

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tasmar 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tolkapon.

Beträffande hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tasmar 100 mg är svagt ljusgula, hexagonala, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta "TASMAR" och "100" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

Eftersom Tasmar endast ska användas i kombination med levodopa/benserazid och levodopa/karbidopa gäller informationen för dessa levodopapreparat även vid samtidig användning med Tasmar.

4.1 Terapeutiska indikationer

Tasmar är indicerat i kombination med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa för patienter med levodopa-känslig idiopatisk Parkinsons sjukdom och motoriska fluktuationer, som inte svarar på eller är intoleranta mot andra COMT-hämmare (se 5.1). Eftersom det finns en risk för potentiellt dödlig akut leverskada ska Tasmar inte betraktas som ett förstahandsval vid tilläggsterapi till levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se 4.4 och 4.8). Om inte en klar klinisk förbättring kan ses inom 3 veckor efter behandlingsstart ska behandlingen med Tasmar avbrytas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av Tasmar är begränsad till förskrivning och kontroll av läkare som har erfarenhet av behandling av avancerad Parkinsons sjukdom.

Dosering

Den rekommenderade dosen för Tasmar är 100 mg tre gånger dagligen, och ges alltid som tillägg till levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Enbart under exceptionella omständigheter, när den förväntade och stegvis ökande kliniska förbättringen motiverar den ökade risken för leverreaktioner, kan dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen. (Se 4.4 och 4.8). Om inte en klar klinisk förbättring kan ses inom 3 veckor efter behandlingsstart (oavsett dos) ska behandlingen med Tasmar avbrytas. Den maximala terapeutiska dosen på 200 mg tre gånger dagligen får inte överskridas, eftersom det inte finns några belägg för att högre doser ger någon ytterligare klinisk effekt.

Leverfunktionen ska kontrolleras före start av behandling med Tasmar och sedan kontrolleras varannan vecka under det första behandlingsåret, var 4:e vecka under de följande 6 månaderna och var 8:e vecka därefter. Om dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen bör leverenzymerna kontrolleras innan dosökningen och sedan enligt samma frekvens som anges ovan. (Se 4.4 och 4.8).

Behandling med Tasmar ska också avbrytas om ALAT (alanin-aminotransferas) och/eller ASAT (aspartat-aminotransferas) överstiger den övre normalgränsen eller om symtom eller statusfynd tyder på begynnande leverinsufficiens (se 4.4).

Justering av levodopa under Tasmarbehandling:

Eftersom Tasmar minskar nedbrytningen av levodopa i kroppen kan biverkningar, som beror på ökade levodopakoncentrationer, förekomma vid start av behandling med Tasmar. I kliniska prövningar behövde dygnsdosen av levodopa minskas hos fler än 70% av de patienter vars dagliga levodopaintag var >600 mg, eller om patienterna hade måttlig eller svår dyskinesi innan behandlingsstart.

I kliniska prövningar var minskningen av den dagliga levodopadosen i genomsnitt ca 30% hos de patienter för vilka en justering av levodopadosen var nödvändig. När Tasmarbehandling inleds bör alla patienter bli informerade både om vilka symtom för höga levodopadoser ger och vad som bör göras om dessa symtom uppträder.

Justering av levodopa när Tasmar utsätts:

Följande förslag baseras på farmakologiska överväganden och har inte utvärderats i kliniska studier. Levodopadosen ska inte minskas när Tasmarbehandlingen avbryts på grund av biverkningar som beror på för mycket levodopa. När Tasmarbehandlingen avbryts på grund av andra skäl än för mycket levodopa måste dock levodopadosen ökas till nivåer som är lika med eller högre än före Tasmarbehandlingens start, speciellt om patienten hade stora minskningar av dosen av levodopa när Tasmar sattes in. I samtliga fall ska patienterna instrueras om symtom på för lite levodopa och vad som bör göras om dessa symtom uppträder. Justeringar av levodopadosen krävs med stor sannolikhet inom 1-2 dagar efter avbrytande av Tasmarbehandling.

Patienter med nedsatt njurfunktion: (se 5.2). För patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30 ml/min eller högre) rekommenderas inga dosjusteringar av Tasmar.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se 4.3): Tasmar är kontraindicerat till patienter med leversjukdom eller förhöjda leverenzymmer.

Äldre patienter: För äldre patienter rekommenderas inga dosjusteringar.

Barn: Tasmar bör ej användas på barn då inga data finns tillgängliga. Det finns inget identifierat användningsområde för tolkapon hos pediatrika patienter.

Administreringsätt

Tasmar administreras oralt tre gånger dagligen. Den första dosen Tasmar för dagen bör tas tillsammans med den första dosen av levodopapreparatet för dagen och de följande doserna bör tas ungefär 6 respektive 12 timmar senare.

Tasmar kan tas med eller utan mat (se 5.2).

Tasmartabletterna är filmdragerade och bör sväljas hela eftersom tolkapon har en bitter smak.

Tasmar kan kombineras med alla läkemedel innehållande levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa (se även 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Tasmar är kontraindicerat för patienter med:

- tecken på leversjukdom eller förhöjda leverenzymmer
- svår dyskinesi
- tidigare anamnes på malignt neuroleptikasyndrom (NMS) och/eller icke-traumatisk rbdomyolys eller hypertermi.
- överkänslighet mot tolkapon eller mot övriga innehållsämnen.
- feokromocytom

4.4 Varningar och försiktighetsmått

För att säkerställa en rimlig bedömning av förhållandet risk-nytta, får behandling med Tasmalor endast inledas av läkare som har erfarenhet av behandling av avancerad Parkinsons sjukdom. Tasmalor ska inte förskrivas innan en fullständig och informativ diskussion om riskerna har förts med patienten.

Behandling med Tasmalor ska avbrytas om inte en avsevärd klinisk förbättring har observerats inom tre veckor efter behandlingens start oavsett dos.

Lever-skada:

Eftersom det finns en risk för sällsynta men potentiellt dödliga akuta lever-skador, är Tasmalor enbart indicerat för behandling av patienter med levodopa-känslig idiopatisk Parkinsons sjukdom och motoriska fluktuationer som inte svarar på eller är intoleranta mot andra COMT-hämmare. Regelbunden kontroll av leverenzymerna kan inte tillförlitligt prediktera förekomsten av fulminant hepatit. Det anses emellertid allmänt att en tidig upptäckt av läkemedelsinducerad lever-skada tillsammans med omedelbar utsättning av det misstänkta läkemedlet ökar möjligheterna för tillfrisknande. Lever-skador har oftast uppträtt mellan 1 månad och 6 månader efter behandlingstart. Dessutom har sent uppträdande hepatit efter ca 18 månaders behandling rapporterats i sällsynta fall.

Det bör även noteras att kvinnliga patienter kan ha en högre risk för lever-skada (se 4.8).

Innan start av behandling: Om leverfunktionstesterna är onormala eller om det finns tecken på nedsatt leverfunktion, ska Tasmalor inte förskrivas. Om Tasmalor förskrivas ska patienten informeras om statusfynd och symtom som kan indikera en lever-skada, och att kontakta läkaren omedelbart.

Under behandlingen: Leverfunktionen ska kontrolleras varannan vecka under det första behandlingsåret, var 4:e vecka under de följande 6 månaderna och var 8:e vecka därefter. Om dosen ökas till 200 mg tre gånger dagligen bör leverenzymerna kontrolleras innan dosökningen och sedan enligt samma frekvens som anges ovan. Behandlingen ska omedelbart avbrytas om ALAT och/eller ASAT överskrider den övre normalgränsen eller om symtom eller tecken på begynnande leverinsufficiens (ihållande illamående, trötthet, letargi, anorexi, gulsot, mörkfärgad urin, klåda och ömhet i den övre högra kvadranten) utvecklas.

Om behandlingen avbryts: Patienter som visar tecken på akut lever-skada under Tasmalorbehandling och vars behandling avbryts kan ha en ökad risk för lever-skada om Tasmalor återinsätts. Därför är sådana patienter inte aktuella för ny behandling.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS):

Hos Parkinsonpatienter uppträder NMS vid avbrytande eller utsättande av dopaminergförhöjande läkemedel. Om symtom uppträder vid avbrytande av Tasmalor bör läkare därför överväga att öka patientens levodopados (se 4.2).

Enstaka fallrapporter som överensstämmer med NMS har förknippats med Tasmalorbehandling. Symtomen uppträder normalt under Tasmalorbehandlingen eller kort efter att Tasmalor har satts ut. NMS karakteriseras av motoriska symtom (rigiditet, myoklonus och tremor), förändringar i det mentala status (upprördhet, förvirring, stupor och koma), förhöjd kroppstemperatur, autonom dysfunktion (instabilt blodtryck, takykardi) och förhöjt serumkreatinfosfokinase (CPK), som kan vara en följd av myolys. Diagnosen NMS bör övervägas även om inte samtliga ovanstående symtom finns. Vid en sådan diagnos ska Tasmalor omedelbart sättas ut och patienten ska noggrant följas upp.

Innan start av behandling: För att reducera risken för NMS ska Tasmalor inte förskrivas till patienter som tidigare haft NMS inklusive raddomyolys eller hypertermi (se 4.3). Patienter som

behandlas med ett flertal läkemedel som har effekt på olika delar av CNS (t ex antidepressiva, neuroleptika, antikolinergika) kan ha en förhöjd risk för att utveckla NMS.

Dyskinesier, illamående och andra levodoparelaterade biverkningar: Patienter kan uppleva en ökning av de levodoparelaterade biverkningarna. Dessa biverkningar kan ofta lindras genom en minskning av levodopadosen (se 4.2).

Diarré: I kliniska prövningar utvecklades diarré hos 16% respektive 18% av de patienter som fick Tasmar 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen, jämfört med 8% av de patienter som fick placebo. Diarré i samband med Tasmar började vanligtvis 2 till 4 månader efter påbörjad behandling. Diarré orsakade utsättning av läkemedlet hos 5% respektive 6% av de patienter som fick Tasmar 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen, jämfört med 1% av de patienter som fick placebo.

Interaktion med benserazid: På grund av interaktion mellan höga doser benserazid och tolkapon (vilket resulterar i ökade nivåer av benserazid) bör förskrivaren vara observant på dosrelaterade biverkningar, tills mer erfarenhet har erhållits (se 4.5).

MAO-hämmare: Tasmar bör inte ges samtidigt med icke-selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare (t ex fenelzin och tranylecypromin). Kombinationen MAO-A och MAO-B hämmare är likvärdig med icke-selektiv MAO-hämning och bör därför inte ges tillsammans med Tasmar och levodopapreparat (se även 4.5). Selektiva MAO-B hämmare bör inte ges i högre doser än rekommenderat (t ex selegilin 10 mg/dag) vid samtidig administrering med Tasmar.

Warfarin: Eftersom klinisk information avseende kombinationen av warfarin och tolkapon är begränsad bör koagulationsparametrar kontrolleras när dessa läkemedel ges samtidigt.

Laktosintolerans: Varje tablett innehåller 7,5 mg laktos. Denna mängd ger sannolikt inte upphov till symtom på laktosintolerans.

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos ska inte ta detta läkemedel.

Särskilda patientgrupper: Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) bör behandlas med försiktighet. Det finns ingen information om hur tolkapon tolereras i dessa populationer (se 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tasmar, som är en COMT-hämmare, är känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. De vanligast förekommande av dessa är ökad dyskinesi, illamående, kräkningar, buksmärta, synkope, ortostatiska besvär, förstoppning, sömnstörningar, sömnlighet, hallucinationer.

Levodopa har förknippats med sömnlighet och episoder av plötslig insomning. I mycket sällsynta fall har plötslig insomning under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan medvetenhet eller varningssignaler, rapporterats. Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet när de kör bil eller använder maskiner under behandling med levodopa. Patienter som har upplevt sömnlighet och/eller episoder av plötslig insomning måste avhålla sig från att köra bil eller använda maskiner. Dessutom bör en minskning av levodopadosen eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Proteinbindning: Trots att tolkapon är höggradigt proteinbundet, har *in vitro*-studier vid terapeutiska koncentrationer inte visat att tolkapon orsakar undanträngning av warfarin, tolbutamid, digitoxin eller fenytoin från deras bindningsställen.

Katekoler och andra läkemedel metaboliserade av katekol-O-metyltransferas (COMT): Tolkapon kan påverka farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av COMT. Ingen effekt har observerats

på farmakokinetiken av COMT-substratet karbidopa. Interaktion har observerats med benserazid, vilket kan leda till ökade nivåer av benserazid och dess aktiva metabolit. Uppnådd effekt var beroende av benseraziddosen. Plasmakoncentrationen av benserazid, som observerades efter samtidig administrering av tolkapon och benserazid-25 mg/levodopa, var fortfarande inom de värden som observerats med enbart levodopa/benserazid. Efter samtidig administrering av tolkapon och benserazid-50 mg/levodopa, kan däremot plasmakoncentrationerna av benserazid öka och hamna över de nivåer som vanligtvis observeras med enbart levodopa/benserazid. Tolkapons effekt på farmakokinetiken hos andra läkemedel som metaboliseras med hjälp av COMT såsom α -metyldopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin och isoprenalin har inte undersökts. Förskrivaren bör vara observant på biverkningar som orsakas av en förmodad ökning av plasmanivåerna av dessa läkemedel i kombination med Tasmars.

Effekten av tolkapon på andra läkemedels metabolism: På grund av affiniteten till *CYP2C9 in vitro*, kan tolkapon interagera med läkemedel vars clearance är beroende av denna metaboliseringsväg t ex tolbutamid och warfarin. I en interaktionsstudie ändrade tolkapon inte farmakokinetiken hos tolbutamid. Kliniskt relevanta interaktioner där *CYP2C9* är involverat synes därför osannolikt.

Eftersom den kliniska informationen är begränsad avseende kombinationen mellan warfarin och tolkapon, bör koagulationsparametrarna följas vid samtidig behandling med dessa läkemedel.

Tolkapon ändrade inte farmakokinetiken hos desipramin, även om båda läkemedlen huvudsakligen metaboliseras genom glukuronidering.

Läkemedel som ökar mängden katekolaminer: Eftersom tolkapon interagerar med metabolismen av katekolaminer, är en interaktion med andra läkemedel som påverkar katekolaminnivåer teoretiskt möjlig.

Tolkapon påverkade inte effekten av efedrin, ett indirekt sympatikomimetikum, avseende hemodynamiska parametrar eller katekolaminnivåer i plasma, varken vid vila eller under arbete. Eftersom tolkapon inte förändrar tolerabiliteten av efedrin, kan dessa läkemedel administreras samtidigt.

När Tasmars gavs tillsammans med levodopa/karbidopa och desipramin, förekom ingen signifikant förändring av blodtrycket, pulsfrekvensen eller plasmakoncentrationen av desipramin. Totalt sett ökade frekvensen biverkningar något. Dessa biverkningar var förutsägbara baserat på den kända biverkningsprofilen hos vardera av dessa tre läkemedel separat. Försiktighet bör därför iakttagas när potenta noradrenalinåterupptagshämmare såsom desipramin, maprotilin eller venlafaxin administreras till Parkinson-patienter som behandlas med Tasmars och levodopapreparat.

I kliniska prövningar har patienter som fått Tasmars/levodopapreparat rapporterat en liknande biverkningsprofil oberoende av om dessa administrerats tillsammans med selegilin (en MAO-B hämmare) eller inte.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Embryonal-fosterutvecklingstoxicitet hos råttor och kaniner har observerats efter administrering av tolkapon (se 5.3). Risken för människa är okänd.

Det finns inte tillräckliga data från användningen av tolkapon hos gravida kvinnor. Därför bör Tasmars endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna med behandlingen överväger de potentiella riskerna för fostret.

Amning: I djurstudier utsöndrades tolkapon i modersmjölk.

Säkerheten av tolkapon hos spädbarn är okänd, och kvinnor bör därför inte amma under behandling med Tasmars.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Kliniska studier har inte givit några belägg för att Tasmar negativt påverkar patientens förmåga att köra eller att använda maskiner. Patienten bör ändå upplysas om att förmågan att köra bil och hantera maskiner kan vara nedsatt på grund av de symtom som Parkinsons sjukdom ger.

Tasmar, som är en COMT-hämmare, är känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. Patienter som behandlas med levodopa och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker ska informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter, då sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t. ex. vid hantering av maskiner), till dess att attackerna eller somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

De vanligaste observerade biverkningarna förknippade med användning av Tasmar, vilka förekommer mer frekvent än hos placebobehandlade patienter, listas i nedanstående tabell. Tasmar, som är en COMT-hämmare, är dock känd för att öka biotillgängligheten av samtidigt administrerat levodopa. Den påföljande ökningen av dopaminerg stimulering kan leda till dopaminerga biverkningar som observeras efter behandling med COMT-hämmare. De vanligast förekommande av dessa är ökad dyskinesi, illamående, kräkningar, buksmärta, synkope, ortostatiska besvär, förstoppning, sömnstörningar, sömnhet, hallucinationer.

Den enda biverkan som vanligtvis medfört utsättande av Tasmar i kliniska prövningar var diarré (se 4.4).

Förhöjda ALAT-nivåer till mer än tre gånger över de normala förekommer hos 1% av de patienter som fick 100 mg Tasmar tre gånger dagligen, och hos 3% av de patienter som fick 200 mg tre gånger dagligen. Förhöjda nivåer var ungefär dubbelt så vanligt hos kvinnor. Denna ökning uppträdde vanligtvis inom 6 till 12 veckor efter påbörjad behandling och var inte förknippad med några kliniska statusfynd eller symtom. Hos ungefär hälften av dessa patienter återgick transaminasvärdena spontant till de ursprungliga nivåerna under fortsatt behandling med Tasmar. Hos de övriga patienterna återgick transaminasvärdena till ursprungsnivåerna efter avslutad behandling.

Sällsynta fall av svår hepatocellulär skada som lett till dödsfall har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se 4.4).

Enstaka patientfall med symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom (se 4.4) har rapporterats efter minskning eller avbrytande av Tasmarbehandling och efter introduktion av Tasmar, när detta åtföljdes av en signifikant dosreduktion av andra samtidigt administrerade dopaminerga läkemedel. Rabdomyolys, sekundärt till NMS eller svår dyskinesi, har även observerats.

Missfärgning av urinen: Tolkapon och dess metaboliter är gula och kan förorsaka en ofarlig intensifiering av färgen på patientens urin.

Erfarenhet av Tasmar från parallella, placebokontrollerade, randomiserade studier på patienter med Parkinsons sjukdom redovisas i följande tabell, vilken listar biverkningar med ett troligt samband med Tasmar.

En sammanfattning av potentiella Tasmal-relaterade biverkningar, med grovt räknade incidensnivåer, från placebokontrollerade prövningar i fas III:

Klassificering av organsystem	Frekvens*	Biverkningar	Placebo N=298 (%)	100 mg Tolcapone 3 ggr/dag N=296 (%)	200 mg Tolcapone 3 ggr/dag N=298 (%)
Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Illamående	17,8	30,4	34,9
		Anorexi	12,8	18,9	22,8
		Diarré	7,7	15,5	18,1
	Vanlig	Kräkningar	3,7	8,4	9,7
		Förstoppning	5,0	6,4	8,4
		Muntorrhet	2,3	4,7	6,4
		Buksmärta	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsi	1,7	4,1	3,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Bröstmärta	1,3	3,4	1,0
Infektioner och infestationer	Vanlig	Infektion i övre luftvägarna	3,4	4,7	7,4
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Dyskinesi	19,8	41,9	51,3
		Dystoni	17,1	18,6	22,1
		Huvudvärk	7,4	9,8	11,4
		Yrsel	9,7	13,2	6,4
	Vanlig	Hypokinesi	0,7	0,7	2,7
		Psyckiska störningar	Mycket vanlig	Sömnstörningar	18,1
		Starkt ökat drömmande	17,1	21,3	16,4
		Somnolens	13,4	17,9	14,4
		Förvirring	8,7	10,5	10,4
		Hallucination	5,4	8,4	10,4
		Njurar och urinvägar	Vanlig	Missfärgad urin	0,7
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	Vanlig	Influensa	1,7	3,0	4,0
Hud och subkutan vävnad	Vanlig	Ökad transpiration	2,3	4,4	7,4
Blodkärl	Mycket vanlig	Ortostatiska besvär	13,8	16,6	16,8
	Vanlig	Synkope	2,7	4,1	5,0

* Mycket vanlig (>1/10); vanlig (>1/10); mindre vanlig (>1/1000 <1/100); sällsynt (1/10000 <1/1000); mycket sällsynt (<1/10000)

4.9 Överdoser

Isolerade fall av antingen oavsiktliga eller avsiktliga överdoseringar med tolkapontabletter har rapporterats. De kliniska omständigheterna kring dessa fall är dock så olikartade att ingen generell slutsats kan dras från dem.

Den högsta dosen av tolkapon som administrerats till människa är 800 mg tre gånger dagligen, både med och utan samtidig administrering av levodopa, vilket skedde under en veckas prövning utförd på äldre, friska försökspersoner. Vid denna dos var den maximala tolkaponkoncentrationen i plasma ca 30 µg/ml (jämfört med 3 µg/ml och 6 µg/ml vid 100 mg tre gånger dagligen respektive 200 mg tre gånger dagligen av tolkapon). Illamående, kräkningar och yrsel observerades, framför allt i kombination med levodopa.

Tillvägagångssätt vid överdosering: Sjukhusvård rekommenderas. Allmänt understödande behandling är indicerad. Baserat på de fysikalisk-kemiska egenskaperna hos substansen, är det osannolikt att hemodialys skulle förbättra tillståndet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Tolkapon är en oralt aktiv, selektiv och reversibel katekol-O-metyltransferas (COMT) hämmare. Samtidig administrering av levodopa och en aromatisk aminosyra dekarboxylashämmare (AADC-I) leder till en mer stabil levodopanivå i plasma genom en minskning av levodopas metabolism till 3-metoxy-4-hydroxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Höga plasmanivåer av 3-OMD har förknippats med ett begränsat kliniskt svar på levodopabehandlingen hos Parkinson-patienter. Tolkapon reducerar markant bildningen av 3-OMD.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, ATC-kod: N04BX01

Klinisk farmakologi:

Studier på friska försökspersoner har visat att tolkapon reversibelt hämmar erytrocyt COMT-aktiviteten efter oral administrering. Hämmningen är nära relaterad till tolkavons plasmakoncentration. En tolkapondos på 200 mg ger en maximal hämning av i genomsnitt mer än 80% av erytrocyt COMT-aktiviteten. Vid dosering med Tasmal 200 mg tre gånger dagligen är hämmningen av erytrocyt COMT som lägst 30-45%, utan någon toleransutveckling.

En tillfällig förhöjning av erytrocyt COMT-aktiviteten, vilken översteg värdet före behandlingen, har observerats efter utsättande av tolkapon. I en studie på Parkinson-patienter bekräftades att efter avslutad behandling förekom ingen signifikant förändring av levodopas farmakokinetik eller av patientens kliniska svar på levodopa jämfört med utgångsläget.

När Tasmal administreras tillsammans med levodopa fördubblas approximativt den relativa biotillgängligheten (AUC) av levodopa. Detta beror på en minskning i clearance av L-dopa vilken orsakar en förlängning av den terminala eliminationshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) hos levodopa. I huvudsak var den genomsnittliga maximala levodopakoncentrationen (C_{max}) i plasma och tiden fram till maximum (t_{max}) opåverkade. Effekten inträder efter första dosen. Studier på friska försökspersoner och Parkinson-patienter har bekräftat att maximal effekt inträder efter 100-200 mg tolkapon. Nivåerna av 3-OMD i plasma var dosberoende och minskade markant när tolkapon gavs tillsammans med levodopa/AADC-I (aromatisk aminosyra dekarboxylashämmare) (benserazid eller karbidopa).

Tolkavons effekt på levodopas farmakokinetik är densamma för alla levodopa/benserazid och levodopa/karbidopapreparat. Detta innebär att den är oberoende av levodopados, förhållandet levodopa/dekarboxylashämmare (AADC-I) (benserazid eller karbidopa) och användningen av depåberedningar.

Kliniska prövningar:

Dubbel-blinda, placebokontrollerade kliniska prövningar har visat en signifikant minskning av OFF-tiden med ca 20-30% och en liknande ökning av ON-tiden, följt av minskad svårighetsgrad av

symtomen hos fluktuerande patienter som får Tasmar. Prövarnas helhetsbedömning av effekten visade också på en signifikant förbättring.

En dubbel-blind prövning jämförde Tasmar med entakapon hos patienter med Parkinsons sjukdom vilka hade åtminstone tre timmars OFF-tid per dag på en optimerad levodopa-behandling. Det primära utfallet bestod av andelen patienter med en ökning av ON-tiden på 1 eller fler timmar (se Tabell 1).

Tabell 1. Primärt och sekundärt utfall av dubbel-blind prövning.

	Entakapon n=75	Tolkapon n=75	p-värde	95% CI
Primärt utfall				
Antal (andel) med ≥ 1 timmes respons av ON-tid	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
Sekundärt utfall				
Antal (andel) med måttlig eller markant förbättring	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Antal (andel) förbättrade avseende både primärt och sekundärt utfall	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Inom det terapeutiska intervallet är farmakokinetiken för tolkapon linjär och oberoende av samtidig administrering av levodopa/AADC-I (benserazid eller karbidopa).

Absorption: Tolkapon absorberas snabbt med ett t_{max} på ca 2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten vid oral administrering är ca 65%. Tolkapon ackumuleras inte vid dosering 100 eller 200 mg tre gånger dagligen. Vid dessa doser är C_{max} ca 3 $\mu\text{g/ml}$ respektive 6 $\mu\text{g/ml}$. Födointag försenar och minskar absorptionen av tolkapon men den relativa biotillgängligheten av en tolkapon dos tagen i samband med måltid är fortfarande 80-90%.

Distribution: Distributionsvolymen (V_{ss}) av tolkapon är liten (9 l). Tolkapon distribueras inte i någon större omfattning till vävnader på grund av den höga plasmaproteinbindningen (>99,9%). *In vitro*-studier har visat att tolkapon i huvudsak binds till serumalbumin.

Metabolism/eliminering: Tolkapon metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring och endast en liten mängd (0,5% av dosen) utsöndras oförändrad i urinen. Huvudsaklig metaboliseringsväg för tolkapon är konjugering till inaktiv glukuronid. Dessutom metyleras föreningen av COMT till 3-O-metyl-tolkapon och metaboliseras av cytokromerna P450 3A4 och P450 2A6 till en primär alkohol (hydroxylering av metylgruppen), som senare även oxideras till karboxylsyra. Reduktion till en förmodad (putativ) amin och påföljande N-acetylering förekommer i mindre omfattning. Efter peroral administrering utsöndras 60% av läkemedlet och dess metaboliter i urinen och 40% i feces.

Tolkapon är ett lågextraktionsläkemedel (extraktionsförhållande = 0,15) med ett måttligt systemiskt clearance på ca 7 l/h. Halveringstiden ($t_{1/2\beta}$) för tolkapon är ca 2 timmar.

Nedsatt leverfunktion: Tasmar är kontraindicerat för patienter med leversjukdom eller förhöjda leverenzym p.g.a. risken för leverskada som observerats under användning. En prövning utförd på patienter med nedsatt leverfunktion har visat att måttlig icke-cirrotisk leversjukdom inte påverkar farmakokinetiken hos tolkapon. Däremot minskade clearance av obundet tolkapon med nästan 50% hos patienter med måttlig cirrotisk leversjukdom. Denna minskning kan fördubbla den genomsnittliga koncentrationen av obundet läkemedel.

Nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken hos tolkapon har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Relationen mellan njurfunktionen och farmakokinetiken hos tolkapon har dock undersökts med hjälp av populationsfarmakokinetik under kliniska prövningar. Uppgifter från mer än 400 patienter har visat att trots en stor variation i kreatininclearancevärden (30-130 ml/min) påverkades inte farmakokinetiken hos tolkapon av njurfunktionen. Förklaringen till detta kan vara att

endast en obetydlig mängd av oförändrat tolkapon utsöndras i urinen och huvudmetaboliten, tolkapon-glukuroniden, utsöndras både i urin och via gallan (feces).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data, baserade på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet, visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet, mutagenes: I en 24 månaders karcinogenicitetsstudie fick 3% och 5% av råttorna i mellan- respektive högdosgrupperna njurepitelcellstumörer (adenom eller karcinom). Inga tecken på njurtoxicitet sågs dock i lågdosgruppen. En ökad incidens av livmoderadenokarcinom återfanns i högdosgruppen i karcinogenicitetsstudien på råttor. Inga liknande fynd på njure sågs i karcinogenicitetsstudierna på mus eller hund.

Mutagenes: En komplett serie av mutagenicitetsstudier visade att Tolkapon inte är genotoxiskt.

Reproduktionstoxicitet: När endast tolkapon gavs, visade det sig varken vara teratogent eller ha några relevanta effekter på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Kalciumvätefosfat (anhydrat)

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K30

Natriumstärkelseglykolat

Laktosmonohydrat

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Metylhydroxypropylcellulosa

Talk

Gul järnoxid (E172)

Etylcellulosa

Titandioxid (E171)

Triacetin

Natriumlaurylsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tasmar finns i PVD/PE/PVDC blister (förpackningsstorlekar 30 och 60 filmdragerade tabletter) och i glasburkar (förpackningsstorlek 30, 60 och 100 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Storbritannien.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

27 augusti 1997 / 31 augusti 2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN