Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/495/tasmar-100-mg-100-film-kapli-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N04BX01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TASMAR 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her TASMAR 100mg film kaplı tablette 100 mg tolkapon bulunur.

Yardımcı maddeler:
Laktoz……7.5 mg/tablet

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

İçerikte bulunan laktoz hakkında uyarı için ayrıca 4.4'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablettir.

TASMAR 100 mg, uçuk sarı-açık sarı renkte, altıgen, bikonveks film kaplı tablettir. Bir yüzünde "TASMAR" ve " 100" oyma basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

TASMAR, sadece levodopa/benserazid ve levodopa/karbidopa ile birlikte kullanılmak üzere endike olduğundan, bu kombine levodopa preparatları için verilen bilgiler TASMAR ile birlikte kullanımları için de geçerlidir.

4.1. Terapötik endikasyonlar

TASMAR, levodopa/benserazid ve levodopa/karbidopa ile birlikte kullanılmak üzere, diğer KOMT (katekol-O-metil transferaz) enzim inhibitörlerine toleransı olmayan veya cevap vermeyen, levodopaya cevap veren idiyopatik Parkinson hastalığı ve motor flüktuasyonu bulunan hastalarda endikedir (Bkz: 5.1). Potansiyel olarak fatal, akut karaciğer hasarı riski nedeniyle, levodopa/benserazid ve levodopa/karbidopa ile birlikte verilecek birinci basamak ek tedavi olarak düşünülmemelidir(Bkz: 4.4 ve 4.8).Tedaviye başladıktan sonraki üç hafta içinde, belirgin klinik yarar görülmezse, TASMAR uygulaması kesilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TASMAR uygulaması, sadece ilerlemiş parkinson hastalığının tedavisinde uzman hekimlerce reçete edilmek ve bu hekimlerin gözetimi altında kullanılmak üzere yapılır.

Pozoloji:
TASMAR için önerilen doz, daima levodopa/benserazid veya levodopa/karbidopa tedavisi ile birlikte verilmek üzere, günde üç defa 100 mg'dır. Sadece olağandışı durumlarda, beklenen anlamlı klinik yarar, hepatik reaksiyonlardaki artış riskinin önüne geçiyorsa doz, günde üç defa 200 mg'a çıkartılmalıdır (Bkz: 4.4 ve 4.8). Dozdan bağımsız olarak, tedaviye başladıktan sonra 3 hafta içinde önemli klinik yararlar gözlenmezse, TASMAR tedavisi kesilmelidir. Daha yüksek dozlarda ek bir yarar sağladığı konusunda bir kanıt olmadığından, günde üç defa 200 mg olan maksimum terapötik doz aşılmamalıdır.

TASMAR ile tedaviye başlamadan önce, karaciğer fonksiyonları kontrol edilmeli, daha sonra tedavinin ilk yılında her iki haftada bir, izleyen altı ayda 4 haftada bir ve sonrasında da 8 haftada bir izlenmelidir. Doz günde 3 kez 200 mg'a yükseltilirse, doz artışı yapılmadan önce karaciğer enzimleri kontrol edilmeli ve yukarıda belirtilen sıklıkta izleme yeniden başlatılmalıdır (Bkz: 4.4 ve 4.8).

ALT (alanin amino transferaz) ve/veya AST (aspartat amino transferaz) normalin üst limitini aşarsa veya semptomlar ve hepatik yetmezliği düşündürüyorsa, TASMAR tedavisi kesilmelidir (Bkz: 4.4)

<u>TASMAR tedavisi sırasında levodopa dozunun ayarlanması</u>
TASMAR, levodopanın vücutta parçalanmasını azalttığı için, TASMAR ile tedaviye başlandığında, artan levodopa konsantrasyonuna bağlı olarak yan etkiler görülebilir. Klinik araştırmalarda, levodopa dozu >600 mg olan veya tedaviye başlamadan önce orta veya şiddetli diskinezi gösteren hastaların % 70' den fazlasında günlük levodopa dozunun düşürülmesi gerekmiştir.

Levodopa dozu azaltılması gereken bu hastalarda, günlük levodopa dozunda ortalama olarak % 30 düşüş yapılmıştır. TASMAR'a başlarken, hastaların tümü, aşırı levodopa dozunun semptomları ve ortaya çıkarsa ne yapılacağı konusunda bilgilendirilmelidir.

<u>TASMAR ile tedavi sonlandırıldığında levodopa dozunun ayarlanması:</u>
Aşağıdaki öneriler, farmakolojik bilgilere dayanmaktadır ve klinik araştırmalarla değerlendirilmemiştir. Çok yüksek levodopa konsantrasyonuna bağlı yan etkiler nedeniyle TASMAR tedavisi sonlandırıldığında, levodopa dozu azaltılmamalıdır. Bununla beraber, TASMAR tedavisinin sonlandırılması yüksek levodopa konsantrasyonuna bağlı değilse, özellikle TASMAR'a başlandığında hastanın levodopa dozu çok azaltılmışsa, levodopa dozunun, TASMAR tedavisine başlamadan önceki dozuna eşit veya daha yüksek hale getirilmesi gerekebilir. Her durumda hasta, levodopa düşük dozu hakkında eğitilmeli ve bu durum ortaya çıktığında ne yapılacağı hususu da hastaya öğretilmelidir. Levodopa dozunun ayarlanması, TASMAR ile tedavi sonlandırıldıktan sonra 1–2 gün içinde gerekli olabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
TASMAR oral yolla günde üç defa kullanılır. TASMARın günlük ilk dozu, levodopanın günlük ilk dozu ile birlikte alınmalı ve takip eden dozlar yaklaşık 6 ve 12 saat sonra verilmelidir.
TASMAR yemeklerle veya yemeklerin dışında alınabilir (Bkz: 5.2).

TASMAR tabletleri film kaplıdır ve tolkaponun tadı acı olduğundan, bütün olarak yutulmalıdır.

TASMAR, levodopa/benserazid ve levodopa/karbidopa'nın bütün farmasötik formülasyonları ile kombine edilebilir (Bkz: 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği*:* Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klerensi 30 ml/dakika veya daha büyük) TASMAR dozunda bir ayarlama önerilmemektedir. Ancak, ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastaların dikkatli bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Tolkaponun güvenliliği kreatinin klerensi 25ml/dakika'dan az olan hastalarda incelenmemiştir.
TASMAR, karaciğer rahatsızlığı olan veya karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon: TASMAR, çocuklarda kullanılmamalıdır. Pediyatrik hastalarda tolkaponun kullanılacağı potansiyel bir durum tanımlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalar için TASMAR dozunun ayarlanması önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

TASMAR, aşağıda bildirilen rahatsızlıkları olan hastalarda kontrendikedir:

- Karaciğer hastalığı bulgusu bulunan veya karaciğer enzimleri yüksek olanlarda,
- Ağır diskinezi vakalarında,
- Nöroleptik Malign Sendrom Semptom Kompleksi (NMS) ve/veya nontravmatik rabdomiyoliz veya hipertermi hikayesi olanlarda,
- Tolkapon veya içeriğinde bulunan diğer maddelerden herhangi birine hipersensitivite durumunda
- Feokromasitomada.
- Dopaminerjik tedaviye bağlı olası konvülsif durumlarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TASMAR tedavisi, yarar-zarar değerlendirmesinin uygun şekilde yapıldığından emin olunması için, sadece parkinson hastalığının tedavisinde uzman doktorlar tarafından başlatılmalıdır. TASMAR tedavisine başlamadan önce istenmeyen etkileri konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Doz ne olursa olsun, tedaviye başladıktan sonra 3 hafta içinde belirgin klinik yararlar gözlenmezse, TASMAR tedavisi kesilmelidir.

Karaciğer Hasarı:

TASMAR'ın seyrek, ancak potansiyel olarak fatal akut karaciğer hasar riski olduğundan, TASMAR, sadece, diğer KOMT inhibitörlerine toleransı olmayan veya bunlarla tedaviye cevap vermeyen, levodopaya cevap veren idiyopatik parkinson hastalığı ve motor fluktuasyonları olan hastalarda endikedir. Karaciğer enzimlerinin periyodik kontrolü, fulminant hepatit oluşumunu güvenilir şekilde gösteremez. Bununla beraber, genel olarak, ilaca bağlı karaciğer hasarının erken aşamada

saptanmasının ve bununla birlikte şüpheli ilacın derhal kesilmesinin iyileşme olasılığını arttırdığına inanılmaktadır. Karaciğer hasarı, genellikle, TASMAR tedavisine başladıktan 1-6 ay arasında ortaya çıkar. İlave olarak tedaviden yaklaşık 18 ay sonra ortaya çıkan geç hepatit başlangıcı nadir olarak rapor edilmiştir.
Kadın hastalarda, karaciğer hasarı riskinin daha yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir (Bkz: 4.8).

<u>Tedaviye başlamadan önce</u>: Karaciğer fonksiyon testleri normal değilse veya karaciğer hasarını gösteren belirtiler varsa, hastaya TASMAR verilmemelidir. TASMAR verilecekse, hastaya karaciğerin zarar gördüğünü gösteren semptomlar konusunda bilgi verilmeli ve bu durumda hemen doktorunu bilgilendirilmesi söylenmelidir.

<u>Tedavi sırasında:</u> Tedavinin ilk yılında, karaciğer fonksiyonları iki haftada bir, sonraki 6 ayda her 4 haftada bir ve daha sonra 8 haftada bir kontrol edilmelidir. Doz, günde 3 kez 200 mg'a yükseltilirse, doz yükseltmeden önce, karaciğer enzimlerinin kontrolü yapılmalıdır ve sonra, yukarıda bildirilen sıklıkta izleme yeniden başlatılmalıdır. ALT ve/veya AST değerleri normalin üst limitini aşarsa veya semptomlar hepatik yetmezlik (inatçı kusma, yorgunluk, letarji, anoreksi, sarılık, koyu renkte idrar, prurit, vücudun sağ üst bölümünde hassasiyet) geliştiğini gösteriyorsa tedavi derhal kesilmelidir.

<u>Tedavi sonlandırılacaksa</u>: TASMAR tedavisi sırasında akut karaciğer hasarı belirtileri nedeni ile ve ilaç alımı sonlandırılan hastalar, TASMAR uygulamasına yeniden başlanması halinde daha yüksek karaciğer hasarı riski taşıyabilirler. Bu nedenle, bu tip hastalara yeniden TASMAR verilmemelidir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS):

Parkinson hastalarında, santral dopaminerjik etkinliği arttıran ilaçlar kesildiğinde, NMS ortaya çıkması olasılığı vardır. Bu nedenle, TASMAR ile tedavi sonlandırıldıktan sonra semptomlar oluşursa, doktor hastanın levodopa dozunu arttırmayı düşünmelidir (Bkz: 4.2).

İzole vakalarda NMS ile TASMAR tedavisi ilişkili bulunmuştur. Semptomlar genellikle, TASMAR tedavisi sırasında veya TASMAR tedavisi sonlandırıldıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar. NMS, motor semptomlar (rijidite, miyoklonus ve tremor), mental durumda değişiklik (ajitasyon, konfüzyon, sersemlik ve koma), vücut ısısında yükselme, otonom fonksiyon bozuklukları (kan basıncında düzensizlik, senkop, taşikardi) ve miyoliz sonucu görülebilen serum kreatin fosfokinaz (CPK) değerlerinde yükselme ile karakterizedir. Bu bulguların hepsi olmasa da NMS tanısı üzerinde durulmalıdır. Bu tip bir tanıda, TASMAR derhal kesilmeli ve hasta çok yakından izlenmelidir.

<u>Tedaviye başlamadan önce</u>: NMS riskini azaltmak için, ağır diskinezili hastalara veya rabdomiyoliz veya hipertermi de dahil, NMS öyküsü olan hastalara TASMAR verilmemelidir(Bkz: 4.3). Farklı SSS yolaklarını etkileyen çeşitli ilaçları (örneğin: antidepresanlar, nöroleptikler, antikolinerjikler) alan hastalarda NMS riski daha fazladır.

Diskinezi, mide bulantısı ve levodopa ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar: Hastalarda levodopa ile ilişkili advers reaksiyonlarda artış görülebilir. Levodopa dozunun düşürülmesi (Bkz: 4.2), genellikle, bu tip advers reaksiyonlarda azalma sağlar.

Diyare: Klinik araştırmalarda, günde 3 kez TASMAR 100 mg ve günde 3 kez 200 mg tablet alan hastaların, sırası ile % 16 ve % 18 inde diyare gözlenmiştir. Plasebo alan hastaların ise % 8 inde diyare görülmüştür. TASMAR'a bağlı diyare, tedaviye başladıktan sonra 2-4 ay içinde başlar. Diyare nedeniyle, TASMAR 100 mg ve 200 mg alan hastaların sırası ile % 5 ve % 6 sı ilacı bırakmak zorunda kalmıştır, plasebo alanlar da ise bu oran % 1 olmuştur.

Benserazid ile etkileşim: Yüksek doz benserazid ve tolkapon arasındaki etkileşim nedeni ile (benserazid düzeylerinde artışa neden olur), daha fazla deneyim elde edilinceye kadar, reçete yazan doktor, doza bağlı advers etkileri göz önünde bulundurmalıdır (Bkz: 4.5).

MAO (monoamin oksidaz) inhibitörleri: TASMAR, selektif olmayan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (örneğin, fenelzin ve tranilsipromin) ile birlikte verilmemelidir. MAO-A ve MAO-B inhibitörlerinin kombinasyonu, selektif olmayan MAO inhibisyonuna eşdeğerdir, bu nedenle, her ikisi birden TASMAR ve levodopa preparatları ile birlikte verilmemelidir (Bkz: 4.5). Selektif MAO-B inhibitörleri, TASMAR ile birlikte verildiğinde, önerilenden (örneğin selejilin 10 mg/gün) daha yüksek dozları kullanılmamalıdır.

Varfarin: Varfarin ve tolkaponun birlikte kullanımı ile ilgili klinik bilgi sınırlı olduğundan, bu ilaçlar birlikte verildiğinde koagülasyon parametreleri izlenmelidir.

Özel gruplar: Ağır renal hasarı olan hastalar (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) dikkatle tedavi edilmelidir. Bu tip hastaların tolkapona karşı toleransı ile ilgili bir bilgi yoktur (Bkz: 5.2).

Laktoz intoleransı: Her bir tablette 7.5 mg laktoz bulunur. Bu miktar laktoz intolerans semptomları oluşumu için yeterli olmayabilir.
Seyrek, görülen kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetersizliği veya glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir KOMT inhibitörü olan TASMAR, birlikte verildiğinde levodopanın biyoyararlanımını arttırır. Buna bağlı olarak, dopaminerjik stimülasyondaki artış, KOMT inhibitörleri ile tedaviden sonra gözlenen dopaminerjik yan etkilerde artışa neden olur. Bunların en sık olanları; diskinezi artışı, bulantı, kusma, karın ağrısı, senkop, ortostatik şikayetler, kabızlık, uyku bozuklukları, somnolens, halüsinasyondur.

Levodopa, somnolens ve ani uyku episodları ortaya çıkışı ile ilişkilidir. Günlük faaliyetler sırasında, bazen uyarı belirtileri olmadan aniden uyuma hali, çok nadir sıklıkta bildirilmiştir. Hastalara bu konuda bilgi verilmeli ve levodopa ile tedavi esnasında makine veya araba kullanırken dikkat etmeleri hususunda uyarılmalıdır. Somnolens ve/veya bir ani uyuma episodu geçiren hastalar makine ve araba kullanmamalıdır. Ayrıca, levodopa dozunu düşürmek veya tedaviyi sonlandırmak düşünülebilir.

Plazma proteinlerine bağlanma**:**
Tolkapon yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmasına rağmen, in vitro çalışmalar, tolkaponun, terapötik konsantrasyonlarda, varfarin, tolbutamid, digitoksin ve fenitoini bağlanma yerlerinden ayırmadığını göstermiştir.

Katekolaminler ve katekol-O-metiltransferaz (KOMT) tarafından metabolize olan diğer ilaçlar:
Tolkapon, KOMT tarafından metabolize olan ilaçların farmakokinetiğini etkileyebilir. KOMT substratı olan karbidopanın farmakokinetiği üzerinde hiçbir etki saptanmamıştır. Benserazid ile benserazidin ve onun aktif metabolitinin düzeylerinde yükselmeye neden olan bir etkileşim gözlenmiştir. Etkinin büyüklüğü, benserazid dozuna bağlı bulunmuştur. Tolkapon ve benserazid–25 mg/levodopanın birlikte uygulanmasından sonra gözlenen benserazid plazma konsantrasyonları, levodopa/benserazidin tek başına kullanılmasında gözlenen değerler aralığında olmuştur. Diğer taraftan, tolkapon ile benserazid–50 mg/levodopa birlikte verildiğinde, benserazid plazma konsantrasyonları, genellikle levodopa/benserazid ile gözlenen seviyelerinin üzerinde saptanmıştır. Tolkaponun, α-metildopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin ve izoprenalin gibi KOMT tarafından metabolize edilen diğer ilaçların farmakokinetikleri üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. İlacı yazan hekim, bu ilaçlar TASMAR ile birlikte verildiğinde, yükselen plazma düzeylerinin neden olduğu advers etkileri gözleme konusunda özen göstermelidir.

Diğer ilaçların metabolizması üzerine tolkaponun etkisi:
İ*n vitro* olarak sitokrom CYP2C9'a affinitesi nedeni ile tolkapon, tolbutamid ve varfarin gibi klerensi bu metabolik yolağa bağlı ilaçlarla etkileşebilir. Bir etkileşme çalışmasında, tolkapon, tolbutamidin farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Bu nedenle, sitokrom CYP2C9'a bağlı klinik olarak önemli etkileşimlerin görülmesi olası değildir.

Varfarin ve tolkaponun kombinasyonu ile ilgili klinik bilgiler sınırlı olduğundan, bu iki ilaç birlikte verildiğinde, koagülasyon parametreleri izlenmelidir.

Her ikisi de aynı ana metabolik yolak olan glukuronidasyonla metabolize olmasına rağmen, tolkapon, desipraminin farmakokinetiğini değiştirmez.

Katekolaminleri arttıran ilaçlar:
Tolkapon katekolaminlerin metabolizması ile etkileştiğinden, katekolamin düzeylerine etki eden diğer ilaçlarla etkileşimi teorik olarak mümkündür.

Tolkapon, bir indirekt sempatomimetik olan efedrinin hemodinamik parametreler veya plazma katekolamin düzeyleri üzerindeki etkilerini, istirahat veya egzersiz esnasında, etkilemez. Tolkapon, efedrinin tolere edilebilirliğini değiştirmediğinden, bu ilaçlar birlikte verilebilir.

TASMAR, levodopa/karbidopa ve desipramin ile birlikte verildiğinde, kan basıncında, nabızda ve desipramin plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik görülmemiştir. Genel olarak, advers olay sıklığında hafif artış gözlenmiştir. Bu advers olaylar, bu üç ilacın bilinen kendi advers etkilerine dayanarak, önceden tahmin edilebilmiştir. Bu nedenle, TASMAR ve levodopa preparatları ile tedavi edilen parkinsonlu hastalara desipramin, maprotilin veya venlafaksin gibi güçlü noradrenalin uptake inhibitörleri verildiğinde çok dikkatli olunmalıdır.

Klinik araştırmalarda, TASMAR/levodopa preparatları alan hastalar, birlikte selejilin (MAO-B inhibitörü) alınsın veya alınmasın, benzer advers olay profili göstermiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Konu hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Tolkaponun hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
Bu nedenle, TASMAR, hamilelik sırasında sadece, potansiyel yararları, fetüs üzerine olan potansiyel riskine göre kabul edilebilir ise kullanılmalıdır.
Sıçan ve tavşanlarda, tolkapon verildikten sonra, embriyo-fötal toksisite gözlenmiştir (Bkz: 5.3). İnsanda potansiyel riski bilinmemektedir.

Tolkapon, organogenez sırasında tek başına farelerde günlük 300 mg/kg'a kadar ya da tavşanlarda günlük 400 mg/kg'a kadar (mg/m^2 baz alınırsa 600mg'lık tavsiye edilen klinik dozun 5.7 katı ve 15 katı) uygulandığı zaman, teratojenik etki göstermemiştir. Ancak tavşanlarda, günlük 100mg/kg (mg/m^2 baz alındığında günlük klinik dozun 3.7 katı) veya daha fazla dozda artan oranlarda düşük meydana gelmiştir. Farelerde 300 mg/kg'da ve tavşanlarda 400 mg/kg'da maternal toksisitenin kanıtları (kilo artışının azalması ve ölüm) gözlenmiştir. Tolkapon, dişi farelere gebeliğin son dönemi süresince ve laktasyon boyunca günlük 250/150 mg/kg dozunda (doz, maternal mortalitenin artan oranına bağlı olarak, gebeliğin son döneminde günlük 250 mg/kg'dan 150 mg/kg'a azaltılmıştır; mg/m^2 baz alındığında klinik dozun 4.8/2.9 katına denk gelmektedir) uygulandığı zaman bir batında doğan yavruların sayısında azalma, yavruların büyüme ve öğrenme performanslarında bozulma gözlenmiştir.

Tolkapon her zaman, tavşanlarda iç organlar ve iskelet sisteminde kusurlara sebep olduğu bilinen, levodopa/karbidopa ile beraber verilmiştir. Tolkapon (100 mg/kg/gün) ile levodopa/karbidoba (80/20 mg/kg/gün) kombinasyonu, levodopa/karbidopa'nın gebe tavşanlara organogenez süresince tek başına verilmesine karşılık, fötal kusurların insidansında artış meydana getirmiştir (primer olarak dış organlar ve iskelet üyelerinde kusurlar). Terapotik koşullar altında plazma tolkapona, (EAA baz alınarak) insana oranla beklenenin 0.5 misli maruz kalmıştır ve plazma levodopaya, (EAA baz alınarak) insana oranla 6 misli maruz kalmıştır. Farelerde bir kombine embriyo-fötal geliştime çalışmasında, tolkapon (10, 30 ve 50 mk/kg/gün) ve levodopa/karbidopa (120/30 mg/kg/gün) kombinasyonunun uygulanması ve levodopa/karbidopa'nın tek başına uygulanması ile fötal vücut ağırlıkları azalmıştır. Tolkapona maruz kalma oranı, insanlarda beklenen maruziyet oranının 0.5 katı veya daha fazlası; levodopaya maruz kalma oranı, insanlarda beklenen maruziyet oranının 21 katı veya daha fazlası olmuştur. Tolkaponun tek başına verilen 50 mg/kg/günlük yüksek dozu, azalan fötal vücut ağırlıkları ile ilişkilendirilmemiştir (plazma maruziyeti, insanda beklenen maruziyetin 1.4 mislidir).

Laktasyon dönemi
Hayvan çalışmalarında, tolkapon anne sütünde salgılanmıştır. Tolkaponun infantta güvenliliği bilinmemektedir. Bu nedenle, Tasmar tedavisi alan hastalar bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Tolkapon, farelerde günlük 300 mg/kg'a kadar (mg/m^2 baz alındığında insanlardaki dozun 5.7 katı) üreme yeteneğini ve genel üreme performansını etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TASMAR'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi olduğuna dair bir bulgu bulunmamaktadır.

Bir KOMT inhibitörü olan TASMAR, birlikte verildiği levodopanın biyoyararlanımını arttırır. Buna bağlı olarak dopaminerjik stimülasyonda görülen artış, KOMT inhibitörleri ile tedaviden sonra gözlenen dopaminerjik yan etkileri ortaya çıkarabilir. Levodopa ile tedavi edilen ve somnolens ve/veya ani uyku episodu gösteren hastalar, bu durum tamamen iyileşinceye kadar, araç ve makine kullanmamaları, aksi halde dikkatlerinin bozukluğu nedeniyle kendileri ve diğerlerinin maruz kalabileceği riskler konusunda, önemle uyarılmalıdır (Bkz: 4.4).

4.8. İstenmeyen etkiler

TASMAR kullanımı ile ilgili, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre en sık görülen advers olaylar, sıklık açısından aşağıda sıralanmıştır.

Sıklık sıralaması şu şekildedir: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila ≤1/100); seyrek (≥1/10,000 ila ≤ 1/1,000); çok seyrek (≤1/10,000).

Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın: Bulantı, anoreksi, diyare (klinik araştırmalarda TASMAR kullanımının sonlandırılmasına neden olan tek advers olay, diyare olmuşturBkz: 4.4).

Yaygın: Kusma, kabızlık, kserostomi, karın ağrısı, dispepsi, hepatik enzim düzeylerinde artış (alanin amino transferaz (ALT) düzeylerinde yükselme).
Karaciğerde, Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, günde 3 defa 100 mg TASMAR alan hastaların % 1 inde, günde 3 defa 200 mg alan hastaların ise %3'ünde, normal değerin üst limitinden üç katı fazla artış göstermiştir. Artış, kadınlarda yaklaşık iki katı olmak üzere daha olasıdır. Artış, genellikle tedaviye başlandıktan sonra 6-12 hafta içinde herhangi bir klinik belirti ve semptom vermeden, ortaya çıkmıştır. Vakaların yarısında, hastalar TASMAR tedavisine devam ederken, transaminaz düzeyleri spontan olarak başlangıç değerlerine dönmüştür. Diğerlerinde ise, tedavi kesildiğinde, transaminaz düzeyleri tedaviden önceki değerlerine gerilemiştir.

Çok seyrek: Ağır hepatosellüler harabiyet (piyasadaki kullanım sırasında, nadir, ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir Bkz: 4.4).

Genel bozukluklar
Yaygın: Göğüs ağrısı

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Sinir sistemi bozuklukları
Çok yaygın: Diskinezi, distoni, başağrısı, baş dönmesi.

Yaygın: Hipokinezi

Çok Nadir: Nöroleptik Malignant Sendrom Kompleksini düşündüren semptomlar, ağır dizkinezi ve sekonder olarak rabdomiyoliz.
Nöroleptik Malignant Sendrom Semptom Kompleksini düşündüren semptomlar gösteren izole vakalar, TASMAR'ın azaltılması veya bırakılmasından sonra ve TASMAR ile birlikte verilen diğer dopaminerjik ilaçlardaki belirgin azalma ile başlanmasını takiben bildirilmiştir.

Psikiyatrik bozukluklar
Çok yaygın: Uyku bozukluğu, aşırı rüya görme, somnolans, konfüzyon, halüsinasyon.
Bir KOMT inhibitörü olan TASMARın, birlikte verildiği levodopanın biyoyararlanımını arttırdığı bilinmektedir. Bunun sonucunda dopaminerjik stimülasyonda görülen artış, KOMT inhibitörleri ile tedaviden sonra gözlenen dopaminerjik yan etkilerin artmasına neden olur. Bunların en yaygın görülenleri, diskinezide artma, bulantı, kusma, karın ağrısı, senkop, ortostatik şikayetler, kabızlık, uyku bozuklukları, somnolens, halüsinasyon'dur.

Renal ve üriner bozukluklar
Yaygın: İdrarda renk değişimi
İdrarda renk değişikliği: Tolkapon ve metabolitleri sarı renktedir ve hastanın idrar renginde, zararsız bir koyulaşmaya neden olabilir.

Solunum, toraks ve mediasten bozukluklar
Yaygın: İnfluenza

Deri ve yumuşak doku bozuklukları
Yaygın: Terlemede artış

Dolaşım bozuklukları
Çok yaygın: Ortostatik şikayetler

Yaygın: Senkop

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tolkapon tabletlerin kazayla veya isteyerek aşırı dozda kullanımı ile ilgili izole vakalar bildirilmiştir. Bununla beraber, bu vakaların klinik şartları, bu vakalardan genel bir yorum çıkaramayacak kadar değişkendir.

İnsanlara uygulanan en yüksek tolkapon dozu, sağlıklı, yaşlı gönüllülerde, bir hafta süreli bir çalışmada levodopa ile birlikte veya levodopa kullanılmaksızın, günde üç defa 800 mg olmuştur. Bu dozda tolkaponun doruk plazma konsantrasyonları, ortalama 30 µg/ml (100 mg ve 200 mg tolkapon ile sırasıyla 3 ve 6 µg/ml) idi. Özellikle levodopa ile kombine kullanıldığında, mide bulantısı, kusma ve sersemlik gözlenmiştir.

Doz aşımının tedavisi*:* Hastaneye yatırmak önerilir. Genel destekleyici bakım endikedir. Maddenin fizikokimyasal özelliklerine dayanarak, hemodiyalizin bir yararı olması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik sınıfı: Anti parkinson ilaçlar.
ATC kodu: NO4B X01

Tolkapon oral yolla aktif olan, selektif ve reversibl bir katekol-O-metiltransferaz (KOMT) inhibitörüdür. Levodopa ve bir aromatik amino asit dekarboksilaz inhibitörü (AADC-1) ile birlikte uygulandığında, levodopanın 3-metoksi-4-hidroksi-L-fenilalanin(3-OMD)'a metabolizmasını azaltarak, daha stabil levodopa plazma düzeyi sağlar.
Yüksek plazma 3-OMD düzeyleri, parkinson hastalarının levodopaya karşı zayıf cevapları ile ilişkilidir. Tolkapon, 3-OMD oluşumunu belirgin oranda azaltır.

Klinik farmakoloji:
Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalar, tolkaponun oral uygulamadan sonra insan eritrosit KOMT aktivitesini reversibl şekilde inhibe ettiği göstermiştir. İnhibisyon, plazma tolkapon konsantrasyonu ile yakından ilgilidir. 200 mg tolkapon ile eritrosit KOMT aktivitesinin maksimum inhibisyonu, ortalama olarak % 80 den daha fazladır. Günde üç defa 200 mg TASMAR dozu ile tedavi sırasında, eritrosit KOMT inhibisyonu % 30–45 arasındadır ve tolerans gelişmez.

Tolkapon tedavisi sonlandırıldıktan sonra eritrosit KOMT aktivitesinin tedavi öncesi düzeylerinde geçici artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, Parkinson hastalarında yapılan bir çalışma, tedavi bırakıldıktan sonra levadopa farmakokinetiğinde veya levodopaya karşı hasta cevabında, tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir.

TASMAR levodopa ile birlikte verildiğinde, levodopanın rölatif biyoyararlanımını (EAA) yaklaşık iki katı arttırır. Bunun nedeni, levodopa klerensinde azalma sonucu levodopa terminal eliminasyon yarı ömrünün ($t_{1/2}$) uzamasıdır. Genelde, ortalama doruk levodopa plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve ortaya çıkma zamanı (t_{max}) etkilenmemiştir. Etki, ilk uygulamadan sonra görülür. Sağlıklı gönüllülerde ve parkinson hastalarında yapılan çalışmalar, 100-200 mg tolkapon ile maksimum etkinin oluştuğunu doğrulamaktadır 3-OMD plazma düzeyleri, levodopa/AADC-I (aromatik amino asit dekarboksilaz- inhibitörü) (benserazid veya karbidopa) ile birlikte verildiğinde, tolkaponla önemli derecede ve doza bağımlı olarak azalır.

Levodopa farmakokinetiği üzerine tolkaponun etkisi, levodopa/benserazid ve levodopa/karbidopa' nın bütün farmasötik formülasyonları için benzerdir; levodopa dozundan, levodopa/AADC-I (benserazid veya karbidopa) oranından ve sürekli salınım formülasyonları kullanımından bağımsızdır.

Klinik çalışmalar
Çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalar, TASMAR alan fluktuasyonlu hastalarda, OFF zamanının yaklaşık % 20 – 30 luk belirgin bir azalma ve ON zamanın benzer artışı ile birlikte semptomların şiddetinde bir azalma sağlandığını göstermiştir.

Optimize levodopa tedavisi alırken, günde en az üç saat OFF süresi yaşayan parkinson hastalarında TASMAR ile entakaponu karşılaştıran çift kör bir araştırma yapılmıştır. Elde edilen birincil sonuç, ON süresinde 1saat veya daha fazla artış olan hastaların oranıdır (Bkz: Tablo 1).

Tablo 1 Çift kör çalışmada birincil ve ikincil sonuç

	Entacapon N =75	Tolcapon N = 75	P değeri	% 95 CI
Birincil sonuç ≥1 saat ON süresi cevaplarının oranı	32 (% 43)	40 (% 53)	p=0.191	-5.2;26.6
İkincil sonuç Orta veya belirgin iyileşme sayısı (oranı)	19 (% 25)	29 (% 39)	p = 0.080	-1.4;28.1
Birincil ve ikincil sonuçta iyileşme sayısı (oranı)	13 (% 17)	24 (%32)	uygulanmaz	uygulanmaz

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler
Tolkaponun eliminasyon yarı ömrü 2 ila 3 saattir ve vücutta belirgin bir birikimi yoktur.
Günde 3 defa 100 mg veya 200 mg dozda verildiğinde C_{max} sırası ile 3 µg/mL ve 6 µg/mL'dir.
Tolkapon, ektraksiyon oranı düşük (ekstraksiyon oranı: 0.15) bir ilaçtır ve sistemik klerensi yaklaşık 7 L/saattir. Tolkaponun yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Emilim**:**
Tolkapon hızla absorbe olur; t_{max} yaklaşık 2 saattir. Oral uygulama ile mutlak biyoyararlanımı % 65 civarındadır. Tolkapon, günde üç defa 100 veya 200 mg dozda verildiğinde birikim yapmaz. Bu dozlarda, C_{max} sırası ile 3 ve 6 µg/ml dir. Gıda, tolkaponun absorpsiyonunu geciktirir ve düşürür. Ancak yine de, gıda ile birlikte alınan bir tolkapon dozunun rölatif biyorararlanımı % 80- 90 civarındadır.

Dağılım**:**
Tolkapon dağılım hacmı (V_{ss}) küçüktür (9 L). Tolkapon, yüksek oranda plazma proteinine bağlandığından (>% 99.9) dokulara yaygın şekilde dağılmaz. *İn vitro* deneyler, tolkaponun esas olarak serum albüminine bağlandığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:
Tolkaponun ana metabolizma yolağı, inaktif glukuronid şekline konjugasyonudur. İlave olarak, bileşik, KOMT tarafından 3-O-metil-tolkapona metillenir ve sitokrom P450 3A4 ve P450 2A6 ile, daha sonra karboksilik aside okside olan primer alkole metabolize olur (metil gurubunun hidroksilasyonu). Az oranda, varsayılan bir amin redüksiyonunu takiben N-asetilasyon meydana gelir.

Eliminasyon**:**
Tolkapon, atılımdan önce hemen hemen tamamen metabolize olur, sadece çok az miktar (dozun % 0.5'i) idrarda değişmeden bulunur. Tolkapon, ekstraksiyon oranı düşük (ekstraksiyon oranı: 0,15) bir ilaçtır ve sistemik klerensi yaklaşık 7 L/saattir. Tolkaponun yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Oral uygulamadan sonra, ilaçla ilgili materyalin % 60'ı idrarla, % 40'ı feçesle atılır.

Doğrusallık (Lineerlik)/Doğrusal Olmayan Durum**:**
Terapötik aralıkta, tolkapon farmakokinetiği lineerdir ve levodopa/AADC-I (benzerazid veya karbidopa) ile birlikte uygulamadan bağımsızdır.

Özel Popülasyon**:**
Tolkaponun farmakokinetiği cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı ve ırktan bağımsızdır. Var olan metabolik yollar baz alındığında polimorfik metabolizma pek muhtemel değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Hepatik bozukluk: Pazarlama sonrası kullanımı sırasında gözlenen karaciğer toksisitesi riski nedeniyle TASMAR, karaciğer hastalığı olanlarda veya karaciğer enzimleri yüksek kişilerde kontrendikedir. Hepatik bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, orta derecede non-siroz karaciğer rahatsızlığında tolkaponun farmakokinetiğinin değişmediği gösterilmiştir. Bununla beraber, orta derecedeki sirozlu karaciğer hastalığında, bağlanmayan tolkaponun klerensi, hemen hemen % 50 oranında azalmıştır. Bu azalma, bağlanmayan ilaç miktarını ortalama iki katına yükseltebilir.

Renal bozukluk: Tolkaponun farmakokinetiği, renal bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır. Bununla beraber, klinik araştırmalar sırasında, popülasyon farmakokinetik teknikleri kullanılarak renal fonksiyon ile tolkaponun farmakokinetiği arasındaki ilişki araştırılmıştır. 400'den fazla hastadan elde edilen veriler, geniş yayılımdaki kreatinin klerensi değerlerine (30-130 ml/dak) rağmen tolkapon farmakokinetiğinin renal fonksiyonla etkilenmediğini göstermiştir. Bu durum, idrarla çok az miktarda tolkaponun değişmeden atılması, ana metaboliti tolkapon-glukuronidin hem idrar ve hem de safra (feçes) ile atılması ile açıklanabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme için toksisite araştırmalarına dayanarak, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Karsinojenite, mutajenite:
Karsinojenite: 24 aylık karsinojenite çalışmasında yer alan sıçanlardan orta ve yüksek doz grubundakilerin, sırası ile, % 3 ve % 5'inde renal epitel tümörler görülmüştür (adenoma veya karsinoma). Ancak, düşük doz grubunda renal toksisiteyi gösterir bir bulguya rastlanmamıştır. Karsinojenite çalışmasındaki sıçanların yüksek doz grubunda, uterin adenokarsinoma insidensinde artış görülmüştür. Fare veya köpek karsinojenite çalışmalarında benzer renal bulgulara rastlanmamıştır.
Mutajenite: Mutajenite ile ilgili yapılan tam seri çalışmalarda tolkaponun genotoksik olmadığı gösterilmiştir.
Üreme üzerine toksisitesi: Tolkaponun, tek başına uygulandığında, teratojenik olmadığı ve üreme üzerine teratojenite ile ilgili herhangi bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum hidrojen fosfat (anhidr), mikrokristalin selüloz, polividon K 30, sodyum nişasta glikolat, laktoz monohidrat, talk, magnezyum stearat, metilhidroksipropilselüloz (6 mPa.s), talk, sarı demir oksit (E 172), etilselüloz, titanyum dioksit (E 171), triasetin, sodyum lauril sülfat.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C nin altında oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TASMAR 100 mg Tabletler, cam şişelerdedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının KontrolüYönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Valeant İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Ataşehir, Dereyolu Cad. Otokoç Plaza No:53 K:1 Kadıköy /İstanbul
Tel: +90 (216) 469 25 66
Faks: +90 (216) 469 25 70

8. RUHSAT NUMARASI

124/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:30.04.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ