupné informácie o tolerancii tolkaponu (pozri 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Tasmar, ako inhibítor COMT je známy tým, že zvyšuje biodostupnosť spoločne s podávanou levodopou. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergným vedľajším účinkom, pozorovaných po liečbe s inhibítormi COMT. Najčastejšie sú zvýšená dyskinézia, nauzea, vracanie, bolesť brucha, synkopa, ortostatické ťažkosti, zápcha, poruchy spánku, ospalosť, halucinácie.

Levodopa je spojovaná s nespavosťou a epizódami náhleho nástupu spánku. Veľmi zriedkavo bol popísaný náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch uvedomenia si alebo bez známok upozornenia. Počas liečby levodopou sa pacienti musia informovať o tomto a poradiť im cvičenia počas vedenia vozidiel alebo pri obluhovaní strojov. Pacienti, ktorí trpia ospalosťou a/alebo epizódami náhleho spánku sa musia vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhovaní strojov. Navyše sa má uvažovať o znížení dávkovania levodopy alebo ukončení liečby.

Väzba na proteíny: Hoci sa tolkapon vo veľkej miere viaže na proteíny, na základe štúdií *in vitro* sa zistilo, že tolkapon pri terapeutických koncentráciách nevytesňuje warfarín, tolbutamid, digitoxín a fenytoín z ich väzbových miest.

Katecholamíny a ďalšie lieky metabolizované katechol-O-metyltransferázou (COMT): Tolkapon môže mať vplyv na farmakokinetiku liekov metabolizovaných pomocou COMT. Na farmakokinetiku substrátu COMT karbidopa sa nepozorovali žiadne účinky. Pozorovala sa interakcia s benserazidom, ktorá môže viesť k zvýšeným hladinám benserazidu a jeho aktívneho metabolitu. Rozsah tohto účinku bol závislý od dávky benserazidu. Plazmatické koncentrácie benserazidu pozorované po podaní

tolkaponu a benserazidu-25 mg/levodopy boli stále v rozsahu hodnôt pozorovaných pri podávaní samotnej levodopy/benserazidu. Na druhej strane po podaní tolkaponu a benserazidu-50 mg/levodopy plazmatické koncentrácie benserazidu by mohli byť vyššie ako hladiny, ktoré sa zvyčajne pozorujú pri podávaní samotného levodopa/benserazidu. Účinok tolkaponu na farmakokinetiku ďalších liekov metabolizovaných pomocou COMT, napríklad α -metyldopa, dobutamínu, apomorfinu, adrenalínu a izoprenalínu nebol vyhodnotený. Lekár, ktorý liek predpisuje, si má všímať nežiaduce účinky spôsobené podľa očakávania zvýšenými plazmatickými hladinami týchto liekov, keď sa kombinujú s Tasmarom.

Účinok tolkaponu na metabolizmus iných liekov: Tolkapon vzhľadom na afinitu k cytochrómu CYP2C9 *in vitro* môže interferovať s liekmi, ktorých klírens je závislý od tejto metabolickej cesty, napríklad s tolbutamínom a warfarínom. V jednej štúdií o interakciách tolkapon nezmenil farmakokinetiku tolbutamínu. Preto sa klinicky významné interakcie zahŕňajúce cytochróm CYP2C9 zdajú nepravdepodobné.

Keďže klinické informácie týkajúce sa kombinácie warfarínu a tolkaponu sú obmedzené, majú sa sledovať parametre koagulácie, keď sa tieto lieky podávajú spoločne.

Tolkapon nezmenil farmakokinetiku desipramínu dokonca ani vtedy, keď sa oba lieky podieľali na glukuronidácii, ktorá bola ich hlavnou metabolickou dráhou.

Lieky, ktoré zvyšujú hladinu katecholamínov: Keďže tolkapon interferuje s metabolizmom katecholamínov, interakcie s ďalšími liekmi, ktoré ovplyvňujú hladiny katecholamínov, sú teoreticky možné.

Tolkapon nezmenil vplyv efedrínu, nepriameho sympatomimetika, na hemodynamické parametre alebo plazmatické hladiny katecholamínov ani v pokoji ani počas cvičenia. Keďže tolkapon nezmenil tolerovateľnosť efedrínu, tieto lieky sa môžu podávať spoločne.

Keď sa Tasmar podával spolu s levodopa/karbidopa a desipramínom, v krvnom tlaku, v pulzovej frekvencii ani v plazmatických koncentráciách desipramidu nastala významná zmena. Frekvencia nežiaducich účinkov sa celkovo slabo zvýšila. Tieto nežiaduce účinky boli predvídateľné na základe známych nežiaducich reakcií na každý z týchto troch liekov jednotlivo. Preto je potrebná opatnosť, keď sa silné inhibítory absorpcie noradrenalínu, napríklad desipramín, maprotilín alebo venlafaxin podávajú pacientom s Parkinsonovou chorobou, ktorí sú liečení Tasmarom a prípravkami obsahujúcimi levodopu.

V klinických štúdiách pacienti užívajúci Tasmar/ levodopa prípravky pozorovali podobné nežiaduce účinky, bez ohľadu na to, či súčasne dostávali alebo nedostávali selegilín (a MAO-B-inhibítor).

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita: Po podaní tolkaponu potkanom a králikom sa pozorovala embryofetálna toxicita (pozri 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tolkaponu u gravidných žien. Tasmar sa má použiť počas gravidity len ak potenciálny úžitok vyváži potenciálne riziko pre plod.

Laktácia: Štúdie na zvieratách dokázali vylúčovanie tolkaponu do materského mlieka.

Bezpečnosť tolkaponu u dojčiat nie je známa; preto ženy, ktoré sú liečené Tasmarom nemajú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Neexistuje žiaden dôkaz na základe klinických štúdií, že Tasmar má nežiaduci vplyv na pacientovu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacientov treba informovať, že ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť narušená symptómami Parkinsonovej choroby.

Tasmar, ako inhibítor COMT je známy tým, že zvyšuje biodostupnosť spoločne s podávanou levodopou. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergným vedľajším účinkom, pozorovaných po liečbe s inhibítormi COMT. Pacienti liečení levodopou a s prítomnosťou ospalivosti a/alebo epizód náhleho spánku sa musia informovať aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo vykonávaniu aktivít, kde poškodenie bdlosti môže viesť k vážnemu poraneniu alebo smrti (napr. obsluha strojov) pokiaľ nie sú rekurentné epizódy a ospalivosť odstránené (pozri tiež časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi účinkami spojenými s užívaním Tasmaru, ktoré boli frekventovanejšie ako v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo, sú uvedené v tabuľke nižšie. Avšak Tasmar ako COMT inhibítor je známy, že zvyšuje biodostupnosť spolupodávanej levodopy. Následné zvýšenie dopaminergnej stimulácie môže viesť k dopaminergickým vedľajším účinkom, ktoré boli pozorované po liečbe COMT inhibítormi. Najbežnejšie z nich sú dyskinéza, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, mdloby, ťažkosti s vylučovaním, poruchy spánku, ospalosť, halucinácie. Jedinou nežiaducou komplikáciou v klinických štúdiách, ktorá viedla k prerušeniu liečby Tasmarom, bola hnačka (pozri 4.4).

U 1% pacientov užívajúcich Tasmar 100 mg trikrát denne a u 3% pacientov užívajúcich Tasmar 200 mg trikrát denne sa pozorovalo viac ako trojnásobné zvýšenie hornej hranice normálu (ULN) alanínaminotransferázy (ALT). Toto zvýšenie bolo približne dvakrát pravdepodobnejšie u žien. Nárast sa zvyčajne objavil po 6 až 12 týždňoch od začiatku liečby a nebol spojený so žiadnymi klinickými príznakmi alebo symptómami. Asi v polovici prípadov sa hladiny transamináz spontánne vrátili k východiskovým hodnotám, zatiaľ čo pacienti pokračovali v liečbe Tasmarom. U ostatných sa po prerušení liečby hladiny transamináz vrátili k hodnotám pred liečbou.

Počas užívania lieku sa vyskytli zriedkavé prípady ťažkého poškodenia buniek pečene s následkom smrti (pozri 4.4).

Ojedinelé prípady pacientov so symptómami pripomínajúcimi symptomatický komplex neuroleptického malígneho syndrómu (pozri 4.4) sa pozorovali po znížení dávky Tasmaru alebo po prerušení liečby a po opätovnej liečbe Tasmarom, čo bolo sprevádzané významným znížením dávky ďalších súčasne podávaných dopaminergných liekov. Okrem sekundárnej NMS alebo ťažkej dyskinézy sa vyskytla rabdomyolýza.

Zmena farby moču: Tolkapon a jeho metabolity sú žlté a môžu spôsobiť neškodné zintenzívnenie farby pacientovho moču.

Skúsenosti s Tasmarom získané na základe paralelných randomizovaných štúdií s použitím placebo ako kontroly u pacientov s Parkinsonovou chorobou sú uvedené v nasledujúcej tabuľke, ktorá udáva nežiaduce účinky s potenciálnym vzťahom k užívaniu Tasmaru.

Súhrn nežiaducich účinkov potenciálne spojených s užívaním Tasmaru s hrubým pomerom výskytu v III. fáze štúdií s použitím placebo ako kontroly:

Triedy systémových orgánov	Výskyt*	Nežiaduce účinky	Placebo N=298 (%)	100 mg 3x denne Tolcapone N=296 (%)	200 mg 3 x denne Tolcapone N=298 (%)
Gastrointestinálne poruchy	Veľmi časté	Nauzea	17,8	30,4	34,9

Triedy systémových orgánov	Výskyt*	Nežiaduce účinky	Placebo N=298 (%)	100 mg 3x denne Tolcapone N=296 (%)	200 mg 3 x denne Tolcapone N=298 (%)
		Anorexia	12,8	18,9	22,8
		Diarea	7,7	15,5	18,1
	Časté	Vracanie	3,7	8,4	9,7
		Zápcha	5,0	6,4	8,4
		Suchosť v ústach	2,3	4,7	6,4
		Brušné bolesti	2,7	4,7	5,7
		Poruchy trávenia	1,7	4,1	3,0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesti v hrudníku	1,3	3,4	1,0
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie horného dýchacieho traktu	3,4	4,7	7,4
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dyskinéza	19,8	41,9	51,3
		Dystónia	17,1	18,6	22,1
		Bolesti hlavy	7,4	9,8	11,4
		Závrate	9,7	13,2	6,4
	Časté	Hypokinézia	0,7	0,7	2,7
Psychické poruchy	Veľmi časté	Poruchy spánku	18,1	23,6	24,8
		Nadmerné snívanie	17,1	21,3	16,4
		Ospalosť	13,4	17,9	14,4
		Zmätenosť	8,7	10,5	10,4
		Halucinácie	5,4	8,4	10,4
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Zafarbenie moču	0,7	2,4	7,4
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Chrípka	1,7	3,0	4,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Zvýšené potenie	2,3	4,4	7,4
Cievne poruchy	Veľmi časté	Ortostatické ťažkosti	13,8	16,6	16,8
	Časté	Synkopa	2,7	4,1	5,0

* Veľmi časté (>1/10); Časté (>1/100 <1/10); Menej časté (>1/1.000 <1/100); Zriedkavé (1/10.000 <1/1.000); Veľmi zriedkavé (<1/10.000)

4.9 Predávkovanie

Boli popísané prípady náhodného alebo zámerného predávkovania tabletami tolkaponu. Avšak klinické okolnosti v týchto prípadoch boli tak rozmanité, že sa nemôže urobiť celkový záver z týchto prípadov.

V týždňovej štúdii bola najvyššia dávka tolkaponu 800 mg trikrát denne podávaná zdravým starším dobrovoľníkom súčasne s levodopou alebo bez levodopy.. Maximálne plazmatické koncentrácie tolkaponu pri tejto dávke boli priemerne 30 µg/ml (v porovnaní s 3 a 6 µg/ml pri dávke tolkaponu 100 mg trikrát denne a 200 mg trikrát denne). Pozorovala sa nevoľnosť, vracanie a závraty, zvlášť v kombinácii s levodopou.

Liečba predávkovania: Odporúča sa hospitalizácia. Je indikovaná všeobecná podporná liečba. Vzhľadom na fyzikálnochemické vlastnosti tejto zlúčeniny hemodialýza pravdepodobne nie je potrebná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Tolkapon je perorálne aktívny, selektívny a reverzibilný inhibítor katechol-O-metyltransferázy (COMT). Súčasné podávanie s levodopou a inhibítorom dekarboxylázy aromatických aminokyselín (AADC-I) vedie k stabilnejším plazmatickým hladinám levodopy redukciou metabolizmu levodopy na 3-metoxy-4-hydroxy-L-fenylalanín (3-OMD).

U pacientov s Parkinsonovou chorobou sú vysoké hladiny plazmatického 3-OMD spojené so slabou odpoveďou na levodopu. Tolkapon značne znižuje tvorbu 3-OMD.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonikum, ATC kód: N04BX01

Klinická farmakológia

Štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov ukázali, že tolkapon po perorálnom podaní reverzibilne inhibuje aktivitu COMT v ľudských erytrocytoch. Táto inhibícia je úzko spätá s plazmatickou koncentráciou tolkaponu. Pri dávke 200 mg tolkaponu je maximálna inhibícia aktivity COMT v erytrocytoch priemerne vyššia ako 80%. Pri dávke Tasmaru 200 mg trikrát denne je inhibícia COMT v erytrocytoch 30 až 45%, bez rozvinutia tolerancie.

Prechodné zvýšenie nad hladiny aktivity COMT v erytrocytoch pred liečbou bolo pozorované po ukončení liečby tolkaponom. Avšak štúdia vykonaná u pacientov s Parkinsonovou chorobou potvrdila, že po prerušení liečby nenastala žiadna významná zmena vo farmakokinetike levodopy ani v odpovedi pacientov na levodopu v porovnaní s hladinami pred liečbou.

Keď sa Tasmar podáva spolu s levodopou, zvyšuje sa relatívna biologická dostupnosť (AUC) levodopy približne dvojnásobne. To je zapríčinené poklesom klirensu L-dopa, čo má za následok predĺženie polčasu terminálnej eliminácie ($t_{1/2}$) levodopy. To vo všeobecnosti nemalo vplyv na priemernú maximálnu plazmatickú koncentráciu levodopy (C_{max}) ani na čas výskytu (t_{max}). Začiatok tohto účinku sa pozoruje po prvom podaní lieku. Štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s Parkinsonovou chorobou potvrdili, že maximálny účinok sa pozoruje pri dávke 100 - 200 mg tolkaponu. Plazmatické hladiny 3-OMD značne klesali v závislosti od dávky tolkaponu, keď sa podával spolu s levodopou/AADC-1 (inhibítor dekarboxylázy aromatických aminokyselín) (benserazid alebo karbidopa).

Účinok tolkaponu na farmakokinetiku levodopy je podobný pri všetkých liekových formuláciách levodopa/benserazid a levodopa/karbidopa. Je závislý od dávky levodopy, od pomeru levodopy/AADC-I (benserazid alebo karbidopa) a od použitia formulácií s nepretržitým uvoľňovaním.

Klinické štúdie

Dvojité slepé kontrolované štúdie s placebom ukázali významné zníženie času bez účinku približne o 20 - 30% a podobný nárast času s účinkom, čo bolo sprevádzané redukciami závažnosti symptómov u fluktuujúcich pacientov užívajúcich Tasmar. Celkové vyhodnotenie účinnosti podľa výskumníkov tiež dokázalo významné zlepšenie.

Dvojito slepá skúška porovnávala Tasmar s entakaponom u pacientov s Parkinsonovou chorobou, u ktorých bol počas jedného dňa najmenej trojhodinový čas bez účinku, zatiaľ čo dostávali optimalizovanú liečbu levodopou. Primárnym výsledkom bol pomer pacientov s jednodinovým alebo viachodinovým časom účinku (pozri tabuľku 1).

Tab. 1: Primárny a sekundárny výsledok a následná analýza dvojitej slepej štúdie

	Entakapon N = 75	Tolkapon N = 75	p-hodnota	95% IS
Primárny výsledok Počet (pomer) \geq jedn hodinovou odpoveďou	32 (43%)	40 (53%)	p = 0,191	-5,2; 26,6
Sekundárny výsledok Počet (pomer) so stredným alebo značným zlepšením	19 (25%)	29 (39%)	p = 0,080	-1,4; 28,1
Počet (pomer) u oboch zlepšení pri primárnom a sekundárnom výsledku	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tolkaponu je v terapeutickom rozsahu lineárna a nezávisí od súčasného podávania levodopy/AADC-1 (benserazid alebo karbidopa).

Absorpcia: Tolkapon sa rýchlo absorbuje, pričom t_{max} je približne 2 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť pri perorálnom podávaní je okolo 65%. Tolkapon sa pri dávkovaní 100 mg trikrát denne alebo 200 mg trikrát denne neakumuluje. Pri takomto dávkovaní je C_{max} približne 3 a 6 $\mu\text{g/ml}$. Jedlo spomaľuje a znižuje absorpciu tolkaponu, avšak relatívna biologická dostupnosť dávky tolkaponu prijatého s jedlom je stále 80 až 90%.

Distribúcia: Objem distribúcie (V_{ss}) tolkaponu je malý (9 l). Tolkapon sa nedistribuuje vo veľkom rozsahu do tkanív, pretože sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99,9%). Pokusy *in vitro* dokázali, že tolkapon sa viaže zvlášť na sérový albumín.

Metabolizmus/Eliminácia: Tolkapon je takmer úplne metabolizovaný pred vylúčením. V moči sa zistilo nezmenené len veľmi malé množstvo (0,5% dávky). Hlavnou metabolickou dráhou tolkaponu je konjugácia s inaktívnym glukuronidom. Okrem toho táto zlúčenina je metylovaná pomocou COMT na 3-O-metyl-tolkapon a metabolizovaná pomocou cytochrómov P450 3A4 a P450 2A6 na primárny alkohol (hydroxylácia metylovej skupiny), ktorý je potom oxidovaný na kyselinu karboxylovú. Redukcia na predpokladaný amín ako aj následná N-acetylácia sa vyskytuje v malom rozsahu. Po perorálnom podaní sa 60% látky spojenej s liekom vylúči močom a 40% stolicou.

Tolkapon je liek s nízkym pomerom extrakcie (pomer extrakcie = 0,15), so stredným systémovým klírensom približne 7 l/h, $t_{1/2}$ tolkaponu je približne 2 hodiny.

Poškodenie funkcie pečene: Pre riziko poškodenia funkcie pečene, ktoré sa pozorovalo počas postmarketingového používania, je Tasmar kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene alebo so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov. Jedna štúdia vykonaná u pacientov s poškodením funkcie pečene dokázala, že stredne závažné necirhotické ochorenie pečene nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tolkaponu. Avšak u pacientov so stredne závažným cirhotickým ochorením pečene bol klírens neviazaného tolkaponu znížený takmer o 50%. Toto zníženie môže viesť k dvojnásobnému zvýšeniu priemernej koncentrácie neviazaného lieku.

Poškodenie funkcie obličiek: Farmakokinetika tolkaponu nebola skúmaná u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Avšak bol skúmaný vzťah funkcie obličiek a farmakokinetiky tolkaponu s využitím farmakokinetiky populácií počas klinických štúdií. Údaje od vyše 400 pacientov potvrdili, že nad širokým rozsahom hodnôt klírnsu kreatinínu (30 – 130 ml/min) farmakokinetika tolkaponu nebola ovplyvnená funkciou obličiek. To sa dá vysvetliť skutočnosťou, že do moču sa vylúči len zanedbateľné množstvo nezmeneného tolkaponu a hlavný metabolit tolkapon-glukuronid sa vylúči do moču a žlče (stolica).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenéza, mutagenéza: Na základe 24 mesačnej štúdie karcinogenicity sa dokázalo, že u 3% a 5% potkanov rozdelených do skupín so strednou a vysokou dávkou sa vyskytli obličkové epiteliálne nádory (adenómy alebo karcinómy). V štúdiu karcinogenicity sa nenašiel v skupine s nízkou dávkou žiadny náznak renálnej toxicity. V štúdiu karcinogenicity sa zistil zvýšený výskyt uterinných adenokarcinómov v skupine potkanov s vysokou dávkou lieku. V štúdiu karcinogenicity na myšiach alebo psoch sa nezískali žiadne renálne nálezy

Mutagenéza: Na základe úplnej série štúdií o mutagenicite sa dokázalo, že tolkapon nie je genotoxický.

Reprodukčná toxicita: Dokázalo sa, že keď sa tolkapon podáva samotný, nemá teratogénne účinky ani žiadne účinky na plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý)

Mikrokryštalická celulóza

Polyvidón K30

Sodná soľ karboxymetylškrobu

Monohydrát laktózy

Mastenec

Magnéziumstearát

Film tablety:

Metylhydroxypropylcelulóza

Mastenec

Žltý oxid železitý (E172)

Etylcelulóza

Oxid titaničitý (E171)

Triacetín

Laurylsulfát sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tasmar je dostupný v PVC/PE/PVDC blistroch (balenie obsahuje 30 alebo 60 filmom obalených tabliet) a v sklenených fľašiach (balenie obsahuje 30, 60 alebo 100 filmom obalených tabliet).

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

27.08.1997 / 31.08.2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU