

I. sz. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Tasmar 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg tolkapon filmtablettánként.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

A Tasmar 100 mg halvány, vagy világos sárga színű, hatszögletű, domború felületű filmtabletta, „TASMAR” és „100” bevéséssel az egyik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

Mivel a Tasmar csak kombinációban adható levodopa/benszeraziddal, vagy levodopa/karbidopával, a levodopa készítmények alkalmazási előírását is figyelembe kell venni a Tasmar-ral történő együttadáskor.

4.1 Terápiás javallatok

A Tasmar csak levodopa/benszerazid vagy levodopa/karbidopa kombinációban javallt levodopára reagáló idiopátiás Parkinson-betegségben szenvedő és motoros fluktuációkat mutató betegeknek, akik nem reagáltak más COMT-gátlókra, ill. ezeket nem tolerálták (lásd 5.1 pont). A potenciálisan halálos kimenetelű, akut májkárosodás lehetősége miatt, a Tasmar nem alkalmazható a levodopa/benszerazid, ill. levodopa/karbidopa kezelés elsővonalbeli kiegészítő kezelésekként (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ha a kezelés megkezdése után 3 héten belül nem mutatható ki jelentős klinikai haszon, a Tasmar kezelést abba kell hagyni.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A Tasmar alkalmazását csak olyan orvos írhatja fel és a kezelést csak olyan orvos felügyelheti, aki nagy tapasztalattal rendelkezik az előrehaladott Parkinson-betegség kezelésében.

Adagolás

A Tasmar szokásos adagja 100 mg naponta háromszor, minden esetben a levodopa/benszerazid, vagy levodopa/karbidopa terápia kiegészítéseként. Csak kivételes esetben, ha további, fokozott klinikai hatás várható, szabad a májkárosodás növekvő rizikója mellett magasabb, 200 mg adagot adni, naponta háromszor (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ha a betegen nem jelentkezik nagyobb klinikai hatásfokozódás, három hetes, 200 mg-os kezelés után, a Tasmar kezelést (a dózistól függetlenül) abba kell hagyni. A naponta háromszor adott 200 mg maximális terápiás adagot nem szabad túllépni, mert nem bizonyított, hogy az ennél nagyobb adagok a hatást tovább fokozzák.

A Tasmar kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során egy évig 2 hetente, ez után hat hónapig 4 hetente, majd a továbbiakban 8 hetente ellenőrizni kell a májfunkciót. Ha az adagot naponta háromszor 200 mg-ra emelik, az emelés előtt a májenzimeket ellenőrizni kell, majd a kezelés során azt a fenti gyakorisággal kell ismételtlen meghatározni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A Tasmar kezelést be kell fejezni, ha az ALT (alanin-amino-tranzferáz) és/vagy AST (aszpartát-amino-tranzferáz) szint meghaladja a felső határértéket vagy a jelek és tünetek kezdődő májelégtelenségre utalnak (lásd 4.4 pont).

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés alatt:

Míthogy a Tasmar csökkenti a levodopa lebomlását a szervezetben, a magasabb levodopa koncentrációk miatt mellékhatások léphetnek fel a Tasmar kezelés megkezdésekor. A klinikai vizsgálatokban a betegek

több mint 70%-ánál csökkenteni kellett a levodopa napi adagját, ha napi levodopa adagjuk 600 mg-nál nagyobb volt, vagy ha a betegnek közepes, vagy súlyos dyskinesiaja volt a kezelés megkezdése előtt.

Azoknál a betegeknél, akiknél dóziscsökkentésre volt szükség, a napi levodopa adagot átlagosan 30%-kal kellett csökkenteni. A Tasmar kezelés megkezdésekor a betegeknél el kell mondani, hogy a túl magas levodopa adagot milyen tüneteket váltanak ki és hogy ilyenkor mit kell tenni.

A levodopa adag módosítása a Tasmar kezelés abbahagyásakor:

Az alábbi javaslatok farmakológiai megfontolásokon alapulnak, erre vonatkozóan nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A levodopa adagot nem szabad csökkenteni, ha a Tasmar kezelést a túl magas levodopa dózisok mellékhatásai miatt hagyták abba. Ha viszont a Tasmar kezelést nem a túl magas levodopaszint miatt hagyták abba, lehet, hogy a levodopa adagot emelni kell a Tasmar terápia megkezdése előtti szintre, vagy még ennél is magasabbra, különösen, ha a levodopaszint jelentősen csökkent a Tasmar kezelés megkezdésekor. A betegnek minden esetben el kell mondani, hogy melyek a túl alacsony levodopaszint tünetei és hogy ilyenkor mi a teendő. A levodopa adagjának változtatására általában a Tasmar kezelés abbahagyása után 1 - 2 napon belül kerül sor.

Vesekárosodásban szenvedő betegek (lásd 5.2 pont): a Tasmar adagját nem kell változtatni enyhe, vagy közepes vesekárosodás esetén (a kreatinin clearance 30 ml/min, vagy nagyobb).

Májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.3 pont): a Tasmar adása ellenjavallt májbetegség és emelkedett májenzim szint esetén.

Idős betegek: idős betegek esetében a Tasmar adagolását nem szükséges módosítani.

Gyermekek: adatok hiányában a Tasmar nem alkalmazható gyermekek esetében. A tolkapon gyermekek körében történő alkalmazása nem indokolt.

Az alkalmazás módja: a Tasmar-t naponta háromszor, szájon át kell bevenni. A napi első Tasmar adagot a napi első levodopa adaggal együtt, a következő adagokat pedig kb. 6 és 12 óra múlva kell bevenni. A Tasmar bevehető étkezéskor és étkezéstől függetlenül is (lásd 5.2 pont).

A Tasmar tablettát, mely a tolkapon keserű íze miatt filmbevonattal van ellátva, egészben kell lenyelni.

A Tasmar a levodopa/benszerazid, vagy levodopa/karbidopa minden gyógyszerformájával kombinálható (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A Tasmar a következő betegségek esetén ellenjavallt:

- bizonyított májbetegség, vagy emelkedett májenzim szintek,
- súlyos dyskinesia,
- neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (NMS) és/vagy nem traumás eredetű rhabdomyolysis az anamnézisben, vagy hyperthermia.
- a tolkapon, vagy a segédanyagok iránti túlérzékenység.
- phaeochromocytoma.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Tasmar terápiát csak az előrehaladott Parkinson-betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el a megfelelő előny-kockázat arány mérlegelése után. A Tasmar nem írható fel addig, míg az esetleges kockázatokat részletesen meg nem beszélte az orvos a beteggel.

A Tasmar kezelést abba kell hagyni, ha a kezelés kezdetétől számított 3 héten belül - a dózistól függetlenül - nem mutatkozik jelentős klinikai haszon.

Májkárosodás:

A ritkán előforduló, de potenciálisan halálos kimenetelű akut májkárosodás kialakulásának veszélye miatt a Tasmar csak olyan betegeknek adható, akik idiopátiás Parkinson-betegsége és motoros fluktuációja reagál levodopa kezelésre és akik nem reagáltak a többi COMT gátlóra, vagy nem tolerálták azokat. A májenzimek rendszeres ellenőrzése sem jelzi előre megbízhatóan a fulmináns hepatitis kialakulásának lehetőségét. Általánosan elfogadott azonban az a nézet, hogy a gyógyszer által kiváltott májkárosodás korai felismerése, valamint a károsodást vélhetően okozó gyógyszer azonnali visszavonása, fokozza a gyógyulás valószínűségét. A májkárosodás leggyakrabban a Tasmar kezelés megkezdése után 1-6 hónapon belül lépett fel. Ezenkívül, ritkán, mintegy 18 hónapos kezelés után kialakuló késői megjelenésű hepatitis-eseteket is jelentettek.

Megjegyzendő, hogy nők esetében nagyobb valószínűséggel lép fel májkárosodás (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt: ha a májfunkciós teszteredmények kórosak, vagy májkárosodás egyéb jelei állnak fenn, a Tasmar nem írható fel. Ha Tasmar felírását tervezik, a beteggel ismertetni kell a májkárosodás jeleit valamint tüneteit és közölni kell vele, hogy ilyen esetben azonnal forduljon orvoshoz.

A kezelés folyamán: a májfunkciót a kezelés első évében 2 hetente, ezután hat hónapig 4 hetente, majd a továbbiakban 8 hetente ellenőrizni kell. Ha az adagot naponta háromszor 200 mg-ra emelik, a májenzimeket a dózis emelése előtt meg kell határozni, majd a fent említett gyakorisági sorrendben ismételni kell. A kezelést azonnal abba kell hagyni, ha az ALT- és/vagy az AST-szint meghaladja a normál tartomány felső határértékét, vagy ha májelégtelenség jelei vagy tüneteinek lépnek fel (tartósan fennálló hányinger, fáradtság, letargia, étvágytalanság, sárgaság, sötét vizelet, pruritus és a jobb felső kvadráns érzékenysége).

Ha a kezelést abbahagyják: azon betegek esetében, akiknél Tasmar kezelés során akut májelégtelenség lépett fel és a kezelést abbahagyták, a májkárosodás veszélye a Tasmar kezelés újratekzdése esetén fokozódhat. Tehát az ilyen betegek esetében általában nem szabad a Tasmar kezelést újra indítani.

Neuroleptikus Malignus Szindróma (NMS):

Parkinsonos betegekben az NMS tünetei általában akkor lépnek fel, amikor felfüggesztik, vagy abbahagyják a dopaminerg rendszert serkentő gyógyszerek adását. Ezért, ha tünetek lépnek fel a Tasmar kezelés abbahagyása után, az orvosnak meg kell fontolnia a beteg levodopa adagjának emelését (lásd 4.2 pont).

Elszórt esetekben a Tasmar kezelés NMS-re jellemző tüneteket váltott ki. A tünetek általában már a Tasmar kezelés során, vagy röviddel a Tasmar kezelés abbahagyása után jelentkeztek. Az NMS-re jellemzőek a motoros tünetek (rigiditás, myoclonus és tremor), a mentális állapot változása (agitáció, zavartság, stupor és coma), hőemelkedés, autonóm diszfunkció (ingadozó vérnyomás, tachycardia) és emelkedett szérumban kreatin foszfokinázszint (CPK), mely lehetséges, hogy a miyolysis következménye. Akkor is indokolt NMS-t diagnosztizálni, ha nem jelenik meg az összes tünet. Ha ez lesz a diagnózis, a Tasmar kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani.

A kezelés megkezdése előtt: az NMS veszélyének csökkentésére a súlyos dyskinesias betegeknek, vagy azoknak, akiknek a kórtörténetében NMS szerepel, beleértve a rhabdomyolysist, vagy hyperthermiát is, nem szabad Tasmar-t felírni (lásd 4.3 pont). Azokban a betegekben, akik különböző hatásmódú, központi idegrendszerre ható gyógyszeres kezelést kapnak (pl. antidepresszánsok, neuroleptikumok, anticholinerg szerek) nagyobb az NMS kifejlődésének veszélye.

Dyskinesia, hányinger és más levodopa mellékhatások: a betegekben a levodopa mellékhatásai fokozódhatnak. A levodopa adagjának csökkentésével (lásd 4.2 pont) gyakran mérsékelhetők a mellékhatások is.

Hasmenés: a klinikai vizsgálatokban a betegek 16%-a ill. 18%-a hasmenést észlelt a naponta háromszor Tasmar 100 mg-ot ill. Tasmar 200 mg-ot kapó csoportokban, míg a placebo csoportban csak a betegek 8%-a észlelt hasmenést. A Tasmar által kiváltott hasmenés általában 2 - 4 hónappal a terápia megkezdése után jelentkezett. Hasmenés miatt a betegek 5%-a hagyta abba a kezelést a naponta háromszor 100 mg Tasmar-t kapó csoportban és a betegek 6%-a a naponta háromszor 200 mg Tasmar-t kapó csoportban, míg a placebo csoportban csak a betegek 1%-a hagyta abba a kezelést hasmenés miatt.

Benszerazid kölcsönhatás: a nagy dózisú benszerazid és tolkapon közötti kölcsönhatás miatt (melynek eredményeként nő a benszerazidszint), a gyógyszert felíró orvosnak figyelembe kell vennie a dóziszfüggő mellékhatásokat mindaddig, amíg több tapasztalatot nem szereznek (lásd 4.5 pont).

MAO gátlók: a Tasmar nem adható együtt nem-szelektív monoaminoxidáz (MAO) gátlókkal (pl. fenelzin és tranilcipromin). A MAO-A és MAO-B kombináció hatása egyenértékű a nem-szelektív MAO gátlással, ezért a kettő együtt nem adható egyidejűleg Tasmar-ral és levodopa készítményekkel (lásd 4.5 pontot is). A szelektív MAO-B gátlók nem adhatók az ajánlottnál nagyobb adagokban (pl. szelegilin 10 mg/nap), ha Tasmar-ral adják együtt.

Warfarin: minthogy kevés klinikai adat áll rendelkezésre a warfarin és a tolkapon kombinált adásával kapcsolatosan, a koagulációs paramétereket ellenőrizni kell, ha ezeket a szereket együtt adják.

Laktóz érzékenység: egy tablettát 7,5 mg laktózt tartalmaz; amely mennyiség valószínűleg nem elegendő a laktózérzékenység tüneteinek kiváltásához.

A ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, a Lapp laktáz hiányban, vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

Különleges populációk: a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket (a kreatinin clearance ≤ 30 ml/min) óvatosan kell kezelni. Ezen populáció tolkapon toleranciájáról nincsenek adatok (lásd 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Tasmar, mint COMT gátló, növeli az együtt adott levodopa biohasznosulását. Az ennek következtében fellépő fokozott dopaminerg stimuláció olyan dopaminerg mellékhatások megjelenéséhez vezethet, melyek COMT gátlókkal történt kezelés után jelentkeztek. A leggyakoribb ilyen mellékhatások a következők: fokozott dyskinesia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, syncope, orthostaticus panaszok, székrekedés, alvászavarok, álmoság, hallucinációk.

A levodopa álmoságot és hirtelen elalvási epizódokat válthat ki. A napi tevékenység során - egyes esetekben minden előzetes figyelmeztető jel nélkül – fellépő hirtelen elalvási epizódok nagyon ritkán fordultak elő. A beteget ennek lehetőségéről informálni kell és figyelmeztetni kell, hogy óvatosan járjon el, ha levodopa kezelés alatt autót kell vezetnie, vagy gépen kell dolgoznia. Azok a betegek, akik álmoságot észleltek, és/vagy hirtelen elalvási epizódjuk volt, ne vezessenek és ne dolgozzanak gépen. Ilyen esetben a levodopa adag csökkentése, vagy a terápia abbahagyása megfontolandó.

Fehérjekötődés: bár a tolkapon nagymértékben kötődik fehérjékhez, *in vitro* vizsgálatokban a tolkapon nem szorította ki a fehérjekötődésből a warfarint, a tolbutamidot, a digitoxint és a fenitoint terápiás koncentrációkban.

A katekol-O-metiltransferáz (COMT) által metabolizált katecholok és egyéb gyógyszerek: a tolkapon befolyásolhatja a COMT által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját. A COMT szubsztrát karbidopa farmakokinetikáját azonban nem befolyásolta. A benszeraziddal észleltek kölcsönhatást, emiatt a benszerazid és aktív metabolitjának szintje emelkedhet. A hatás nagysága a benszerazid adagjától függ. A tolkapon és 25 mg benszerazid/levodopa együttdadása után mért benszerazid plazmakoncentrációk még azon határértékek között maradtak, mint amelyeket csak levodopa/benszerazid adása után mértek. A tolkapon és 50 mg benszerazid/levodopa együttdadása után azonban, a benszerazid plazmakoncentrációk nagyobbak lehetnek, mint önmagában levodopa/benszerazid után mérve. A tolkapon hatását a COMT által metabolizált egyéb gyógyszerek

(α -metildopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin és izoprenalin) farmakokinetikájára nem vizsgálták. A gyógyszert felíró orvosnak figyelembe kell vennie azokat a mellékhatásokat, melyeket a fenti gyógyszerek valóban fokozott plazmaszintje okoz, ha Tasmar-ral kombinálva adják őket.

A tolkapon hatása más gyógyszerek metabolizmusára: a tolkapon citokróm CYP 2C9 iránti *in vitro* affinitása miatt kölcsönhatásba léphet olyan gyógyszerekkel, melyek lebontása ezen a metabolikus úton történik, ilyenek pl a tolbutamid és a warfarin. Egy kölcsönhatás vizsgálatban a tolkapon nem változtatta meg a tolbutamid farmakokinetikáját. Ezért olyan klinikailag jelentős kölcsönhatás, melyben a citokróm CYP 2C9 játszik szerepet, nem valószínű.

Mivel nincs elegendő adat a warfarin és a tolkapon kombinációval kapcsolatosan, a két szer együttadása esetén a koagulációs paramétereket figyelemmel kell kísérni.

A tolcapon annak ellenére nem befolyásolta a dezipramin farmakokinetikáját, hogy mindkettő fő metabolikus útja a glükuronidáció.

Gyógyszerek, melyek emelik a katecholaminok szintjét: mivel a tolkapon befolyásolja a katecholaminok metabolizmusát, elvileg lehetséges kölcsönhatás olyan más szerekkel, melyek befolyásolják a katecholaminszinteteket.

A tolkapon sem nyugalomban, sem terheléskor nem befolyásolta az efedrin -mint indirekt szimpatomimetikum - hatását a hemodinamikai paraméterekre, vagy a plazma katecholamin szintekre. A tolkapon nem változtatja meg az efedrin tolerabilitását, ezért a két szer adható együtt.

A vérnyomás, a pulzusszám, és a dezipramin plazmakoncentrációja nem változott szignifikánsan, ha a Tasmar-t levodopával/karbidopával és dezipraminnal adták együtt. Összességében, a mellékhatások gyakorisága enyhén nőtt, ezek a mellékhatások azonban előre jelezhetők voltak, ismerve külön-külön a három szer mellékhatásait. Ezért óvatosan kell eljárni, ha erős noradrenalin uptake inhibitorokat, pl. dezipramint, maprotilint, vagy venlafaxint adnak Tasmar és levodopa készítmények kombinációjával kezelt Parkinson-betegségben szenvedőknek.

Klinikai vizsgálatokban a Tasmar/levodopa készítményeket kapó betegeknél hasonló mellékhatás profilt közöltek, függetlenül attól, hogy egyidejűleg kezelték-e őket szelegilinnel (MAO-B gátló) vagy sem.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség: patkányon és nyúlra a tolkapon adása után embriofetális toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a tolkapon tekintetében, ezért a Tasmar csak akkor adható terhes nőnek, ha a várható előny nagyobb, mint a magzatra vonatkozó esetleges kockázat.

Szoptatás: állatkísérletekben a tolkapon bejutott az anyatejbe.

A tolkapon biztonságossága csecsemőkön nem ismert, ezért a Tasmar kezelés alatt a nők ne szoptassanak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A klinikai vizsgálatok szerint a Tasmar nem befolyásolja károsan ezeket a képességeket. Azt azonban a beteg tudomására kell hozni, hogy Parkinson-betegségének tüneteitől függően változhatnak a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei.

A Tasmar, mint COMT gátló, növeli az együtt adott levodopa biohasznosulását. Az ennek következtében fellépő fokozott dopaminerg stimuláció olyan dopaminerg mellékhatások megjelenéséhez vezethet, melyek COMT gátlókkal történt kezelés után jelentkeztek. Azokat a betegeket, akik levodopa kezelést kapnak és álmoságot és/vagy hirtelen elalvási epizódokat észlelnek, figyelmeztetni kell, hogy mindaddig ne vezessenek és ne végezzenek olyan munkát, mely éberséget és figyelmet igényel (pl. gépek működtetése), amíg ezek a visszatérő epizódok és az álmoság meg nem szűnnek, mert önmaguknak és másoknak súlyos sérüléseket, sőt halált okozhatnak (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Tasmar alkalmazásakor leggyakrabban előforduló mellékhatások, melyek a placebohoz viszonyítva nagyobb gyakorisággal fordultak elő, az alábbi táblázatban vannak felsorolva. Ismeretes, hogy a Tasmar mint COMT gátló fokozza az együtt adott levodopa biohasznosulását. A dopaminerg stimuláció következményes növekedése olyan dopaminerg mellékhatások kialakulásához vezethet, melyek a COMT gátlókkal történt kezelés után figyelhetők meg. Ezek közül a leggyakoribbak a dyskinesia, émelygés, hányás, hasi fájdalom, syncope, orthostaticus panaszok, székrekedés, alvászavarok, aluszékonyság és hallucináció voltak. Az egyetlen mellékhatás, mely általában a Tasmar kezelés abbahagyásához vezetett, a hasmenés volt (lásd - 4.4 pont).

Az alanin aminoszferáz (ALT) normál tartományának felső határértékének (ULN) több mint háromszorosára történő megemelkedése a betegek 1%-ában fordult elő a naponta háromszor 100 mg Tasmar-t kapó csoportban, és a betegek 3%-ában a naponta háromszor 200 mg-ot kapó csoportban. Nőbetegeken ez az emelkedés kb. kétszer gyakoribb volt. Az emelkedés általában a kezelés megkezdése után 6 - 12 héten belül jelentkezett és nem járt együtt semmiféle klinikai tünettől. Körülbelül az esetek felében, a transzaminázszintek spontán visszatértek az alapértékre a Tasmar kezelés folytatása során. A többi beteg esetében a kezelés abbahagyásakor a transzaminázszintek visszatértek a kezelés előtti értékre.

A piacra kerülés után ritka esetben súlyos hepatocelluláris károsodás és ennek következtében bekövetkezett haláleset is előfordult (lásd 4.4 pont).

Egyedi esetekben neuroleptikus malignus szindróma tünetegyüttes (lásd 4.4 pont) fordult elő a Tasmar adagjának csökkentésekor, a kezelés abbahagyásakor, vagy a Tasmar kezelés megkezdése után, ha ezzel egyidejűleg szignifikánsan csökkentették az együtt adott dopaminerg szerek számát. Ezen kívül rhabdomyolysis, az NMS következményeként, vagy súlyos dyskinesia lépett fel néhány esetben.

Vizelet elszíneződés: a tolcapon és metabolitjainak színe sárga, ezért felerősíthetik a beteg vizeletének sárga színét, mely hatás teljesen ártalmatlan.

A parallel, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatokban a Parkinson-betegségben szenvedők körében szerzett tapasztalatokat a következő táblázat mutatja, felsorolva azokat a mellékhatásokat, melyek a Tasmar adagolással összefüggésben lehetnek.

III. fázisú placebo-kontrollos vizsgálatokban a Tasmar-ral esetleg összefüggő mellékhatások incidenciájának (nyers adatok) összefoglalása:

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Előfordulási gyakoriság*	Nemkívánatos események	Placebo N=298 (%)	naponta háromszor 100 mg tTolkapon N=296 (%)	naponta háromszor 200 mg tTolkapon N=298 (%)
Emésztőrendszeri betegségek	Nagyon gyakori	Émelygés	17,8	30,4	34,9
		Anorexia	12,8	18,9	22,8
		Diarrhoea	7,7	15,5	18,1
	Gyakori	Hányás	3,7	8,4	9,7
		Székrekedés	5,0	6,4	8,4
		Xerostomia	2,3	4,7	6,4
		Hasi fájdalom	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsia	1,7	4,1	3,0
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	Gyakran	Mellkasi fájdalom	1,3	3,4	1,0
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Gyakran	Felső légúti fertőzés	3,4	4,7	7,4
Idegrendszeri betegségek	Nagyon gyakran	Dyskinesia	19,8	41,9	51,3
		Dystonia	17,1	18,6	22,1
		Fejfájás	7,4	9,8	11,4
		Szédülés	9,7	13,2	6,4
	Gyakran	Hypokinesia	0,7	0,7	2,7
Pszichés zavarok	Nagyon gyakori	Alvászavar	18,1	23,6	24,8
		Szertelen álmok	17,1	21,3	16,4
		Aluszékonyság	13,4	17,9	14,4
		Zavartság	8,7	10,5	10,4
		Hallucináció	5,4	8,4	10,4
Vese- és húgyúti betegségek	Gyakran	A vizelet elszíneződése	0,7	2,4	7,4
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek	Gyakran	Influenza	1,7	3,0	4,0
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	Gyakran	Fokozott izzadás	2,3	4,4	7,4
Érrendszeri betegségek	Nagyon gyakran	Orthostatikai panaszok	13,8	16,6	16,8
	Gyakran	Szívkihagyás	2,7	4,1	5,0

* Nagyon gyakori (>1/10); Gyakori (>1/100 <1/10); Nem gyakori (>1/1000 <1/100); Ritka (1/10 000 <1/1000); Nagyon ritka (<1/10 000)

4.9 Túladagolás

Elszört esetekben közöltek véletlen, vagy szándékos tolkapon tablettá túladagolást. Ezeknek az eseteknek a klinikai körülményei annyira különbözők voltak, hogy általános következtetést nem lehet levonni.

Embernek adott legmagasabb adag naponta háromszor 800 mg volt, levodopával vagy anélkül, egészséges, idős önkénteseken végzett egyhetes vizsgálatban. A plazma tolkapon csúcskoncentráció

ennél a dózisonál átlagosan 30 µg/ml volt (összehasonlítva a naponta háromszor 100 mg és 200 mg tolkapon adásával, ahol 3 és 6 µg/ml volt). Émelygés, hányás és szédülés fordult elő, különösen akkor, ha levodopával kombináltan adták.

A túladagolás terápiaja: kórházi kezelés javasolt. Általános támogató terápia alkalmazandó. A vegyület fizikokémiai tulajdonságai alapján hemodialízis alkalmazásának nincs előnyös hatása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

A tolkapon orálisan aktív, szelektív és reverzibilis katechol-O-metiltransferáz (COMT) gátló. Levodopával és egy aromás aminosav dekarboxiláz gátlóval (AADC-I) együttadva, a levodopa plazmaszintje stabilabb lesz, mivel csökken a levodopa metabolikus átalakulása 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalaninná (3-OMD).

Magas 3-OMD szint esetén a Parkinson-betegségben szenvedő beteg rosszul reagál levodopára. A tolkapon kifejezetten csökkenti a 3-OMD kialakulását.

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anti-Parkinson szer, ATC kód: N04BX01

Klinikai farmakológia:

Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban a tolkapon reverzibilisen gátolta a humán erythrocyta COMT aktivitását orális adás után. A gátlás szorosan összefügg a tolkapon plazmakoncentrációjával. Az erythrocyta COMT aktivitásának maximális gátlása 200 mg tolkaponnal átlagosan nagyobb, mint 80%. Naponta háromszor 200 mg Tasmar adagolása során az erythrocyta COMT gátlás legalacsonyabb értéke 30 - 45%, tolerancia azonban nem fejlődik ki.

Az erythrocyta COMT aktivitása tolkapon abbahagyása után átmenetileg a kezelés előtti szintre emelkedett. Egy parkinsonos betegeken végzett vizsgálat azonban igazolta, hogy a kezelés abbahagyása után a levodopa farmakodinamikája nem változott szignifikánsan és nem változott a beteg levodopára adott válasza sem a kezelés előtti szintekhez hasonlítva.

Ha a Tasmar-t levodopával adják együtt a levodopa relatív biohasznosíthatósága (AUC) kb. a kétszeresére emelkedik. Ez az L-dopa clearance csökkenésének köszönhető, aminek következtében megnyúlik a levodopa terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$). Általában, az átlagos plazma csúcskoncentráció (C_{max}) és ennek megjelenési ideje (t_{max}) nem változott. A hatás az első beadás után megjelenik. Egészséges önkénteseken és parkinsonos betegeken végzett vizsgálatok igazolták, hogy a maximális hatás 100 - 200 mg tolkapon adása után alakul ki. A 3-O-metil-DOPA (3-OMD) plazmaszintek kifejezetten és dóziszfüggően csökkentek tolkapon hatására, ha levodopa/AADC-I-vel (aromás aminosav dekarboxiláz gátló) (benszerazid, vagy karbidopa) adták együtt.

A tolkapon hatása a levodopa farmakokinetikájára hasonló a különböző levodopa/benszerazid és levodopa/karbidopa gyógyszerformák alkalmazása esetén; ez független a levodopa adagjától, a levodopa/AADC-I (benszerazid vagy karbidopa) arányától és attól, hogy elhúzódó felszívódású gyógyszerformát alkalmaznak-e.

Klinikai vizsgálatok:

Kettős-vak, placebo-kontrollos, klinikai vizsgálatokban a Tasmar kezelés hatására szignifikánsan, kb. 20 - 30%-kal csökkent az OFF idő és hasonlóan nőtt az ON idő, amit a tünetek enyhülése kísért fluktuáló betegeken. A vizsgálok globális hatásosság értékelése, szintén szignifikáns javulást mutatott.

Egy kettős-vak vizsgálatban összehasonlították a Tasmar-t entacaponnal olyan parkinsonos betegeken, akiknek legalább három órás OFF periódusuk volt naponta, miközben optimalizált levodopa terápiát kaptak. Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél egyórás vagy hosszabb ON periódus növekedés jött létre (lásd 1. táblázat).

1. táblázat A kettős-vak vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontja

	Entakapon n=75	Tolkapon n=75	p-érték	95% CI
Elsődleges végpont				
≥1 órás ON idő növekedés száma (aránya)	32 (43%)	40 (53%)	p =0,191	-5,2; 26,6
Másodlagos végpont				
Közepes vagy jelentős javulás száma (aránya)	19 (25%)	29 (39%)	p =0,080	-1,4; 28,1
Primer és szekunder eredményjavulás száma (aránya)	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

NA: nem értelmezhető

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A terápiás tartományban a tolkapon farmakokinetikája lineáris és nem függ a levodopa/AADC-I (benszerazid vagy karbidopa) együttadásától.

Felszívódás: a tolkapon gyorsan felszívódik, a t_{max} kb. 2 óra. Az abszolút biohasznosulás orális adás után kb. 65%. A tolkapon nem kumulálódik naponta háromszor 100 mg-ot, vagy 200 mg-ot adva. Ezekkel az adagokkal a C_{max} kb 3 ill. 6 $\mu\text{g/ml}$, az adagok előbbi sorrendjét figyelembe véve. A táplálék késlelteti és csökkenti a tolkapon felszívódását, de egy étkezéskor bevett tolkapon adag relatív biohasznosíthatósága még mindig 80% - 90% marad.

Eloszlás: a tolkapon eloszlási térfogata (V_{ss}) kicsi (9 liter). A tolkapon nem nagyon oszlik szét a szövetekben, mert erősen kötődik a plazmafehérjékhez (>99,9%). *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a tolkapon főleg szérum albuminhoz kötődik.

Metabolizmus/Elimináció: a tolkapon csaknem teljes egészében metabolizálódik kiürülés előtt, csak egy nagyon kis mennyiség (a dózis 0,5%-a) ürül változatlanul a vizelettel. A tolkapon főleg inaktív glükuroniddá metabolizálódik. Ezen kívül a COMT metilálja 3-O-metil-tolkaponná majd a citokróm P450 3A4 és P450 2A6 primer alkohollá bontja (a metil csoport hidroxilálódik), ezután karboxilsavvá oxidálódik. Egy vélelmezett aminná történő redukció majd ezt követően N-acetiláció történik, azonban ez a folyamat nagyon kismértékű. Orális adás után a gyógyszerből származó anyagok 60%-a a vizelettel, 40%-a a széklettel ürül.

A tolkapon extrakciója kismértékű (extrakció arány =0,15), szisztémás clearance-e közepes, kb. 7 l/h. A tolkapon $t_{1/2}$ kb. 2 óra.

Májkárosodás: minthogy forgalomba kerülése után kiderült, hogy a tolkapon májkárosodást okozhat, a Tasmar nem adható májbetegeknek és olyan betegeknek, akiknek a májenzim értékei magasak. Egy májkárosodásban szenvedő betegeken végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a mérsékelt, nem cirrhotikus májbetegség nem befolyásolja a tolkapon farmakokinetikáját. Ezzel ellentétben, mérsékelt cirrhotikus májbetegségben szenvedő betegeken a szabad tolkapon clearance-e kb. 50%-kal csökkent. Ez a csökkenés a nem kötött hatóanyag átlagos koncentrációját kétszeresére emelheti.

Vesekárosodás: a tolkapon farmakokinetikáját vesekárosodott betegek körében nem vizsgálták. Klinikai vizsgálatok folyamán a vesefunkció és a tolkapon farmakokinetikája közötti összefüggést populáció farmakokinetikával vizsgálták. A több mint 400 betegről kapott eredmények igazolták, hogy a a tolkapon farmakokinetikáját – a kreatinin clearance értékek széles tartományában (30 - 130 ml/min) - a veseműködés nem befolyásolja. Ezt a ténytet az magyarázhatja, hogy csak elhanyagolható mennyiségű változatlan tolkapon ürül a vizelettel, a fő metabolit, a tolkapon-glükuronid pedig mind a vizelettel, mind az epével (széklet) ürül.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, carcinogenitási, reprodukciós toxicitási – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Karcinogenezis, mutagenesis: egy 24 hetes, patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban a közepes, ill. nagy dózist kapó csoportban renális epithelialis tumorok (adenomák vagy karcinómák) fordultak elő az állatok 3 ill. 5%-ában. Vesetoxicitást azonban nem figyeltek meg a kis-adagot kapó csoportban. Uterin adenokarcinóma nagyobb előfordulási gyakoriságú volt a nagy dózissal végzett patkány karcinogenitási vizsgálatban. Nem figyeltek meg hasonló vesekárosító hatást az egereken és kutyákon végzett karcinogenitási vizsgálatokban.

Mutagenesis : a tolkapon nem bizonyult genotoxikusnak egy teljes mutagenitási teszt sorozatban vizsgálva.

Reprodukciós toxicitás: a tolkapon, önmagában adva nem volt teratogén és nem volt hatása a fertilitásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes)
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K30
Karboximetil-keményítő-nátrium
Laktóz-monohidrát
Talkum
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)
Etilcellulóz
Titán-dioxid (E171)
Triacetin
Nátrium-lauril-szulfát

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Tasmar PVC/PE/PVDC buborékfólia (30 vagy 60 filmtabletta), vagy üveg tartály (30, 60 vagy 100 filmtabletta) csomagolásban létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna

Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

1997. augusztus 27. / 2004. augusztus 31 .

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA