

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tolcapon-neuraxpharm 100 mg  
Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Tolcapon.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Blass-gelbe bis gelbliche, längliche, bikonvexe Filmtablette mit den Abmessungen 9,0 mm ± 0,2 mm x 6,5 mm ± 0,2 mm

**4. KLINISCHE ANGABEN**
**4.1 Anwendungsgebiete**

Tolcapon-neuraxpharm wird in Kombination mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht und Fluktuationen in der Beweglichkeit zeigt, angewendet, die auf andere Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tolcapon-neuraxpharm nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tolcapon-neuraxpharm sollte nur in Kombination mit Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa angewendet werden. Aus diesem Grund gilt deren Fachinformation auch für die Kombination mit Tolcapon-neuraxpharm.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**
**Dosierung**
Kinder und Jugendliche:

Tolcapon wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Es gibt keine Indikation zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung von Tolcapon-neuraxpharm empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.3):

Bei Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten ist Tolcapon-neuraxpharm kontraindiziert.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2):

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung von Tolcapon-neuraxpharm empfohlen (Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder mehr). Patienten mit schwerer

Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollen mit Vorsicht behandelt werden. Es liegen keine Angaben über die Verträglichkeit von Tolcapon bei dieser Patientengruppe vor (siehe Abschnitt 5.2).

**Art der Anwendung**

Die Gabe von Tolcapon-neuraxpharm ist eingeschränkt auf die Verschreibung und Überwachung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson.

Tolcapon-neuraxpharm wird dreimal täglich oral verabreicht.

Tolcapon-neuraxpharm sind Filmtabletten und sollten als Ganzes geschluckt werden, da Tolcapon einen bitteren Geschmack aufweist.

Tolcapon-neuraxpharm kann mit allen Darreichungsformen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Die erste tägliche Einnahme von Tolcapon-neuraxpharm soll mit der ersten Levodopa-Dosis des Tages erfolgen. Die weiteren Einnahmen sollten etwa 6 und 12 Stunden danach erfolgen. Tolcapon-neuraxpharm kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Tolcapon-neuraxpharm beträgt 100 mg dreimal täglich, immer zusätzlich zu einer Therapie mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa. Nur in Ausnahmefällen, und wenn der erwartete zusätzliche klinische Nutzen das erhöhte Risiko von Reaktionen an der Leber rechtfertigt, sollte die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöhte werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn innerhalb von 3 Wochen nach Behandlungsbeginn kein grundlegender klinischer Nutzen festgestellt werden kann (unabhängig von der Dosierung), soll Tolcapon-neuraxpharm abgesetzt werden. Die maximale therapeutische Dosis von 200 mg dreimal täglich soll nicht überschritten werden, da es keine Hinweise für eine zusätzliche Wirksamkeit bei höheren Dosierungen gibt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Tolcapon-neuraxpharm und dann alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsjahres, alle 4 Wochen während der folgenden 6 Monate und danach alle 8 Wochen muss die Leberfunktion überprüft werden. Falls die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht wird, muss die Kontrolle der Leberenzyme vor der Dosiserhöhung und dann entsprechend der oben angegebenen Intervallfolge stattfinden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Behandlung mit Tolcapon-neuraxpharm soll ebenfalls abgebrochen werden, wenn die ALT (Alaninaminotransferase) und/oder die AST (Aspartataminotransferase) den oberen Grenzwert des Normalbereiches überschreitet bzw. wenn Symptome oder Anzeichen den Beginn einer Leberinsuffizienz nahe legen (siehe Abschnitt 4.4).

**Anpassung von Levodopa während der  
Behandlung mit Tolcapon-neuraxpharm**

Da Tolcapon den Abbau von Levodopa im Organismus herabsetzt, kann es zu Beginn einer Behandlung mit Tolcapon zu Nebenwirkungen aufgrund erhöhter Levodopa-Konzentrationen kommen. In klinischen Studien war bei mehr als 70 % der Patienten, deren tägliche Levodopa-Dosis über 600 mg lag, oder bei Patienten mit mäßigen oder schweren Dyskinesien eine Reduktion der täglichen Levodopa-Dosis erforderlich.

Die durchschnittliche Reduktion der täglichen Levodopa-Dosis betrug ungefähr 30 % bei denjenigen Patienten, bei denen eine Levodopa-Dosisreduktion erforderlich war.

Zu Beginn einer Behandlung mit Tolcapon-neuraxpharm sollten alle Patienten über die Symptome einer Levodopa-Überdosierung und darüber, was in diesem Fall zu tun ist, informiert werden.

**Anpassung von Levodopa bei Absetzen  
von Tolcapon-neuraxpharm**

Die folgenden Empfehlungen beruhen auf pharmakologischen Betrachtungen und wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Die Levodopa-Dosis sollte nicht verringert werden, wenn die Therapie mit Tolcapon-neuraxpharm aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt wird, die durch zu hohe Konzentrationen von Levodopa verursacht werden. Wenn jedoch die Therapie mit Tolcapon-neuraxpharm aufgrund anderer Ursachen als zu hoher Konzentrationen von Levodopa abgesetzt wird, kann es notwendig werden, die Levodopa-Dosis auf eine Höhe zu steigern, die derjenigen vor Beginn der Therapie mit Tolcapon-neuraxpharm entspricht oder größer ist. Dies gilt insbesondere, wenn der Patient eine hohe Levodopa-Reduktion am Beginn der Therapie mit Tolcapon-neuraxpharm hatte. In allen Fällen sollten die Patienten über die Symptome einer Levodopa-Unterdosierung sowie über geeignete Maßnahmen bei deren Auftreten unterrichtet werden. Eine Levodopa-Dosisanpassung wird meist innerhalb von 1 - 2 Tagen nach Absetzen von Tolcapon-neuraxpharm notwendig.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Tolcapon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nachgewiesene Lebererkrankung oder erhöhte Leberenzymwerte
- Schwere Dyskinesie
- Symptomkomplex des Malignen Neuroleptischen Syndroms (MNS) und/oder nicht-traumatischer Rhabdomyolyse oder Hyperthermie in der Vorgeschichte
- Phäochromozytom
- Behandlung mit nicht-selektiven Monoamin-Oxidase-(MAO-)Hemmern

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um eine angemessene Nutzen/Risiko-Bewertung sicherzustellen, sollte eine Therapie mit Tolcapon-neuraxpharm nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson begonnen werden. Tolcapon-neuraxpharm darf erst nach vollständiger informativer Erörterung der Risiken mit dem Patienten verschrieben werden.

Tolcapon-neuraxpharm soll abgesetzt werden, wenn innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Behandlung unabhängig von der Dosierung kein grundlegender klinischer Nutzen erkennbar ist.

##### Leberschäden

Aufgrund des Risikos seltener, aber möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tolcapon-neuraxpharm nur bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit angewendet werden, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen. Eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte erlaubt keine verlässliche Voraussage hinsichtlich des Auftretens einer fulminanten Hepatitis. Es wird jedoch grundsätzlich angenommen, dass eine frühzeitige Erkennung einer Medikamenten-induzierten Leberschädigung zusammen mit einem sofortigen Absetzen des in Verdacht stehenden Arzneimittels die Wahrscheinlichkeit einer Genesung erhöht. Eine Leberschädigung trat meist 1 bis 6 Monate nach Beginn einer Behandlung mit Tolcapon auf. Darüber hinaus sind selten auch spät auftretende Fälle von Hepatitis ungefähr 18 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet worden.

Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass weibliche Patienten ein höheres Risiko für Leberschäden haben können (siehe Abschnitt 4.8).

*Vor Behandlungsbeginn:* Bei abnormalen Leberfunktionstests oder Anzeichen einer gestörten Leberfunktion darf Tolcapon-neuraxpharm nicht verschrieben werden. Wenn Tolcapon-neuraxpharm verschrieben werden soll, muss der Patient über die möglichen Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberschädigung hinweisen können, informiert werden und er muss darauf hingewiesen werden, bei deren Auftreten sofort den behandelnden Arzt aufzusuchen.

*Während der Behandlung:* Die Leberfunktion muss alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsjahres, alle 4 Wochen während der folgenden 6 Monate und danach alle 8 Wochen überprüft werden. Falls die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht wird, muss die Kontrolle der Leberenzyme vor der Dosiserhöhung und dann entsprechend der oben angegebenen Intervallfolge stattfinden. Falls die ALT und/oder die AST die obere Grenze des Normbereiches überschreitet oder falls Symptome oder Anzeichen die Entwicklung eines Leberversagens nahe legen (persistierende Übelkeit,

Müdigkeit, Lethargie, Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus und Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten), soll Tolcapon-neuraxpharm sofort abgesetzt werden.

*Wenn die Behandlung abgebrochen wird:* Patienten, die unter Tolcapon-neuraxpharm eine akute Leberschädigung entwickeln und bei denen das Arzneimittel abgesetzt wird, können ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung aufweisen, wenn Tolcapon-neuraxpharm wieder gegeben wird. Diese Patienten kommen folglich für eine Wiederaufnahme der Behandlung nicht in Betracht.

##### Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

Bei Patienten mit Morbus Parkinson besteht eine Neigung zum Auftreten von MNS nach Unterbrechung oder Absetzen einer dopaminergen Medikation. Falls nach Absetzen von Tolcapon-neuraxpharm Symptome auftreten, sollte der Arzt deshalb eine Erhöhung der Levodopa-Dosis für den betreffenden Patienten in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Einzelne, mit MNS konsistente Fälle wurden in Zusammenhang mit Tolcapon gesehen. Die Symptome traten gewöhnlich während der Behandlung mit Tolcapon oder kurz nach dem Absetzen von Tolcapon auf. Für ein MNS (Malignes Neuroleptisches Syndrom) sind motorische Symptome (Rigor, Myoklonus und Tremor), mentale Veränderungen (Agitiertheit, Konfusion, Stupor und Koma), erhöhte Temperatur, vegetative Dysfunktion (instabiler Blutdruck, Tachykardie) und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CPK), die Folge einer Myolyse sein kann, charakteristisch. Eine MNS-Diagnose soll auch dann in Betracht gezogen werden, wenn nicht alle der genannten Symptome auftreten. Nach einer solchen Diagnose muss Tolcapon-neuraxpharm sofort abgesetzt und der Patient engmaschig nachbehandelt werden.

*Vor Behandlungsbeginn:* Um das Risiko eines MNS zu reduzieren, sollte Tolcapon-neuraxpharm nicht Patienten mit schwerer Dyskinesie oder MNS in der Vorgeschichte, einschließlich Rhabdomyolyse oder Hyperthermie, verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die mehrere Arzneimittel mit Wirkung auf unterschiedliche Vorgänge im Zentralnervensystem (ZNS) erhalten (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, Anticholinergika) können ein höheres Risiko, ein MNS zu entwickeln, haben.

##### Störung der Impulskontrolle

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln, einschließlich Tolcapon, in Verbindung mit Levodopa, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich patho-

logischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

##### Dyskinesien, Übelkeit sowie andere Levodopa-bedingte Nebenwirkungen

Unter Umständen kann es bei Patienten zu einer Zunahme von Levodopa-bedingten Nebenwirkungen kommen. Diese können oft durch Reduktion der Levodopa-Dosis abgeschwächt werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### Diarrhöe

In klinischen Prüfungen entwickelten 16 % bzw. 18 % der Patienten während der Behandlung mit Tolcapon 100 mg dreimal täglich bzw. Tolcapon 200 mg dreimal täglich eine Diarrhöe im Vergleich zu 8 % der Patienten unter Placebo.

Eine Diarrhöe, die durch Tolcapon bedingt war, setzte im Allgemeinen 2 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn ein. Bei 5 % bzw. 6 % der Patienten, die Tolcapon 100 mg dreimal täglich bzw. Tolcapon 200 mg dreimal täglich erhielten, führte die Diarrhöe zum Abbrechen der Behandlung, im Vergleich zu 1 % der Patienten unter Placebo.

##### Benserazid-Interaktion

Aufgrund einer Wechselwirkung zwischen hohen Dosen von Benserazid und Tolcapon (welches zu erhöhten Benserazid-Werten führt) soll der Arzt, bis weitere Erfahrungen vorliegen, Dosis-bezogene Nebenwirkungen beobachten (siehe Abschnitt 4.5).

##### MAO-Hemmer

Tolcapon-neuraxpharm darf nicht zusammen mit nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern (wie z. B. Phenelzin und Tranylcypromin) gegeben werden. Die Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern entspricht einer nicht-selektiven MAO-Hemmung, weshalb diese nicht zusammen mit Tolcapon-neuraxpharm und Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Levodopa gegeben werden darf (siehe auch Abschnitt 4.5). Selektive MAO-B-Hemmer dürfen bei gleichzeitiger Anwendung von Tolcapon-neuraxpharm nicht in höheren als den empfohlenen Dosierungen angewendet werden (z. B. Selegilin 10 mg/Tag).

##### Warfarin

Da zur Kombination von Warfarin und Tolcapon nur begrenzte klinische Informationen vorliegen, sollten die Gerinnungsparameter bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel überprüft werden.

##### Besondere Patientengruppen

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollen mit Vorsicht behandelt werden. Es liegen keine Angaben über die Verträglichkeit von Tolcapon bei dieser Patientengruppe vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Lactose-Intoleranz**

Tolcapon-neuraxpharm enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tolcapon-neuraxpharm nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Als COMT-Inhibitor ist Tolcapon dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind: erhöhte Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.

Levodopa wurde mit Somnolenz und plötzlich auftretenden Schlafattacken in Verbindung gebracht. In sehr seltenen Fällen wurde über plötzlich auftretende Schlafattacken während der Aktivitäten des täglichen Lebens berichtet, welche in manchen Fällen unbewusst oder völlig unerwartet auftraten. Patienten müssen darüber informiert und darauf hingewiesen werden, während einer Behandlung mit Levodopa im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder plötzlich auftretende Schlafattacken aufgetreten sind, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.7). Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion von Levodopa oder eine Beendigung der Therapie mit Levodopa erwogen werden.

#### **Catechol und andere Arzneimittel, die durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) metabolisiert werden**

Tolcapon beeinflusst möglicherweise die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch die COMT metabolisiert werden. Es wurden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des COMT-Substrats Carbidopa beobachtet. Mit Benserazid wurde eine Wechselwirkung beobachtet, die zu erhöhten Werten von Benserazid und dessen aktivem Metaboliten führte. Das Ausmaß dieser Wirkung ist von der Benserazid-Dosis abhängig. Die Plasmakonzentration von Benserazid nach gleichzeitiger Gabe von Tolcapon und Benserazid-25 mg/Levodopa befand sich immer noch im Bereich der Werte, die mit Levodopa/Benserazid alleine beobachtet wurden. Nach gleichzeitiger Anwendung von Tolcapon und Benserazid-50 mg/Levodopa kann jedoch die Benserazid-Plasmakonzentration erhöht sein und über den gewöhnlich beobachteten Werten von Levodopa/Benserazid liegen. Die Auswirkung von Tolcapon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel, die durch COMT metabolisiert werden, wie beispielsweise  $\alpha$ -Methyldopa, Dobutamin, Apomorphin, Adrenalin und Isoprenalin,

wurde nicht untersucht. Bei Kombination dieser Arzneimittel mit Tolcapon-neuraxpharm sollte der Arzt Nebenwirkungen, die durch die mutmaßliche Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel verursacht werden, aufmerksam beobachten.

#### **Auswirkung von Tolcapon auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel**

Aufgrund seiner Affinität zu Cytochrom CYP2C9 *in vitro* besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung von Tolcapon mit Arzneimitteln, deren Clearance von diesem Stoffwechselweg abhängig ist (z. B. Tolbutamid und Warfarin). In einer Interaktionsstudie veränderte Tolcapon die Pharmakokinetik von Tolbutamid nicht. Daher scheinen im Zusammenhang mit Cytochrom CYP2C9 klinisch bedeutsame Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Da die klinischen Erfahrungen mit der Kombination von Warfarin und Tolcapon begrenzt sind, sollten die Gerinnungsparameter bei gemeinsamer Gabe dieser Arzneimittel überwacht werden.

#### **Arzneimittel, die eine Zunahme der Katecholamine bewirken**

Da Tolcapon den Stoffwechsel der Katecholamine beeinträchtigt, sind theoretisch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Katecholaminspiegel beeinflussen, denkbar.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tolcapon, Levodopa/Carbidopa und Desipramin gab es keine nennenswerten Veränderungen des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und der Plasmakonzentration von Desipramin. Insgesamt nahm die Häufigkeit der Nebenwirkungen geringfügig zu. Diese unerwünschten Wirkungen waren auf der Basis der bekannten Nebenwirkungen der drei einzelnen Arzneimittel vorhersehbar. Daher ist Vorsicht geboten, wenn hochwirksame Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wie Desipramin, Maprotilin oder Venlafaxin, an Parkinson-Patienten gegeben werden, die mit Tolcapon-neuraxpharm und Levodopa-Präparaten behandelt werden.

In klinischen Prüfungen berichteten Patienten, die Tolcapon und ein Levodopa-Präparat erhielten, über ähnliche Nebenwirkungen, unabhängig davon, ob sie gleichzeitig Selegilin (einen MAO-B-Hemmer) einnahmen oder nicht.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tolcapon bei Schwangeren vor. Tolcapon-neuraxpharm sollte daher nur dann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko für den Feten rechtfertigt.

##### **Stillzeit**

In Tierversuchen trat Tolcapon in die Muttermilch über.

Über die Unbedenklichkeit von Tolcapon bei Säuglingen ist nichts bekannt; Mütter

sollten deshalb während der Behandlung mit Tolcapon-neuraxpharm nicht stillen.

##### **Fertilität**

Bei Ratten und Kaninchen wurde nach Gabe von Tolcapon eine Embryofetotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tolcapon auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aus klinischen Studien liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach Tolcapon die Verkehrstüchtigkeit eines Patienten und seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Die Patienten sind jedoch darauf hinzuweisen, dass ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durch die Symptome des Morbus Parkinson vermindert sein können.

Als COMT-Inhibitor ist Tolcapon dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Levodopa zu Somnolenz und/oder plötzlich auftretenden Schlafattacken kommt, müssen sie darüber informiert werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Tätigkeiten ausüben dürfen, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit das Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes (z. B. durch das Bedienen von Maschinen) für sich selbst oder andere nach sich ziehen kann, bis Somnolenz und Schlafattacken nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In der Tabelle auf der nächsten Seite sind die häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Tolcapon beobachtet wurden und die öfter auftraten als bei Patienten unter Placebo. Als COMT-Inhibitor ist Tolcapon jedoch dafür bekannt, die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig angewendetem Levodopa zu erhöhen. Die hierdurch bedingte Erhöhung der dopaminergen Stimulation kann zu den dopaminergen Nebenwirkungen führen, die nach einer Behandlung mit COMT-Inhibitoren beobachtet wurden. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind: erhöhte Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.

Diarrhöe war die einzige Nebenwirkung, die in klinischen Prüfungen häufig zum Abbruch der Behandlung mit Tolcapon-neuraxpharm führte (siehe Abschnitt 4.4).



Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erfahrungen mit Tolcapon aus Placebo-kontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Studien an Patienten mit Morbus Parkinson sind in der folgenden Tabelle dargestellt, die Nebenwirkungen auflistet, die möglicherweise mit Tolcapon in Verbindung gebracht werden können.

#### **Erhöhung der Alaninaminotransferase**

Eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) auf mehr als das Dreifache der Normalbereichsobergrenze trat bei 1 % der Patienten auf, die dreimal täglich Tolcapon 100 mg erhielten, bzw. bei 3 % der Patienten, die dreimal täglich Tolcapon 200 mg erhielten. Der Anteil der weiblichen Patienten, bei denen diese Erhöhungen auftraten, war ungefähr doppelt so hoch als jener der männlichen Patienten. Dieser Anstieg erfolgte im Allgemeinen 6 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn ohne klinische Anzeichen bzw. Symptome. Bei circa der Hälfte dieser Patienten kam es während der Therapie mit Tolcapon-neuraxpharm zu einer spontanen Abnahme der Transaminasewerte auf das Niveau

vor Behandlungsbeginn. Bei den übrigen Patienten gingen die Transaminasespiegel nach Absetzen der Behandlung wieder auf die ursprünglichen Werte zurück.

#### **Leberschäden**

Während der Marktanwendung wurde in seltenen Fällen eine hepatozelluläre Schädigung mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)**

Nach Dosisreduktion oder Absetzen von Tolcapon sowie nach Beginn einer Behandlung mit Tolcapon - wenn diese mit einer deutlichen Dosisverringern einer dopaminergen Begleitmedikation verbunden war - wurde in Einzelfällen über Symptome berichtet, die auf einen Symptomenkomplex des Malignen Neuroleptischen Syndroms hinwiesen (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus wurde Rhabdomyolyse infolge eines MNS oder einer schweren Dyskinesie beobachtet.

#### **Verfärbung des Urins**

Tolcapon und seine Metaboliten sind gelb und können eine harmlose Gelbfärbung des Urins hervorrufen.

#### **Impulskontrollstörungen**

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkauf, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten oder anderen dopaminergen Substanzen, einschließlich Tolcapon, in Verbindung mit Levodopa behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Einzelne Fälle von entweder versehentlicher oder absichtlicher Überdosierung von Tolcapon Filmtabletten wurden berichtet. Jedoch waren die klinischen Umstände dieser Fälle so unterschiedlich, dass keine allgemeinen Folgerungen daraus gezogen werden können.

Die Höchstdosis von Tolcapon, die an Menschen angewendet wurde, betrug dreimal täglich 800 mg, mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Levodopa, in einer einwöchigen Studie mit älteren Probanden. Die Spitzenkonzentration von Tolcapon im Plasma

#### **Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise mit Tolcapon-neuraxpharm in Verbindung stehen, mit Rohinzidenzraten aus Placebo-kontrollierten Phase III-Studien**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Sehr häufig	Schlafstörungen Exzessives Träumen Schläfrigkeit Verwirrtheit Halluzinationen
	Selten	Impulskontrollstörung* (Spielsucht / pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkauf, Essattacken und zwanghaftes Essen)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Dyskinesie Dystonie Kopfschmerzen Schwindel Schläfrigkeit Orthostatische Beschwerden
	Häufig	Hypokinesie Synkopen
	Selten	Malignes Neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Übelkeit Diarrhö
	Häufig	Erbrechen Verstopfung Xerostomie Bauchschmerzen Dyspepsie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr häufig	Anorexie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Häufig	Verstärktes Schwitzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig	Verfärbung des Urins
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Brustschmerzen Grippeähnliche Symptome
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Leberinsuffizienz, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang* (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT)

\* Nebenwirkungen, für die aus klinischen Studien keine Häufigkeiten abgeleitet werden konnten (d. h. wenn eine bestimmte Nebenwirkung in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, jedoch in Beobachtungsstudien berichtet wurde) sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet, und die Häufigkeit wurde nach der EU-Richtlinie berechnet.

betrug bei dieser Dosis durchschnittlich 30 µg/ml (verglichen mit 3 µg/ml bzw. 6 µg/ml bei 100 mg bzw. 200 mg Tolcapon dreimal täglich). Übelkeit, Erbrechen und Schwindel wurden beobachtet, insbesondere bei der Kombination mit Levodopa.

Behandlung einer Überdosierung: Es wird empfohlen, den Patienten zu hospitalisieren. Eine allgemeine unterstützende Behandlung ist angezeigt. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ist die Hämodialyse kaum von Nutzen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* Antiparkinsonmittel, andere dopaminerge Mittel

*ATC-Code:* N04BX01

#### *Wirkmechanismus*

Tolcapon ist ein oral wirksamer, selektiver und reversibler Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer. Die gleichzeitige Verabreichung mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer aromatischer Aminosäuren (AADC-I) bewirkt stabilere Plasmaspiegel von Levodopa, indem es die Metabolisierung von Levodopa zu 3-Methoxy-4-hydroxy-L-phenylalanin (3-OMD) verringert.

Hohe Plasmakonzentrationen von 3-OMD sind mit einem schlechten Ansprechen von Patienten mit Morbus Parkinson auf die Levodopa-Therapie in Verbindung gebracht worden. Tolcapon verringert die Bildung von 3-OMD wesentlich.

#### *Pharmakodynamische Wirkungen*

Studien an Probanden haben ergeben, dass Tolcapon die COMT-Aktivität von Erythrozyten nach oraler Gabe reversibel hemmt. Das Ausmaß der Hemmung ist abhängig von der Tolcapon-Plasmakonzentration. Bei Gabe von 200 mg Tolcapon beträgt die maximale Hemmung der erythrozytären COMT-Aktivität durchschnittlich mehr als 80 %. Bei dreimal täglicher Gabe von Tolcapon 200 mg liegen die Minima der Hemmung der erythrozytären COMT im Bereich von 30 % bis 45 % ohne Toleranzentwicklung.

Nach Absetzen von Tolcapon wurde ein vorübergehender Anstieg der erythrozytären COMT-Aktivität auf ein höheres Niveau als vor Beginn der Behandlung beobachtet. Eine Studie mit Parkinson-Patienten bestätigte jedoch, dass nach Absetzen der Therapie keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Levodopa oder des Ansprechens des Patienten auf Levodopa gegenüber den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn eintrat.

Wird Tolcapon zusammen mit Levodopa angewendet, erhöht sich die relative Bioverfügbarkeit (AUC) von Levodopa um etwa das Doppelte. Dies ist in einer verringerten Clearance von Levodopa begründet, die zu einer Verlängerung der terminalen Elimina-

tionshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Levodopa führt. Im Allgemeinen blieben die durchschnittliche Maximalkonzentration von Levodopa im Plasma ( $C_{max}$ ) und die Dauer bis zu ihrem Auftreten ( $t_{max}$ ) unverändert. Die Wirkung tritt nach der ersten Gabe ein. Studien an Probanden und Parkinson-Patienten haben gezeigt, dass die maximale Wirkung bei einer Dosis von 100 bis 200 mg Tolcapon eintritt.

Die Plasmakonzentrationen von 3-OMD wurden durch Tolcapon in ausgeprägter und dosisabhängiger Weise verringert, wenn Tolcapon mit Levodopa/AADC-I (Decarboxylasehemmer aromatischer Aminosäuren) (Benserazid oder Carbidopa) verabreicht wurde.

Die Wirkung von Tolcapon auf die Pharmakokinetik von Levodopa ist bei allen Darreichungsformen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa ähnlich: Sie ist unabhängig von der Levodopa-Dosis, dem Verhältnis Levodopa/AADC-I (Benserazid oder Carbidopa) sowie von der Verwendung galenischer Formen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Plazebo-kontrollierte klinische Doppelblindstudien zeigten eine signifikante Reduktion der OFF-Zeit um circa 20 - 30 % sowie eine vergleichbare Zunahme der ON-Zeit, begleitet von einer Verringerung des Schweregrades von Symptomen bei Patienten mit Fluktuationen, die mit Tolcapon behandelt wurden. Auch die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch den Prüfarzt wies auf eine deutliche Verbesserung hin.

Eine Doppelblindstudie verglich Tolcapon mit Entacapon bei Parkinson-Patienten, die 3 oder mehr Stunden OFF-Zeit pro Tag bei bestmöglicher Levodopa-Therapie hatten. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit Zunahme der ON-Zeit um 1 Stunde oder mehr (siehe Tabelle 1 unten auf der Seite).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im therapeutischen Bereich verläuft die Pharmakokinetik von Tolcapon linear und ist unabhängig von der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa/AADC-I (Benserazid oder Carbidopa).

#### *Resorption*

Tolcapon wird rasch resorbiert und hat eine  $t_{max}$  von rund 2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Dosis liegt bei

circa 65 %. Tolcapon kumuliert bei dreimal täglicher Verabreichung von 100 oder 200 mg nicht. Bei diesen Dosen beträgt der  $C_{max}$ -Wert circa 3 µg/ml bzw. 6 µg/ml. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert und verringert die Resorption von Tolcapon, doch beläuft sich die relative Bioverfügbarkeit einer während des Essens eingenommenen Dosis von Tolcapon immer noch auf 80 % bis 90 %.

#### *Verteilung*

Das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) von Tolcapon ist klein (9 l). Tolcapon verteilt sich aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung (> 99,9 %) nicht stark im Gewebe. *In-vitro*-Versuche ergaben, dass Tolcapon hauptsächlich an Serumalbumin bindet.

#### *Biotransformation / Elimination*

Tolcapon wird vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert, und nur ein ganz kleiner Teil (0,5 % der Dosis) gelangt unverändert in den Urin. Der hauptsächliche Stoffwechselweg von Tolcapon ist die Konjugation zu seinem inaktiven Glukuronid. Außerdem wird der Wirkstoff durch COMT zu 3-O-Methyl-Tolcapon methyliert und durch Cytochrom P450 3A4 und P450 2A6 zu einem primären Alkohol (Hydroxylierung der Methylgruppe) metabolisiert, der anschließend zur Carbonsäure oxidiert wird. Die Reduktion zu einem putativen Amin mit anschließender N-Acetylierung erfolgt in geringerem Umfang. Nach oraler Verabreichung werden 60 % des Wirkstoffs mit dem Urin und 40 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Tolcapon ist ein Wirkstoff mit niedrigem Extraktionsquotienten (0,15) und einer mittleren systemischen Clearance von rund 7 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Tolcapon beträgt circa 2 Stunden.

#### *Leberinsuffizienz*

Aufgrund des Risikos von Leberschädigungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, ist Tolcapon bei Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhten Leberenzymwerten kontraindiziert. Eine Studie bei Patienten mit Leberinsuffizienz hat gezeigt, dass eine mäßige, nichtzirrhotische Lebererkrankung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tolcapon hat. Bei Patienten mit einer mäßigen zirrhotischen Lebererkrankung war die Elimination von ungebundenem Tolcapon jedoch um fast 50 % reduziert. Diese Verringerung kann die durchschnittliche Konzentration an

**Tab. 1: Primärer und sekundärer Endpunkt einer Doppelblind-Studie**

	Entacapon n = 75	Tolcapon n = 75	p-Wert	95 % KI
<b>Primärer Endpunkt</b> Anzahl (Anteil) mit $\geq 1$ Stunde zusätzlicher ON-Zeit	32 (43 %)	40 (53 %)	p = 0,191	- 5,2; 26,6
<b>Sekundärer Endpunkt</b> Anzahl (Anteil) mit mäßiger oder deutlicher Verbesserung	19 (25 %)	29 (39 %)	p = 0,080	- 1,4; 28,1
Anzahl (Anteil) mit Verbesserung im sowohl primären als auch sekundären Endpunkt	13 (17 %)	24 (32 %)	nicht zutreffend	nicht zutreffend

ungebundener Substanz um das Doppelte ansteigen lassen.

#### **Niereninsuffizienz**

Die Pharmakokinetik von Tolcapon wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wurde jedoch die Beziehung der Nierenfunktion und der Pharmakokinetik von Tolcapon mit populationspharmakokinetischen Methoden während klinischer Studien untersucht. Die Daten von mehr als 400 Patienten bestätigen, dass über eine große Bandbreite der Kreatinin-Clearance-Werte (30 - 130 ml/min) die Pharmakokinetik von Tolcapon nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Dies kann dadurch erklärt werden, dass nur eine vernachlässigbar geringe Menge an unverändertem Tolcapon mit dem Urin ausgeschieden wird. Der Hauptmetabolit von Tolcapon, Tolcapon-Glukuronid, wird mit dem Urin und der Galle (Stuhl) ausgeschieden.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### **Karzinogenese, Mutagenese**

In einer 24-monatigen Kanzerogenitätsstudie traten bei 3 % bzw. 5 % der Ratten, die mittlere oder hohe Dosen erhielten, Nierenepitheltumore auf (Nierenadenome oder -karzinome). Jedoch wurde in der niedrigsten Dosisgruppe kein Hinweis auf Nierentoxizität gefunden.

Eine erhöhte Inzidenz für Uterus-Adenokarzinome wurde in der Kanzerogenitätsstudie bei Ratten der höchsten Dosisgruppe festgestellt. In den Kanzerogenitätsstudien bei der Maus oder bei Hunden wurden keine ähnlichen Befunde beobachtet.

#### **Mutagenese**

In einer vollständigen Serie von Mutagenitätsstudien wurde keine Genotoxizität von Tolcapon beobachtet.

#### **Reproduktionstoxizität**

Tolcapon alleine zeigte weder Teratogenität noch Wirkungen auf die Fertilität.

#### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

##### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

###### **Tablettenkern**

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
(Ph. Eur.)  
Povidon K 28-30  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

###### **Filmüberzug**

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Ethylcellulose  
Triacetin  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Natriumdodecylsulfat

##### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

##### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

##### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

##### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Tolcapon-neuraxpharm ist in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen (Packungsgrößen: 30, 100 und 200 Filmtabletten) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

##### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

neuraxpharm  
Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld  
Tel. 02173 / 1060 - 0  
Fax 02173 / 1060 - 333

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

96659.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15.09.2016

Datum der letzten Verlängerung der  
Zulassung: 26.11.2020

#### **10. STAND DER INFORMATION**

10/2022

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig