

1. IME ZDRAVILA

Tasmar 100 mg filmsko obložena tableta

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tolkapona.
Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zdravilo Tasmar 100 mg je bleda do rahlo rumena, heksagonalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta. Na eni strani tablete je vgravirano "TASMAR" in "100".

4. KLINIČNI PODATKI

Ker se zdravilo Tasmar uporablja zgolj v kombinaciji z levodopo/benserazidom in levodopo/karbidopo, so navodila za predpisovanje omenjenih pripravkov z levodopo uporabna tudi za sočasno zdravljenje z zdravilom Tasmar.

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tasmar se uporablja v kombinaciji z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo pri bolnikih z na levodopo odzivno idiopatsko Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami, ki se niso odzvali na ostale zaviralce katehol-O-metiltransferaze (COMT), ali pa jih ne prenašajo (glejte 5.1). Zaradi tveganja za nastanek potencialno smrtne, akutne poškodbe jeter, zdravila Tasmar ne uporabljamo za dodatno zdravljenje prve izbire pri terapiji z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo (glejte 4.4 in 4.8). Če v treh tednih po začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar ne opazimo bistvenih kliničnih koristi, je treba zdravljenje z zdravilom Tasmar prekiniti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tasmar lahko predpišejo in zdravljenje spremljajo le zdravniki, izkušeni v zdravljenju napredovale Parkinsonove bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tasmar je 100 mg trikrat na dan, vedno kot dodatek zdravljenja z levodopo/benserazidom ali levodopo/karbidopo. Samo v izjemnih primerih, ko pričakovane zvečane klinične koristi upravičujejo povečano tveganje za jetrne poškodbe, naj se odmerek poveča na 200 mg trikrat na dan (glejte 4.4 in 4.8). Če se v 3 tednih od začetka zdravljenja ne pokažejo bistvene klinične koristi (ne glede na odmerek), je zdravljenje z zdravilom Tasmar treba prekiniti. Ker ni podatkov o dodatni učinkovitosti pri večjih odmerkih, največjega terapevtskega odmerka 200 mg trikrat na dan ne smemo preseči.

Jetrno funkcijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasmar in potem spremljati vsaka 2 tedna v prvem letu zdravljenja, vsake 4 tedne naslednjih 6 mesecev in potem vsakih 8 tednov. Če odmerek povečamo na 200 mg trikrat na dan, moramo pred tem kontrolirati jetrne encime in spremljanje nadaljevati z enako pogostnostjo, kot je navedeno zgoraj (glejte 4.4 in 4.8).

Zdravljenje z zdravilom Tasmar moramo prav tako prekiniti, če vrednosti ALT (alanin-aminotransferaza) in/ali AST (aspartat-aminotransferaza) presežejo zgornje referenčne vrednosti, ali če simptomi ali znaki kažejo na začetek jetrne okvare (glejte 4.4)

Prilagajanje odmerka levodope med zdravljenjem z zdravilom Tasmar

Ker zdravilo Tasmar zmanjša razgradnjo levodope v telesu, se lahko ob začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar zaradi zvišanih koncentracij levodope pojavijo neželeni učinki. V kliničnih preskušanjih je več kot 70 % bolnikov potrebovala zmanjšanje dnevnega odmerka levodope, če so jemali več kot 600 mg levodope na dan ali pa so pred začetkom zdravljenja imeli zmerno ali hudo diskinezijo.

Bolnikom, ki so potrebovali zmanjšanje odmerka, so dnevne odmerke levodope v povprečju zmanjšali za okoli 30 %. Vse bolnike je ob začetku zdravljenja z zdravilom Tasmar treba seznaniti s simptomi presežka levodope in potrebnimi ukrepi, če do tega pride.

Prilagajanje odmerka levodope ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar

Naslednji predlogi so osnovani glede na farmakologijo in niso bili vrednoteni v kliničnih preskušanjih. Odmerkov levodope naj ne bi zmanjševali, kadar zdravljenje z zdravilom Tasmar prekinemo zaradi neželenih učinkov, povezanih s presežkom levodope. Kadar pa terapijo z zdravilom Tasmar prekinemo zaradi razlogov, drugačnih kot je presežek levodope, bo odmerek levodope verjetno treba zvečati na enak ali večji kot pred uvedbo terapije z zdravilom Tasmar, še posebno, če so bolniku odmerek levodope po uvedbi zdravila Tasmar močno zmanjšali. V vseh primerih je treba bolnike poučiti o simptomih pomanjkanja levodope in ukrepih ob njegovem morebitnem pojavu. Odmerek levodope je najverjetneje treba prilagoditi v 1 do 2 dneh po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar.

Bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo (glejte 5.2): bolnikom z blažjo ali zmerno okvaro ledvične funkcije (kreatininski očistek 30 ml/min ali več) ni treba prilagajati odmerkov zdravila Tasmar.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte 4.3): zdravilo Tasmar je kontraindicirano pri bolnikih z jetrno boleznijo ali povišanimi jetrnimi encimi.

Starejši bolniki: odmerkov zdravila Tasmar pri starejših bolnikih ni treba prilagajati.

Otroci: zdravila Tasmar pri otrocih ne uporabljamo, saj podatkov ni na voljo. Možne uporabe tolkapona pri otrocih niso ugotovili.

Način uporabe

Zdravilo Tasmar se jemlje peroralno trikrat na dan. Prvi dnevni odmerek zdravila Tasmar je treba vzeti skupaj s prvim dnevnim odmerkom pripravka z levodopo, naslednja odmerka pa naj se vzameta približno 6 in 12 ur pozneje.

Zdravilo Tasmar se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte 5.2).

Tablete Tasmar so filmsko obložene in jih je treba pogoltniti cele, ker ima tolkapon grenak okus.

Zdravilo Tasmar lahko kombiniramo z vsemi farmacevtskimi formulacijami levodope/benserazida in levodope/karbidope (glejte 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Tasmar je kontraindicirano pri bolnikih z:

- znaki jetrne bolezni ali povišanimi jetrnimi encimi,
- hudo diskinezijo,
- anamnezo malignega nevroleptičnega sindroma s kompleksom simptomov (NMS) in/ali netravnatsko rabdomiolizo ali hipertermijo,
- preobčutljivostjo za tolkapon ali katerokoli pomožno snov,
- feokromocitomom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z zdravilom Tasmar naj uvedejo le zdravniki, izkušeni v zdravljenju napredovale Parkinsonove bolezni, da je zagotovljena primerna ocena razmerja med tveganjem in koristjo

zdravljenja. Zdravilo Tasmar se ne sme predpisati, dokler ni popolne poučne obravnave tveganja z bolnikom.

Zdravljenje z zdravilom Tasmar je treba prekiniti, če bistvene klinične koristi niso opažene v prvih 3 tednih zdravljenja ne glede na odmere.

Poškodbe jeter

Zaradi tveganja za nastanek redke, a potencialno smrtno akutne poškodbe jeter, je zdravilo Tasmar indicirano le pri bolnikih z na levodopo odzivno idiopatsko Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami, ki niso odgovorili na zdravljenje z ostalimi zaviralci COMT ali jih ne prenašajo. S periodičnim spremljanjem jetrnih encimov ne moremo zanesljivo napovedati nastanka fulminantnega hepatitisa. Toda, v splošnem smatramo, da zgodnje odkritje z zdravili povzročene jetrne poškodbe skupaj s takojšnjo ukinitvijo osumljenega zdravila, poveča možnost okrevanja. Jetrna poškodba se je največkrat pojavila med 1. in 6. mesecem zdravljenja z zdravilom Tasmar. Poredkoma se pojavi kasnejša jetrna poškodba po približno 18 mesecih zdravljenja.

Prav tako je treba omeniti, da utegne biti tveganje za jetrne poškodbe večje pri ženskah (glejte 4.8).

Pred začetkom zdravljenja: če jetrni testi niso normalni ali obstajajo znaki jetrne okvare, se zdravila Tasmar ne sme predpisati. Če zdravilo Tasmar nameravamo predpisati, mora biti bolnik obveščen o znakih in simptomih, ki lahko kažejo na jetrno poškodbo in o tem, da nemudoma obvesti zdravnika.

Med zdravljenjem: delovanje jeter je treba kontrolirati vsaka 2 tedna v prvem letu zdravljenja, vsake 4 tedne naslednjih 6 mesecev in vsakih 8 tednov za tem. Če odmerek povečamo na 200 mg trikrat na dan, moramo jetrne encime kontrolirati pred tem in nadaljevati z enako pogostnostjo, kot je navedeno zgoraj. Zdravljenje se mora takoj prekiniti, če vrednosti ALT in/ali AST presežejo zgornjo referenčno vrednost, ali če se razvijejo simptomi ali znaki, ki kažejo na začetek jetrne okvare (nenehna slabost, utrujenost, letargija, anoreksija, zlatenica, temen urin, pruritus, občutljivost zgornjega desnega kvadranta).

Če zdravljenje prekinemo: bolniki, ki med zdravljenjem z zdravilom Tasmar kažejo znake akutne jetrne poškodbe in jim zdravilo ukinemo, so verjetno izpostavljeni večjemu tveganju za poškodbo jeter, če zdravilo Tasmar ponovno uvedemo. Taki bolniki niso primerni za ponovno zdravljenje.

Maligni nevroleptični sindrom (NMS)

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo se NMS pojavi predvsem takrat, ko prekinjamo ali ukinjamo dopaminergike. Če se simptomi pojavijo po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar, naj zdravniki razmislijo o zvečanju bolnikovega odmerka levodope (glejte 4.2).

Posamezni primeri skladni z NMS so bili povezani z zdravljenjem z zdravilom Tasmar. Simptomi se običajno pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasmar. NMS je opredeljen z motoričnimi simptomi (togost, mioklonus in tremor), spremembami v mentalnem statusu (agitacija, zmedenost, stupor in koma), zvišano telesno temperaturo, avtonomno disfunkcijo (nestabilen krvni tlak, tahikardija) in povišano serumsko kreatin-fosfokinazo (CPK), ki je lahko posledica miolize. Tudi brez vseh zgoraj naštetih pojavov je potrebno pretehtati diagnozo NMS. Z vzpostavitvijo te diagnoze moramo zdravljenje z zdravilom Tasmar nemudoma prekiniti in skrbno spremljati bolnika.

Pred začetkom zdravljenja: da bi zmanjšali tveganje za NMS, bolnikom s hudo diskinezijo in anamnezo NMS, vključno z rabdomiolizo ali hipertermijo, zdravila Tasmar ne predpisujemo (glejte 4.3). Bolniki, ki jemljejo več zdravil z učinki na različne poti v osrednjem živčnem sistemu (npr. antidepresive, nevroleptike, antiholinergike), so verjetno izpostavljeni večjemu tveganju za

Diskinezija, slabost in drugi neželeni učinki, povezani z levodopo: bolniki lahko izkusijo več neželenih učinkov povezanih z levodopo. Zmanjšanje odmerka levodope (glejte 4.2) lahko velikokrat ublaži neželene učinke.

Diareja: v kliničnih preskušanjih se je diareja pojavila pri 16 % bolnikov, ki so prejeli 100 mg trikrat na dan, in pri 18 %, ki so prejeli 200 mg trikrat na dan, v primerjavi z 8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Diareja, povezana z zdravilom Tasmar, se je pojavila 2 do 4 mesece po začetku zdravljenja. Diareja je bila vzrok ukinitvi zdravljenja Tasmar pri 5 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Tasmar 100 mg trikrat na dan, in 6 % bolnikov z odmerjanjem 200 mg trikrat na dan v primerjavi z 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Interakcija z benserazidom: zaradi medsebojnega delovanja med velikimi odmerki benserazida in tolkapona (ki se kažejo v povišanih vrednostih benserazida), mora biti predpisovalec, preden dobi več izkušenj, pozoren na odmerka odvisne neželene učinke (glejte 4.5).

Zaviralci MAO-A: zdravilo Tasmar ne smemo jemati skupaj z neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO), npr. fenelzinom ali tranilciprominom. Kombinacije zaviralcev MAO-A in MAO-B se skupaj z zdravilom Tasmar in pripravki levodope ne sme jemati, saj je kombinacija enakovredna neselektivnemu zaviranju MAO (glejte tudi 4.5). Selektivnih zaviralcev MAO-B se ne sme uporabljati v odmerkih, večjih od priporočenih (npr. selegilin 10 mg/dan), kadar se jemljejo skupaj z zdravilom Tasmar.

Varfarin: klinične informacije o kombinaciji varfarina in tolkapona so omejene, zato je treba ob sočasnem dajanju teh dveh zdravil spremljati koagulacijske parametre.

Intoleranca za laktozo: vsaka tableta vsebuje 7,5 mg laktoze, ta količina pa verjetno ni zadostna, da bi sprožila simptome laktozne intolerance.

Bolniki z redko dedno obliko galaktozne intolerance, pomanjkanjem Lapp laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

Posebne skupine bolnikov: bolnike s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je treba zdraviti s previdnostjo. Ni podatkov o prenašanju tolkapona pri teh skupinah bolnikov (glejte 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Najpogostejši od teh neželenih učinkov so povečana diskinezija, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, sinkopa, ortostatske težave, zaprtje, motnje spanja, somnolenca, halucinacije.

Levodopo povezujejo s somnolenco in obdobji nenadnega uspavanja. Nenadno uspavanje med dnevnimi dejavnostmi, v nekaterih primerih brez zavedanja ali opozorilnih znakov, je bilo redko. Bolnike moramo o tem obvestiti in jim svetovati naj bodo pazljivi pri vožnji ali upravljanju strojev med zdravljenjem z levodopo. Bolniki, ki so občutili zaspanost in/ali doživeli obdobje nenadnega uspavanja morajo opustiti vožnjo ali upravljanje s stroji. Nadalje je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka levodope ali prekinitvi zdravljenja.

Vezava na proteine: čeprav se tolkapon v veliki meri veže na proteine, so *in vitro* študije pokazale, da pri terapevtskih koncentracijah ne spodrija varfarina, tolbutamida, digitoksina in fenitoina iz njihovih vezalnih mest.

Kateholi in druga zdravila, ki se presnavljajo s katehol-O-metiltransferazo (COMT): tolkapon lahko vpliva na farmakokinetiko učinkovin, ki se presnavljajo s COMT. Na farmakokinetiko COMT substrata karbidope učinkov niso opazili. Medsebojno delovanje je bilo opaženo z benserazidom, kar

lahko vodi v povišanje koncentracij benserazida in njegovega aktivnega presnovka. Velikost učinka je bila odvisna od odmerka benserazida. Plazemske koncentracije benserazida so bile po sočasnem dajanju tolkapona in 25 mg benserazida z levodopo še vedno v mejah vrednosti, opaženih po samostojnem dajanju kombinacije levodopa/benserazid. Po drugi strani pa lahko po sočasnem dajanju tolkapona in 50 mg benserazida z levodopo plazemske koncentracije benserazida narastejo prek običajnih ravni, opaženih po dajanju kombinacije levodopa/benserazid. Učinek tolkapona na farmakokinetiko drugih zdravil, ki se presnavljajo s COMT, kot je α -metildopa, dobutamid, apomorfin, adrenalin in izoprenalin, ni bil ocenjen. Predpisovalec mora biti pozoren na neželene učinke, povzročene z domnevno zvišanimi plazemskimi ravnimi teh učinkovin, kadar se kombinirajo z zdravilom Tasmar.

Učinek tolkapona na presnavljanje drugih zdravil: zaradi *in vitro* afinitete tolkapona za citokrom CYP2C9, lahko med tolkaponom in zdravili, katerih očistek je odvisen od te presnovne poti, kot sta tolbutamid in varfarin, pride do medsebojnega delovanja. V študiji medsebojnega delovanja tolkapon ni spremenil farmakokinetike tolbutamida. Zatorej klinično pomembne interakcije, povezane s citokromom CYP2C9, niso verjetne.

Klinične informacije o kombinaciji varfarina in tolkapona so omejene, zato je treba ob sočasnem dajanju teh dveh zdravil spremljati koagulacijske parametre.

Tolkapon ni spremenil farmakokinetike dezipramina, čeprav se obe zdravili presnavljata z glukuronidacijo kot glavno presnovno potjo.

Zdravila, ki povišajo kateholamine: ker tolkapon vpliva na presnovo kateholaminov, so interakcije z ostalimi zdravili, ki vplivajo na kateholamine, teoretično možne.

Tolkapon ni vplival na učinek efedrina, indirektnega simpatomimetika, na hemodinamske parametre ali ravni kateholaminov v plazmi tako med počitkom kot aktivnostjo. Ker tolkapon ni spremenil prenašanja efedrina, se lahko ti dve zdravili dajeta skupaj.

Ko so zdravilo Tasmar dajali skupaj z levodopo/karbidopo in dezipraminom, ni bilo pomembnih sprememb v krvnem tlaku, srčni frekvenci in plazemskih koncentracijah dezipramina. Skupno se je pogostnost neželenih učinkov rahlo povečala. Te neželene učinke je bilo mogoče napovedati na osnovi znanih neželenih reakcij vsakega od treh zdravil posamezno. Kadar močne zaviralce ponovnega privzema noradrenalina, kot so dezipramin, maprotilin ali venlafaksin, dajemo bolnikom s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenim z zdravilom Tasmar in pripravki levodope, je potrebna previdnost.

V kliničnih preskušanjih so bolniki, ki so prejeli zdravilo Tasmar in pripravke z levodopo, poročali o podobnem profilu neželenih učinkov neodvisno od tega, ali so sočasno jemali selegilin (zaviralec MAO-B).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: toksični vpliv na zarodek ali plod je bil opažen po dajanju tolkapona pri podganah in zajcih (glejte 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Ni primernih podatkov o uporabi tolkapona pri nosečnicah. Zdravilo Tasmar naj se zato v nosečnosti uporablja le, če pričakovana korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje: tolkapon se je v študijah na živalih izločal v materino mleko.

Varnost tolkapona za dojenčke ni znana; zato naj ženske med zdravljenjem z zdravilom Tasmar ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu zdravila Tasmar na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Iz kliničnih študij ni dokazov, da bi zdravilo Tasmar negativno vplivalo na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vseeno je treba bolnikom pojasniti, da je lahko njihova sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi simptomov Parkinsonove bolezni zmanjšana.

Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Bolnike, ki se zdravijo z levodopo in so občutili zaspanost in/ali doživeli obdobja nenadnega uspavanja moramo obvestiti, da opustijo vožnjo ali vključevanje v dejavnosti, kjer bi zaradi zmanjšane pozornosti sebe ali druge izpostavili tveganju za resne poškodbe ali smrt (npr. upravljanje strojev), dokler taka ponavljajoča se obdobja in zaspanost ne minejo (glejte tudi poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opaženi neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Tasmar, ki so se pojavili pogosteje kot pri s placebom zdravljenih bolnikih, so naštetih v spodnji preglednici. Zdravilo Tasmar, kot COMT zaviralec, zviša biološko uporabnost sočasno dajane levodope. Posledično povečanje dopaminergične stimulacije lahko vodi do dopaminergičnih neželenih učinkov opaženih po zdravljenju s COMT zaviralci. Najpogostejši od teh neželenih učinkov so povečana diskinezija, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, sinkopa, ortostatske težave, zaprtje, motnje spanja, somnolenca, halucinacije.

Edini neželeni učinek, ki je pogosto vodil k prekinitvi jemanja zdravila Tasmar v kliničnih preskušanjih, je bila diareja (glejte 4.4).

Povišanje alanin-aminotransferaze (ALT) do več kot trikratne zgornje referenčne vrednosti, se je pojavilo pri 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasmar 100 mg trikrat na dan in pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasmar 200 mg trikrat na dan. Povišanja so bila dvakrat verjetnejša pri ženskah. Navadno so se pojavila med 6 in 12 tednom zdravljenja, in niso bila povezana z nobenimi kliničnimi znaki ali simptomi. Pri približno polovici primerov so se vrednosti transaminaze spontano vrnila na osnovne vrednosti, medtem ko so bolniki nadaljevali zdravljenje z zdravilom Tasmar. Ostalim so se vrednosti transaminaze po prekinitvi zdravljenja vrnila na vrednosti pred zdravljenjem.

Redki primeri hude hepatocelularne poškodbe s smrtnim izidom so bili opisani v času trženja zdravila (glejte 4.4).

Opisani so bili posamezni primeri bolnikov s simptomi, ki so nakazovali na maligni nevroleptični sindrom z vrsto simptomov (glejte 4.4), nastalimi po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravila Tasmar, in po uvedbi zdravila Tasmar, kadar so obenem bolniku precej zmanjšali odmerke ostalih sočasno prejetih dopaminergikov. Poleg tega je bila opažena rbdomioliza, pridružena NMS ali hudi diskineziji.

Razbarvanje urina: tolkapon in njegovi presnovki so rumeni in lahko povzročijo neškodljivo ojačitev barve bolnikovega urina.

Izkušnje z zdravilom Tasmar, dobljene v vzporednih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, so prikazane v naslednji preglednici, ki navaja neželene reakcije z možno povezavo z zdravilom Tasmar.

Povzetek neželenih reakcij, potencialno povezanih z zdravilom Tasmar, z grobimi deleži pojavnosti za fazo III s placebom kontroliranih študij:

Organski sistem	Pogostnost*	Škodljivi pojavi	Placebo N=298 (%)	100 mg tid Tolkapon N=296 (%)	200 mg tid Tolkapon N=298 (%)
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Slabost	17,8	30,4	34,9

Organski sistem	Pogostnost*	Škodljivi pojavi	Placebo N=298 (%)	100 mg tid Tolkapon N=296 (%)	200 mg tid Tolkapon N=298 (%)
		Anoreksija	12,8	18,9	22,8
		Driska	7,7	15,5	18,1
	Pogosto	Bruhanje	3,7	8,4	9,7
		Zaprteje	5,0	6,4	8,4
		Kserostomija	2,3	4,7	6,4
		Bolečine v trebuhu	2,7	4,7	5,7
		Dispepsija	1,7	4,1	3,0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosto	Bolečine v prsih	1,3	3,4	1,0
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosto	Infekcije zgornjih dihal	3,4	4,7	7,4
Bolezni živčevja	Zelo pogosto	Diskinezija	19,8	41,9	51,3
		Distonija	17,1	18,6	22,1
		Glavobol	7,4	9,8	11,4
		Omotica	9,7	13,2	6,4
	Pogosto	Hipokinezija	0,7	0,7	2,7
Psihiatrične motnje	Zelo pogosto	Spalne motnje	18,1	23,6	24,8
		Prekomerne sanje	17,1	21,3	16,4
		Somnolenca	13,4	17,9	14,4
		Zmedenost	8,7	10,5	10,4
		Halucinacija	5,4	8,4	10,4
Bolezni sečil	Pogosto	Obarvan urin	0,7	2,4	7,4
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosto	Gripa	1,7	3,0	4,0
Bolezni kože in podkožja	Pogosto	Povečano potenje	2,3	4,4	7,4
Žilne bolezni	Zelo pogosto	Ortostatične motnje	13,8	16,6	16,8
	Pogosto	Sinkopa	2,7	4,1	5,0

* Zelo pogosti (>1/10); pogosti (>1/100 <1/10); občasni (>1/1.000 <1/100); redki (1/10.000 <1/1.000); zelo redki (<1/10.000)

4.9 Preveliko odmerjanje

Znani so posamezni primeri bodisi slučajnega bodisi namernega prevelikega odmerjanja tablet tolkapona. Klinične okoliščine v teh primerih so bile tako raznolike, da iz njih ne moremo strniti splošnih zaključkov.

Največji odmerek tolkapona pri zdravih starejših prostovoljcih s sočasnim dajanjem in brez sočasnega dajanja levodope v enotedenski študiji je bil 800 mg trikrat na dan. Najvišje plazemske koncentracije tolkapona pri tem odmerku so bile v povprečju 30 µg/ml (v primerjavi s 3 µg/ml pri 100 mg odmerku trikrat na dan in 6 µg/ml pri 200 mg tolkapona trikrat na dan). Posebno v kombinaciji z levodopo so opazili slabost, bruhanje in vrtoglavost.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju: priporoča se hospitalizacija. Indicirana je splošna podporna oskrba. Glede na fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine hemodializa verjetno ne bo koristila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Tolkapon je peroralno aktivni, selektivni in reverzibilni zaviralec katehol-O-metiltransferaze (COMT). Če je dan sočasno z levodopo in zaviralcem aromatske aminokislinske dekarboksilaze (AADC-I), omogoča bolj stabilne plazemske vrednosti levodope z zmanjšanjem presnove levodope v 3-metoksi-4-hidroksil-L-fenilalanin (3-OMD).

Visoke vrednosti plazemskega 3-OMD povezujejo s slabim odzivom na levodopo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Tolkapon občutno zmanjša nastajanje 3-OMD.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki. Oznaka ATC: N04BX01

Klinična farmakologija

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da tolkapon reverzibilno zavira humano eritrocitno aktivnost COMT po peroralnem dajanju. Zaviranje je tesno povezano s plazemsko koncentracijo tolkapona. Z 200 mg tolkapona je maksimalno zaviranje eritrocitne COMT aktivnosti v povprečju večje od 80 %. Med odmerjanjem zdravila Tasmar 200 mg trikrat na dan je zaviranje eritrocitne COMT tik pred naslednjim odmerkom 30 % do 45 % brez razvoja tolerance.

Po ukinitvi tolkapona so opazili prehodno povečanje eritrocitne aktivnosti COMT nad vrednosti pred zdravljenjem. Toda študija pri Parkinsonovih bolnikih je potrdila, da v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem, po prekinitvi zdravljenja ni bilo pomembnih sprememb v farmakokinetiki levodope ali v odzivu bolnika na levodopo.

Kadar se zdravilo Tasmar daje skupaj z levodopo, poveča relativno biološko uporabnost (AUC) levodope približno dvakratno. To je zaradi zmanjšanja očistka L-dope, ki se kaže v podaljšanju končne eliminacijske razpolovne dobe ($t_{1/2}$) levodope. Povprečna najvišja plazemska koncentracija levodope (C_{max}) in čas nastopa (t_{max}) na splošno nista bila spremenjena. Učinek nastopi po prvem dajanju. Študije pri zdravih prostovoljcih in Parkinsonovih bolnikih so potrdile, da največji učinek nastane s 100 - 200 mg tolkapona. Tolkapon je znatno in od odmerka odvisno znižal plazemske vrednosti 3-OMD, kadar se je dajal skupaj z levodopo/AADC-I (zaviralcem aromatske aminokislinske dekarboksilaze) (benserazidom ali karbidopo).

Tolkaponov učinek na farmakokinetiko levodope je podoben za vse farmacevtske formulacije levodope/benserazida in levodope/karbidope. Neodvisen je od odmerka levodope, razmerja levodopa/AADC-I (benserazid ali karbidopa) in uporabe pripravkov s podaljšanim sproščanjem.

Klinične študije

Dvojno slepe s placebom kontrolirane klinične študije so pokazale pomembno zmanjšanje prekinitvenega (OFF time) obdobja za približno 20 do 30 % in podobno povečanje vključitvenega (ON time) obdobja, skupaj z zmanjšano resnostjo simptomov bolnikov s fluktuacijami, ki prejemajo zdravilo Tasmar. Preiskovalčevo celostno vrednotenje učinkovitosti je prav tako pokazalo pomembno izboljšanje.

Dvojno slepo preskušanje je primerjalo zdravilo Tasmar z entakaponom pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli najmanj triurno prekinitveno (OFF time) obdobje na dan, medtem ko so prejeli optimizirano terapijo z levodopo. Primarni izid je bilo razmerje bolnikov z eno- ali večurnim povečanjem vključitvenega (ON time) obdobja (glejte preglednico 1).

Preglednica 1. Primarni in sekundarni izidi dvojno slepega preskušanja

	entakapon n = 75	tolkapon n = 75	p- vrednost	95- % interval zaupanja
Primarni izidi				
število (delež) odgovorov z \geq enournim vključitvenim (ON time) obdobjem	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	-5,2; 26,6
Sekundarni izidi				
število (delež) z zmernim do izrazitim izboljšanjem	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	-1,4; 28,1
število (delež) bolnikov s sekundarnim izidom	13 (17 %)	24 (32 %)	ni voljo	ni na voljo

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V terapevtskih odmerkih je farmakokinetika tolkapona linearna in neodvisna od sočasnega dajanja levodope/AADC-I (benserazida ali karbidope).

Absorpcija: tolkapon se hitro absorbira s t_{max} približno 2 uri. Absolutna biološka uporabnost po peroralnem dajanju je okoli 65-%. Tolkapon se ne kopiči pri odmerjanju 100 ali 200 mg trikrat na dan. Pri teh odmerkih je C_{max} približno 3 (pri 100 mg) in 6 μ g (pri 200 mg). Hrana upočasni in zmanjša absorpcijo tolkapona, relativna biološka uporabnost odmerka tolkapona, če ga jemljemo s hrano, pa je še vedno 80- do 90-%.

Porazdelitev: volumen porazdelitve (V_{ss}) tolkapona je majhen (9 l). Tolkapon se v tkiva ne porazdeli v velikem obsegu zaradi njegove visoke vezave na plazemske proteine (> 99,9 %). *In vitro* poskusi so pokazali, da se tolkapon veže pretežno na serumske albumine.

Presnova/izločanje: tolkapon se pred izločanjem skoraj popolnoma presnovi, zelo majhne količine nespremenjenega (0,5 % odmerka) pa najdemo v urinu. Glavna presnovna pot tolkapona je konjugacija v neaktivni glukuronid. Dodatno se spojina metilira s COMT v 3-O-metil tolkapon in presnavlja s citokromi P450 3A4 in P450 2A6 v primarni alkohol (hidroksilacija metilne skupine), ki se nato oksidira v karboksilno kislino. Redukcija v domnevni amin se tako kot posledična N-acetilacija pojavi v manjšem obsegu. Po peroralnem jemanju se 60 % z zdravilom povezanih substanc izloči v urin in 40 % v blato.

Tolkapon je zdravilo z nizkim razmerjem izločanja (razmerje izločanja = 0,15) z zmernim sistemskim očistkom približno 7 l/h, $t_{1/2}$ tolkapona je približno 2 uri.

Jetrna okvara: zaradi tveganja za jetrno poškodbo, opaženega med uporabo v času trženja, je zdravilo Tasmar kontraindicirano pri bolnikih z jetrno boleznijo ali povišanimi jetrnimi encimi. Študija pri bolnikih z jetrno okvaro je pokazala, da zmerena necirotična jetrna bolezen ni imela vpliva na farmakokinetiko tolkapona. V nasprotju s tem se je pri bolnikih z zmerno cirotično jetrno boleznijo očistek nevezanega tolkapona zmanjšal za skoraj 50 %. To zmanjšanje lahko dvakratno poveča povprečno koncentracijo nevezane učinkovine.

Ledvična okvara: pri bolnikih z ledvično okvaro farmakokinetike tolkapona niso proučevali. Razmerje med ledvično funkcijo in farmakokinetiko tolkapona so v nasprotju s tem raziskovali z uporabo populacijske farmakokinetike med kliničnimi preskušnji. Podatki več kot 400 bolnikov so potrdili, da je v velikem razponu vrednosti očistka kreatinina (30 do 130 ml/min) farmakokinetika tolkapona neodvisna od ledvične funkcije. To lahko razložimo z dejstvom, da se samo zanemarljiva količina nespremenjenega tolkapona izloča v urin in da se glavni presnovek, tolkapon-glukuronid izloča v urin in z žolčem (blatom).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost za razmnoževanje ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogenost, mutagenesa: v 24-mesečni študiji kancerogenega potenciala se je izkazalo, da je 3 % podgan v skupini s srednje velikimi odmerki in 5 % podgan v skupini z velikimi odmerki, imelo ledvične epiteljske tumorje (adenome ali karcinome). V skupini z nizkimi odmerki pa znakov škodljivih učinkov za ledvice niso opazili. V skupini z visokimi odmerki so pri podganah v študijah kancerogenosti opazili povečano incidenco adenokarcinoma maternice. V študijah kancerogenosti na miših ali psih glede ledvic ni bilo podobnih ugotovitev.

Mutagenesa: tolkapon se ni izkazal za genotoksičnega v vseh serijah študij mutagenosti.

Vplivi na sposobnost za razmnoževanje: tolkapon, dajan samostojno, se ni izkazal za teratogenega, niti da bi neugodno vplival na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat,
mikrokristalna celuloza,
povidon K30,
natrijev karboksimetilškrob,
monohidrat laktoze,
smukec,
magnezijev stearat.

Filmska obloga:

hipromeloza,
smukec,
rumeni železov oksid (E172),
etilceluloza,
titanov dioksid (E171),
triacetin,
natrijev lavrilsulfat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Tasmar je na voljo v pretisnih omotih PVC/PE/PVDC (velikost pakiranja je 30 in 60 filmsko obloženih tablet) in stekleničkah (velikost pakiranja je 30, 60 in 100 filmsko obloženih tablet).

Na trgu ni na voljo vseh pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

27. avgust 1997 / 31. avgust 2004

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA