

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasmar 100 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg толкапон (*tolcapone*).
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Tasmar 100 mg представлява бледо до светложълта шестоъгълна, двойноизпъкнала филмирана таблетка. От едната ѝ страна са гравирани "TASMAR" и "100".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

Тъй като Tasmar трябва да се използва само в комбинация с леводопа/бензеразид и с леводопа/карбидопа, информацията за предписване на тези препарати на леводопа е приложима и за едновременната им употреба с Tasmar.

4.1 Терапевтични показания

Tasmar е показан в комбинация с леводопа/бензеразид или леводопа/карбидопа за употреба при пациенти с реагираща на леводопа идиопатична болест на Parkinson и двигателни флуктуации, които не реагират или проявяват непоносимост към други СОМТ инхибитори (вж. 5.1). Поради риска от остро поражение на черния дроб, с потенциално фатален изход, Tasmar трябва да се разглежда като допълнителна терапия от първа линия към леводопа/бензеразид или леводопа/карбидопа (вж. 4.4 и 4.8). Ако до 3 седмици след започване на лечението не бъдат забелязани значими клинични ползи, Tasmar трябва да се прекрати.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Tasmar има ограничено приложение само по лекарско предписание и при наблюдение от лекари с опит в лекуването на напреднала болест на Parkinson.

Дозировка

Препоръчаната доза Tasmar е 100 mg три пъти дневно, винаги като допълнение към терапията с леводопа/бензеразид или леводопа/карбидопа. Само при изключителни обстоятелства, когато очакваната постепенно нарастващата клинична полза оправдава повишения риск от чернодробни реакции, дозата може да се увеличи на 200 mg три пъти дневно (вж. 4.4 и 4.8). Ако до 3 седмици след започване на лечението не бъдат забелязани значими клинични ползи (независимо от дозата), Tasmar трябва да се прекрати. Максималната лечебна доза от 200 mg три пъти дневно не трябва да се надвишава, тъй като няма доказателства за допълнителна ефикасност при по-високи дози.

Чернодробната функция трябва да се провери преди започване на лечение с Tasmar и да се следи на всеки 2 седмици през първата година от лечението, на всеки 4 седмици през следващите 6 месеца и на всеки 8 седмици след това. Ако дозата бъде увеличена на 200 mg три пъти дневно, чернодробните ензими трябва да се проверят преди увеличаване на дозата и след това да се следят със същата честота, посочена по-горе (вж. 4.4 и 4.8).

Лечението с Tasmar трябва да се прекрати, ако ALT (аланин аминокиселинотрансферазата) и/или AST (аспартат аминокиселинотрансферазата) надвишат горната граница на нормалното или се появят симптоми или признаци, предполагащи начало на чернодробна недостатъчност (вж. 4.4).

Адаптиране на дозата леводопа по време на лечение с Tasmar:

Тъй като Tasmar намалява разграждането на леводопа в тялото, когато се започне лечение с Tasmar, могат да възникнат нежелани реакции, дължащи се на увеличените концентрации на леводопа. По време на клинични изпитвания при повече от 70 % от пациентите се налага намаляване на дневната доза леводопа, ако дневната доза леводопа е >600 mg, или ако те са имали умерени или тежки дискинезии преди започване на лечението.

Средното намаляване на дневната доза леводопа е с около 30 % при пациентите, за които се налага намаляване на дозата леводопа. Когато започват лечение с Tasmar, всички пациенти трябва да бъдат уведомени за симптомите на предозиране на леводопа и какво да правят в подобен случай.

Адаптиране на дозата леводопа при спиране на Tasmar:

Следните предложения се базират на фармакологични фактори и не са оценени в клинични изпитвания. Дозата леводопа не трябва да се намалява, когато лечението с Tasmar се прекратява поради нежелани реакции, свързани с прекалено голямо количество леводопа. Когато обаче лечението с Tasmar се прекратява по причини, различни от прекалено голямо количество леводопа, може да се наложи дозата леводопа да се увеличи до нива, равни на нивата отпреди започване на лечението с Tasmar или по-високи от тях, особено ако дозата леводопа е била силно намалена, когато пациентът започва да приема Tasmar. При всички случаи пациентите трябва да бъдат добре информирани за симптомите на недостатъчната дозировка на леводопа и какво да правят в подобен случай. Корекции на дозите леводопа най-вероятно ще се наложат в рамките на 1-2 дни след прекратяването на Tasmar.

Пациенти с увредена бъбречна функция (вж. 5.2): Не се препоръчва адаптиране на дозата Tasmar при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 ml/min или повече).

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. 4.3): Tasmar е противопоказан за пациенти с чернодробно заболяване или увеличени чернодробни ензими.

Пациенти в напреднала възраст: Не се препоръчва адаптиране на дозата Tasmar при пациенти в напреднала възраст.

Деца: Tasmar не трябва да се употребява при деца, тъй като няма никакви налични данни. Не е установено потенциално приложение на толкапон при педиатрични пациенти.

Начин на приложение

Tasmar се прилага перорално три пъти дневно. Първата доза Tasmar за деня трябва да се приема заедно с първата доза за деня от препарата с леводопа, а следващите дози трябва да се дават приблизително 6 и 12 часа по-късно.

Tasmar може да се приема с или без храна (вж. 5.2).

Таблетките Tasmar са филмирани и трябва да се поглъщат цели, тъй като толкапон има горчив вкус.

Tasmar може да се комбинира с всички фармацевтични състави на леводопа/бензеразид и леводопа/карбидопа (вж. също 4.5).

4.3 Противопоказания

Tasmar е противопоказан при пациенти с:

- Данни за чернодробно заболяване или увеличени чернодробни ензими
- Тежка дискинезия
- Анамнеза за комплекса от симптоми, известен като невролептичен малигнен синдром (НМС), и /или нетравматична рабдомиолиза или хипертермия
- Свръхчувствителност към толкапон или някоя от останалите съставки
- Феохромоцитома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Терапия с Tasmar трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на болест на Parkinson в напреднал стадий, за да се подsigури подходяща преценка на рисковете и ползите. Tasmar не трябва да се предписва, преди провеждането на изчерпателно и информативно обсъждане на рисковете с пациента.

Tasmar трябва да се прекрати, ако до 3 седмици след започване на лечението не бъдат забелязани значими клинични ползи, независимо от дозата.

Поражение на черния дроб:

Поради риска от рядко, но с потенциално фатален изход тежко поражение на черния дроб, Tasmar е показан за употреба само при пациенти с реагираща на леводопа идиопатична болест на Parkinson и двигателни флукутации, които не реагират или проявяват непоносимост към други СОМТ инхибитори. Периодичното проследяване на чернодробните ензими не може надеждно да прогнозира възникването на фулминантен хепатит. Общоприето е мнението, обаче, че ранното откриване на лекарство-индуцирано поражение на черния дроб, заедно с незабавното спиране на лекарството, което е евентуален причинител, увеличава възможността за възстановяване. Поражение на черния дроб най-често възниква между 1 и 6 месеца след започване на лечение с Tasmar. Освен това се съобщава за редки случаи на късно начало на хепатит след близо 18 месеца лечение.

Трябва също да се отбележи, че пациентите - жени вероятно са изложени на по-висок риск от поражение на черния дроб (вж. 4.8).

Преди започване на лечение: Ако изследванията на чернодробната функция показват аномалии или има признаци за нарушена чернодробна функция, не трябва да се предписва Tasmar. Ако все пак трябва да се предписва Tasmar, пациентът трябва да бъде информиран за признаците и симптомите, които може да са показателни за поражение на черния дроб, и трябва незабавно да се обърне към лекаря.

По време на лечението: чернодробната функция трябва да се следи на всеки 2 седмици през първата година на лечението, на всеки 4 седмици през следващите 6 месеца и на всеки 8 седмици след това. Ако дозата бъде увеличена на 200 mg три пъти дневно, чернодробните ензими трябва да се проверят преди увеличаване на дозата и след това да се следят със същата честота, посочена по-горе. Лечението трябва незабавно да се прекрати, ако ALT и/или AST надвишат горната граница на нормалното или ако се появят симптоми или признаци, предполагащи начало на чернодробна недостатъчност (персистиращо гадене, умора, летаргия, анорексия, жълтеница, тъмна на цвят урина, сърбеж, болезненост в десния горен квадрант).

Ако лечението се прекрати: пациенти с показания за остро поражение на черния дроб, докато са на Tasmar, и лечението бъде прекратено, може да бъдат изложени на повишен риск от поражение на черния дроб при повторно въвеждане на Tasmar. Следователно, подобни пациенти не бива да се разглеждат за повторно лечение.

Невролептичен малигнен синдром (НМС):

При пациенти с Паркинсон НМС обикновено се появява, когато се прекратят или се спрат лекарства, повишаващи допаминергичния ефект. Следователно, ако след прекратяването на Tasmar възникнат подобни симптоми, лекарите трябва да помислят за увеличаване дозата леводопа на пациента (вж. 4.2).

Отделни случаи, показателни за НМС, се свързват с лечение с Tasmar. Симптомите обикновено се проявяват по време на лечението с Tasmar или наскоро след прекратяването му. НМС се характеризира с двигателни симптоми (скованост, миоклонус и тремор), промени в менталния статус (ажитираност, объркване, ступор и кома), повишена температура, автономна дисфункция (лабилно кръвно налягане, тахикардия) и повишена серумна креатин фосфокиназа (СРК), което може да бъде следствие от миолиза. За диагноза НМС може да се мисли, дори ако не всички изброени по-горе симптоми са налице. При такава диагноза Tasmar трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се следи отблизо.

Преди започване на лечение: За да се намали рискът от НМС, Tasmar не трябва да се предписва на пациенти с тежка дискинезия или с анамнеза за НМС, в т.ч. рабдомиолиза или хипертермия (вж. 4.3). Пациенти, получаващи множество лекарства с въздействие върху различни пътища в ЦНС (напр. антидепресанти, невролептици, антихолинергици), може да са изложени на по-голям риск от развитие на НМС.

Дискинезия, гадене и други нежелани реакции, свързани с леводопа: Пациентите може да изпитат увеличение на свързаните с леводопа нежелани реакции. Намаляването на дозата леводопа (вж. 4.2) често може да смекчи тези нежелани реакции.

Диария: При клиничните изпитвания диария получават 16 % и 18 % от пациентите, получаващи Tasmar, съответно 100 mg три пъти дневно и 200 mg три пъти дневно, в сравнение с 8 % от пациентите, получаващи плацебо. Диарията, свързвана с Tasmar, обикновено започва от 2 до 4 месеца след началото на терапията. Диарията води до оттегляне на 5% и 6% от пациентите, получаващи Tasmar съответно 100 mg три пъти дневно и 200 mg три пъти дневно, в сравнение с 1 % от пациентите, получаващи плацебо.

Взаимодействие с бензеразид: Поради взаимодействието между висока доза бензеразид и толкапон (водещо до повишени нива на бензеразид), докато се натрупа по-голям опит, предписващият лекар трябва да внимава за свързани с дозата нежелани реакции (вж. 4.5).

MAO инхибитори: Tasmar не трябва да се дава заедно с неселективни моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори) (напр. фенелзин и транилципромин). Комбинацията на MAO-A и MAO-B инхибитори е равнозначна на неселективно MAO-инхибиране, следователно те не трябва да се прилагат едновременно с Tasmar и препарати с леводопа (вж. също 4.5). Селективните MAO-B инхибитори не трябва да се употребяват в по-високи от препоръчаните дози (напр. селегилин 10 mg/ден), когато се прилагат едновременно с Tasmar.

Варфарин: Тъй като клиничната информация по отношение на комбинацията на варфарин и толкапон е ограничена, когато тези лекарства се прилагат едновременно, трябва да се наблюдават параметрите на коагулация.

Лактозна непоносимост: Всяка таблетка съдържа 7,5 mg лактоза; това количество по всяка вероятност не е достатъчно да предизвика симптоми на лактозна непоносимост. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Специални популации: Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) трябва да се третират с внимание. Няма информация за поносимостта към толкапон сред тези популации пациенти (вж. 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За Tasmaq като СОМТ инхибитор е известно, че увеличава бионаличността на едновременно прилаганата леводопа. Полученото в резултат увеличение на допаминергичната стимулация може да доведе до допаминергичните нежелани реакции, наблюдавани след лечение с СОМТ инхибитори. Най-често срещаните са засилена дискинезия, гадене, повръщане, коремна болка, синкоп, ортостатични оплаквания, констипация, нарушения на съня, сомнолентност, халюцинация.

Леводопа се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно настъпване на сън. За внезапно настъпване на сън по време на ежедневни дейности, в някои случаи без осъзнаване или предупредителни признаци, се съобщава много рядко. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и посъветвани да внимават, когато шофират или работят с машини по време на лечение с леводопа. Пациенти, които са изпитали сомнолентност и/или епизод на внезапно настъпване на сън, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това трябва да се помисли за намаляване на дозите леводопа или прекратяване на лечението.

Протеинно свързване: Въпреки че толкапон се свързва в голяма степен с протеините, проучванията *in vitro* показват, че в терапевтични концентрации той не измества варфарин, толбутамид, дигитоксин и фенитоин от техните места на свързване.

Катехоли и други лекарства, метаболизирани от катехол-О-метилтрансфераза (СОМТ): Толкапон може да повлияе фармакокинетиката на лекарства, метаболизирани от СОМТ. Не са установени никакви влияния върху фармакокинетиката на СОМТ субстрата карбидопа. Наблюдавано е взаимодействие с бензеразид, което може да доведе до увеличени нива на бензеразид и на неговия активен метаболит. Силата на ефекта зависи от дозата бензеразид. Плазмените концентрации на бензеразид, наблюдавани след съвместно приложение на толкапон и бензеразид-25 mg/леводопа, са в диапазона на стойностите, наблюдавани само при леводопа/бензеразид. От друга страна, след съвместно приложение на толкапон и бензеразид-50 mg/леводопа, плазмените концентрации на бензеразид могат да се повишат над нивата, обикновено наблюдавани само при леводопа/бензеразид. Ефектът на толкапон върху фармакокинетиката на други метаболизирани от СОМТ лекарства като α -метилдопа, добутамид, апоморфин, адреналин и изопреналин не е оценяван. Предписващият лекар трябва да внимава за нежелани реакции, причинени от евентуално увеличените плазмени нива на тези лекарства, когато се комбинират с Tasmaq.

Въздействие на толкапон върху метаболизма на други лекарства: Поради афинитета си към цитохром *CYP2C9 in vitro*, толкапон може да интерферира с лекарства, чийто клирънс зависи от този метаболитен път, като например толбутамид и варфарин. В едно проучване на взаимодействието толкапон не променя фармакокинетиката на толбутамид. Следователно, клинично значими взаимодействия с участие на цитохром *CYP2C9* са малко вероятни.

Тъй като клиничната информация за комбинацията от варфарин и толкапон е ограничена, когато тези лекарства се прилагат заедно, трябва да се наблюдават коагулационните параметри.

Толкапон не променя фармакокинетиката на дезипрамин, въпреки че основен метаболитен път и за двете лекарства е глюкуронидирането.

Лекарства, увеличаващи катехоламините: Тъй като толкапон интерферира с метаболизма на катехоламините, теоретически са възможни взаимодействия с други лекарства, засягащи нивата на катехоламините.

Толкапон не оказва влияние върху ефекта на ефедрин, симпатомиметик с индиректно действие, върху хемодинамичните параметри или плазмените нива на катехоламините, нито в спокойно състояние, нито при физическа дейност. Тъй като толкапон не променя поносимостта към ефедрин, тези лекарства могат да се прилагат едновременно.

Когато Tasmar се прилага заедно с леводопа/карбидопа и дезипрамин, няма значимо изменение в кръвното налягане, пулса и плазмените концентрации на дезипрамин. Общо взето честотата на нежелани реакции слабо се увеличава. Тези нежелани реакции са предсказуеми на базата на известните нежелани реакции към всяко от трите лекарства поотделно. Следователно, трябва да се подхожда с внимание, когато мощни инхибитори на обратното поемане на норадреналин като дезипрамин, мапротилин или венлафаксин се прилагат на пациенти с болест на Parkinson, лекувани с Tasmar и препарати с леводопа.

В клинични изпитвания пациенти, получаващи Tasmar/препарати с леводопа, съобщават за подобен профил на нежелани събития, независимо дали едновременно им е прилаган селегилин (MAO-B инхибитор).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: При плъхове и зайци след прилагане на толкапон се наблюдава ембрио-фетална токсичност (вж. 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен.

Няма достатъчно данни от използването на толкапон при бременни жени. Следователно, Tasmar трябва да се използва при бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене: В проучвания с животни толкапон се екскретира в майчината кърма.

Безопасността на толкапон при кърмачета е неизвестна; следователно, жените не трябва да кърмят по време на лечение с Tasmar.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите на Tasmar върху способността за шофиране и работа с машини. Няма данни от клинични проучвания, че Tasmar оказва неблагоприятно влияние върху способността на пациента да шофира и да работи с машини. Пациентите, обаче, трябва да бъдат посъветвани, че способността им да шофират и работят с машини може да се влоши от симптомите на болест на Parkinson.

Известно е, че като СОМТ инхибитор Tasmar увеличава бионаличността на едновременно прилаганата леводопа. Последващото увеличение на допаминергична стимулация може да доведе до допаминергичните нежелани реакции, наблюдавани след лечение с СОМТ инхибитори. Пациенти, лекувани с леводопа и съобщаващи за епизоди на сомнолентност и/или внезапно настъпване на сън, трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от шофиране или участие в дейности, при които нарушената им бдителност може да създаде за самите тях или за околните риск от сериозни травми или смърт (напр. при работа с машини), докато подобни повтарящи се епизоди и сомнолентност престанат (вж. също точка 4.4)

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани събития, свързани с употребата на Tasmar и възникващи по-често, отколкото при лекувани с плацебо пациенти, са дадени в таблицата по-долу. За Tasmar като СОМТ инхибитор, обаче, е известно, че увеличава бионаличността на прилаганата едновременно леводопа. Последващото увеличение на допаминергичната стимулация може да доведе до допаминергичните нежелани реакции, наблюдавани след лечение с СОМТ инхибитори. Най-честите сред тях са повишена дискинезия, гадене, повръщане, коремна болка, синкоп, ортостатични оплаквания, констипация, нарушения на съня, сомнолентност, халюцинация.

Единственото нежелано събитие, което обикновено води до прекратяването на Tasmar в клинични изпитвания, е диария (вж. 4.4).

Увеличения на горната граница на нормалното (ГГН) на аланин аминотрансферазата (ALT) до над три пъти възникват у 1 % от пациентите, получаващи Tasmar 100 mg три пъти дневно, и у 3 % от пациентите на 200 mg три пъти дневно. Увеличения са приблизително два пъти по-вероятни при жените. Тези увеличения обикновено се появяват в рамките на 6 до 12 седмици след започване на лечението и не се свързват с никакви клинични признаци или симптоми. В близо половината случаи нивата на трансминаза се връщат спонтанно до изходните стойности, докато пациентите продължават лечението с Tasmar. При останалите, след прекратяване на лечението нивата на трансминазата се връщат до нивата отпреди лечението.

Редки случаи на тежки хепатоцелуларни поражения, водещи до смърт, се съобщават при употребата след пускането на пазара (вж. 4.4).

Отделни случаи на пациенти със симптоми, предполагащи комплекса от симптоми невролептичен малигнен синдром (НМС) (вж. 4.4) се съобщават след намаляване или прекратяване на Tasmar и след въвеждане на Tasmar, съпроводено от значително намаляване на другите едновременно прилагани допаминергични лекарства. Освен това се наблюдава рабдомиолиза, вторична за НМС, или тежка дискинезия.

Промяна на цвета на урината: Толкапон и неговите метаболити са жълти и могат да причинят безвредно засилване на цвета на урината на пациента.

Опитът с Tasmar, получен в паралелни, контролирани с плацебо, рандомизирани проучвания на пациенти с болест на Parkinson, е отразен в следващата таблица, където са изброени нежеланите реакции, потенциално свързани с Tasmar.

Обобщение на потенциално свързаните с Tasmar нежелани реакции, с приблизителна честота за фаза III плацебо-контролираните проучвания.

Системо-органна класификация	Честота*	Нежелани събития	Плацебо N=298 (%)	100 mg три пъти дневно толкапон N=296 (%)	200 mg три пъти дневно толкапон N=298 (%)	
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене	17,8	30,4	34,9	
		Анорексия	12,8	18,9	22,8	
			Диария	7,7	15,5	18,1
	Чести	Повръщане	3,7	8,4	9,7	
		Констипация	5,0	6,4	8,4	
		Ксеростомия	2,3	4,7	6,4	
			Коремна болка	2,7	4,7	5,7
		Диспепсия	1,7	4,1	3,0	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болки в гърдите	1,3	3,4	1,0	
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища	3,4	4,7	7,4	
Нарушения на нервната система	Много чести	Дискинезия	19,8	41,9	51,3	
		Дистония	17,1	18,6	22,1	
		Главоболие	7,4	9,8	11,4	
			Замайване	9,7	13,2	6,4
	Чести	Хипокинезия	0,7	0,7	2,7	
Психични нарушения	Много чести	Нарушен сън	18,1	23,6	24,8	
		Екседивно сънуване	17,1	21,3	16,4	
			Сомнолентност	13,4	17,9	14,4
			Объркване	8,7	10,5	10,4
			Халюцинации	5,4	8,4	10,4
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Промяна на цвета на урината	0,7	2,4	7,4	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Грип	1,7	3,0	4,0	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Силно потене	2,3	4,4	7,4	
Съдови нарушения	Много чести	Ортостатични оплаквания	13,8	16,6	16,8	
		Синкоп	2,7	4,1	5,0	

* Много чести (>1/10); чести (>1/100 <1/10), нечести (>1/1 000 <1/100); редки (1/10 000 <1/1 000); много редки (< 1/10 000)

4.9 Предозиране

Съобщава се за отделни случаи на случайно или преднамерено предозиране с таблетки толкапон. Клиничните обстоятелства на тези случаи, обаче, са толкова разнообразни, че от тях не могат да се извлекат общи заключения.

Най-високата доза толкапон, прилагана на хора, е 800 mg три пъти дневно, с и без едновременна употреба на леводопа, в едноседмично проучване на здрави доброволци в напреднала възраст. Пиковите плазмени концентрации на толкапон при тази доза са средно 30 µg/ml (в сравнение с 3 и 6 µg/ml съответно при 100 mg три пъти дневно и 200 mg три пъти дневно толкапон). Наблюдават се гадене, повръщане и виене на свят, особено в комбинация с леводопа.

Лечение на предозирането: Препоръчва се хоспитализация. Показани са общи поддържащи грижи. На базата на физикохимическите свойства на съединението е малко вероятно да има полза от хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Толкапон е перорално активен, селективен и обратим инхибитор на катехол-*O*-метилтрансферазата (COMT). Прилаган едновременно с леводопа и инхибитор на декарбоксилазата на ароматни аминокиселини (AADC-I), той води до по-стабилни плазмени нива на леводопа, като редуцира метаболизма на леводопа до 3-метокси-4-хидрокси-*L*-фениланин (3-OMD).

Високите нива на плазмен 3-OMD се асоцират със слаб отговор към леводопа у пациенти с болест на Parkinson. Толкапон забележимо редуцира образуването на 3-OMD.

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонов препарат, АТС код: N04BX01

Клинична фармакология

Проучванията със здрави доброволци показват, че толкапон инхибира обратимо COMT активността на човешките еритроцити след перорално приложение. Инхибирането е тясно свързано с плазмената концентрация на толкапон. С 200 mg толкапон, максималното инхибиране на еритроцитната COMT активност е, като средна стойност, повече от 80 %. При дозиране с Tasmar 200 mg три пъти дневно еритроцитната COMT инхибиция в края на дозовия интервал е 30 % до 45 %, без да се развива толерантност.

Преходно повишение над нивата на еритроцитната COMT активност отпреди лечението се наблюдава след преустановяване приема на толкапон. Едно проучване при пациенти с Паркинсон, обаче, потвърждава, че след прекратяване на лечението няма значима промяна във фармакокинетиката на леводопа или в отговора на пациентите към леводопа, в сравнение с нивата отпреди лечението.

Когато Tasmar се прилага заедно с леводопа, той увеличава относителната бионаличност (AUC) на леводопа близо два пъти. Това се дължи на намаление на клирънса на *L*-допа, което води до удължаване на терминалния елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на леводопа. Като цяло средната пикова плазмена концентрация на леводопа (C_{max}) и времето на нейното достигане (t_{max}) не се повлияват. Ефектът се проявява след първото приложение. Проучвания при здрави доброволци и пациенти с Паркинсон потвърждават, че максималният ефект се получава при 100 – 200 mg

толкапон. Плазмените нива на 3-OMD забележимо и в зависимост от дозата се намаляват от толкапон, когато се дава с леводопа/AADC-I (инхибитор на декарбоксилазата на ароматни аминокиселини) (бензеразид или карбидопа).

Ефектът на толкапон върху фармакокинетиката на леводопа е като при всички фармацевтични състави на леводопа/бензеразид и леводопа/карбидопа; той зависи от дозата леводопа, съотношението леводопа/AADC-I (бензеразид или карбидопа) и употребата на лекарствени форми със забавено освобождаване.

Клинични проучвания

Двойно-слепи плацебо контролирани клинични проучвания показват значително редуциране от приблизително 20 % до 30 % в периоди с по-лошо овладяване (OFF time) и подобно увеличение в периоди с по-добро овладяване на симптомите (ON time), придружено от намалена тежест на симптомите у флукуиращи пациенти, получаващи Tasmar. Оценка на ефикасността на изследователите в глобален мащаб също показва значително подобрене.

В едно двойно-сляпо проучване Tasmar се сравнява с ентакапон при пациенти с болест на Parkinson, които имат поне три часа на ден с по-лошо овладяване (OFF time), докато получават оптимизирано лечение с леводопа. Първичният краен резултат е процентът пациенти с увеличение на периода с по-добро овладяване на симптомите (ON time) с 1 час или повече часа (вж. Таблица 1).

Табл. 1 Първичен и вторичен резултат от двойно-сляпо изпитване

	Ентакапон N=75	Толкапон N=75	р стой- ност	95 % ДИ
Първичен резултат				
Брой (процент) с ≥ 1 час отговор с по-добро овладяване на симптомите (ON time)	32 (43 %)	40 (53 %)	P=0,191	-5,2;26,6
Вторичен резултат				
Брой (процент) с умерено или значително подобрение	19 (25 %)	29 (39 %)	P=0,080	-1,4;28,1
Брой (процент) с подобрение и по първичен, и по вторичен резултат	13 (17 %)	24 (32 %)	Няма	Няма

5.2 Фармакокинетични свойства

В терапевтичния диапазон фармакокинетиката на толкапон е линейна и независима от съвместно приложение на леводопа/AADC-I (бензеразид или карбидопа).

Абсорбция: Толкапон се абсорбира бързо с t_{max} приблизително 2 часа. Абсолютната бионаличност при перорално приложение е около 65 %. Толкапон не се кумулира при доза от 100 или 200 mg три пъти дневно. При тези дози C_{max} е съответно приблизително 3 и 6 $\mu\text{g/ml}$. Храната забавя и намалява абсорбцията на толкапон, но въпреки това относителната бионаличност на доза толкапон, приета с храна, е 80 % до 90 %.

Разпределение: Обемът на разпределение (V_{ss}) на толкапон е малък (9 l). Толкапон не се разпределя широко в тъканите поради неговата висока степен на свързване с плазмените протеини (>99,9 %). *In vitro* експерименти показват, че толкапон се свързва главно със серумния албумин.

Метаболизъм/Елиминиране: Толкапон се метаболизира почти напълно преди екскретиране, като само много малко количество (0,5 % от дозата) се открива непроменено в урината. Основният метаболитен път на толкапон е конюгиране към неговия неактивен глюкоронид. Освен това съединението се метилира от COMT до 3-О-метил-толкапон и се метаболизира от цитохромите P450 3A4 и P450 2A6 до първичен алкохол (хидроксилиране на метиловата група), който впоследствие се окислява до карбоксилна киселина. Редукцията до евентуален амин, а така също и последващата N-ацетиляция, се извършва в малка степен. След перорално приложение 60 % от свързаните с лекарството вещества се екскретират в урината и 40 % във фецеса.

Толкапон е лекарство с нисък коефициент на екстракция (коефициент на екстракция = 0,15), с умерен системен клирънс от около 7 L/ч. Толкапон има $t_{1/2}$ приблизително 2 часа.

Чернодробно увреждане: Поради риска от поражение на черния дроб, наблюдаван при употребата в постмаркетинговия период, Tasmar е противопоказан за пациенти с чернодробно заболяване или увеличени чернодробни ензими. Едно проучване при пациенти с чернодробно увреждане показва, че умереното нециротично чернодробно заболяване не оказва въздействие върху фармакокинетиката на толкапон. При пациенти с умерено циротично чернодробно заболяване, обаче, клирънса на несвързания толкапон е намален с почти 50 %. С това намаляване средната концентрация на несвързаното лекарство може да се увеличи двукратно.

Бъбречно увреждане: Фармакокинетиката на толкапон не е изследвана при пациенти с бъбречно увреждане. Връзката между бъбречната функция и фармакокинетиката на толкапон, обаче, е изследвана, като е използвана популационната фармакокинетика при клинични изпитвания. Данните от над 400 пациента потвърждават, че в рамките на широк диапазон от стойности на креатининов клирънс (30-130 mL/min) фармакокинетиката на толкапон не се

повлиява от бъбречната функция. Това може да се обясни с факта, че само незначително малко количество от непроменения толкапон се екскретира в урината, а основният метаболит, толкапон-глюкуронид, се екскретира и в урината, и в жлъчката (фецеса).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

Карциногенеза, мутагенеза: В 24-месечното проучване за карциногенност е доказано, че 3 % и 5 % от плъховете съответно в групите на средна и висока доза имат епителни тумори на бъбреците (аденоми или карциноми). При групата на ниска доза, обаче, няма данни за ренална токсичност. Увеличена честота на маточни аденокарциноми се наблюдава при групата на висока доза в проучването за карциногенност при плъхове. Няма подобни ренални находки в проучванията за карциногенност при мишки или кучета.

Мутагенеза: В пълна серия проучвания за мутагенност толкапон не показва генотоксичност.

Репродуктивна токсичност: Няма данни, че когато се прилага самостоятелно толкапон е тератогенен, нито че има някакви значими ефекти върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат (безводен)
Микрокристална целулоза
Поливидон К30
Натриев гликолат нишесте
Лактоза монохидрат
Талк
Магнезиев стеарат.

Филм-обвивка:

Метилхидроксипропилцелулоза,
Талк
Железен оксид, жълт (Е 172)
Етилцелулоза
Титанов диоксид (Е 171)
Триацетин
Натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Tasmar се предлага в PVC/PE/PVDC блистери (опаковки от по 30 и 60 филмирани таблетки) и в стъклени бутилки (опаковки от по 30, 60 и 100 филмирани таблетки).
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

27 август 1997 г./ 31 август 2004 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА