

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tasmar, õhukese polümeerikilega 100 mg kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 100 mg tolkapooni.
Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tasmar 100 mg on kahvatu- või helekollast värvi, kuusnurkne, kaksikkumer õhukese polümeerikilega kaetud tablett, mille ühele küljele on pressitud „TASMAR“ ja „100“.

4. KLIINILISED ANDMED

Kuna Tasmar'it kasutatakse ainult kombinatsioonis levodopa/benserasiidi ja levodopa/karbidopaga, kehtivad nende levodopa preparaatide kasutamise juhised ka nende samaaegsel kasutamisel koos Tasmar'iga.

4.1 Näidustused

Tasmar on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga patsientidel, kellel esinevad levodopa-ravile alluv idiopaatiline Parkinsoni tõbi ja motoorsed fluktuatsioonid ning kellel ei ole efektiivsed või kes ei talu teisi COMT inhibiitoreid (vt 5.1). Potentsiaalselt eluohtliku ägeda maksakahjustuse ohu tõttu ei tohiks Tasmar'it kasutada esimese valiku täiendava ravimina lisaks ravile levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga (vt 4.4 ja 4.8). Kui 3 nädala jooksul pärast ravi alustamist ei ilmne märkimisväärset kliinilist ravivastust, tuleb ravi Tasmar'iga lõpetada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tasmar'iga peab toimuma kaugelearenenud Parkinsoni tõve ravile spetsialiseerunud arsti järelevalve all.

Annustamine

Tasmar'i soovitatav annus on 100 mg kolm korda ööpäevas, alati lisatuna ravile levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga. Vaid erandjuhtudel, kui oodatav kliiniline kasu ületab maksareaktsioonide suurenenud riski, võib annust suurendada 200 mg-ni kolm korda ööpäevas (vt 4.4 ja 4.8). Kui kokku kolm nädalat kestnud ravi (sõltumata annusest) järgselt ei ilmne 200 mg annuse kasutamisel oodatud ravitoime suurenemist, tuleb ravi Tasmar'iga lõpetada. Mitte ületada maksimaalset raviannust 200 mg kolm korda ööpäevas, kuna suuremate annuste kasutamisel ei ole ilmnenu ravitoime suurenemist.

Maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne Tasmar-ravi alustamist ning seejärel iga 2 nädala tagant esimesel raviaastal, iga 4 nädala järel järgneva 6 kuu jooksul ning seejärel iga 8 nädala tagant. Kui annust suurendatakse 200 mg-ni kolm korda ööpäevas, tuleb maksaensüümide aktiivsust määrata enne annuse suurendamist ning seejärel eespool toodud sagedusega (vt 4.4 ja 4.8).

Ravi Tasmar'iga tuleb samuti lõpetada juhul, kui ALT (alaniinaminotransferaasi) ja/või AST (aspartaataminotransferaasi) aktiivsus ületab normi ülemise piiri või ilmnevad maksapuudulikkuse tekkele viitavad sümptomid (vt 4.4).

Levodopa annuse korrigeerimine Tasmar-ravi ajal:

Kuna Tasmar vähendab levodopa lammutamist organismis, võivad Tasmar-ravi alustamisel ilmnedavad levodopa kontsentratsiooni suurenemisest tingitud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes vajas üle 70% patsientidest levodopa ööpäevase annuse vähendamist, kui see ületas 600 mg või kui patsientidel esinesid enne ravi alustamist mõõdukad või rasked düskineesiad.

Levodopa ööpäevast annust vähendati keskmiselt umbes 30% võrra patsientidel, kes vajasid levodopa annuse vähendamist. Tasmar-ravi alustamisel tuleb kõiki patsiente teavitada levodopa liiga kõrge kontsentratsiooniga kaasnevatest sümptomitest ning mida sellisel juhul teha.

Levodopa annuse korrigeerimine Tasmar-ravi lõpetamisel:

Järgnevad soovitusel põhinevad farmakoloogilistel andmetel ja neid ei ole hinnatud kliinilistes uuringutes. Levodopa annust ei ole vaja vähendada juhul, kui Tasmar-ravi lõpetatakse kõrvaltoimete tõttu, mis on tingitud levodopa liiga suurest kontsentratsioonist. Ent kui Tasmar-ravi lõpetatakse muudel põhjustel kui levodopa liiga suur kontsentratsioon, võib osutuda vajalikuks levodopa annuse suurendamine sama või suurema annuseni kui enne Tasmar-ravi alustamist, eriti kui patsiendil on Tasmar-ravi alustamisel levodopa annust oluliselt vähendatud. Kõigil juhtudel tuleb patsiente teavitada levodopa liiga madala kontsentratsiooniga kaasnevatest sümptomitest ja mida sellisel juhul teha. Levodopa annust tuleb tõenäoliselt korrigeerida 1...2 päeva jooksul pärast Tasmar-ravi lõpetamist.

Neerufunktsiooni häirega patsiendid (vt 5.2): kerge või mõõduka neerufunktsiooni häire puhul (kreatiniini kliirens 30 ml/min või üle selle) ei ole vaja Tasmar'i annust korrigeerida.

Maksafunktsiooni häirega patsiendid (vt 4.3): Tasmar on vastunäidustatud maksahaigusega või suurenenud maksaensüümide aktiivsusega patsientidele.

Eakad patsiendid: Eakatel patsientidel ei ole vaja Tasmar'i annust muuta.

Lapsed: Vastavate andmete puudumise tõttu ei tohi Tasmar'it lastel kasutada. Puudub tolkapooni kindlakstehtud kasutamisevõimalus lastel.

Manustamisviis

Tasmar'it manustatakse suu kaudu kolm korda päevas. Päeva esimene Tasmar'i annus tuleb võtta koos päeva esimese levodopa preparaadi annusega ning järgnevad annused umbes 6 ja 12 tundi hiljem. Tasmar'it võib võtta koos söögiga või ilma (vt 5.2).

Tasmar tabletid on kaetud tabletid, mis tuleb tervelt alla neelata, kuna tolkapoonil on mõru maitse.

Tasmar'it võib kombineerida levodopa/benserasiidi ja levodopa/karbidopa kõigi ravimvormidega (vt ka 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Tasmar on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- maksahaigus või maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- raske düskineesia;
- anamneesis maliigne neuroleptiline sündroom ja/või mittetraumaatiline rabdomüolüüs või hüpertermia;
- ülitundlikkus tolkapooni või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Feokromotsütoom.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tasmar-ravi tohib alustada ainult kaugelearenenud Parkinsoni tõve ravile spetsialiseerunud arst, et tagada õige riski ja kasu suhte hindamine. Tasmar'it ei tohi määrata enne põhjalikku riskide kaalumist ning patsiendi informeerimist nendest.
--

Tasmar'i kasutamine tuleb lõpetada juhul, kui sõltumata annusest ravi alustamisele järgneva 3 nädala jooksul ei ilmne märkimisväärset ravivastust.

Maksakahjustus:

Harvaesineva, kuid potentsiaalselt eluohtliku ägeda maksakahjustuse ohu tõttu on Tasmar'i kasutamine näidustatud vaid levodopa-ravile alluva idiopaatilise Parkinsoni tõve ja motoorsete fluktuatsioonidega patsientidel, kellel ei ole efektiivsed või kes ei talu teisi COMT inhibiitoreid. Maksatsüütide aktiivsuse regulaarne määramine ei prognoosi usaldusväärselt fulminantse hepatiidi teket. Ent üldjuhul arvatakse, et ravist tingitud maksakahjustuse varajane avastamine koos kahtlusaluse ravimi kohese ärajätmisega suurendab paranemise tõenäosust. Maksakahjustus on kõige sagedamini tekkinud 1...6 kuud pärast Tasmar-ravi alustamist. Lisaks on harvadel juhtudel teatatud hilisest hepatiidi tekkest umbes 18 kuud pärast ravi algust. Samuti tuleb märkida, et naispatsientidel võib olla suurem oht maksakahjustuse tekkeks (vt 4.8).

Enne ravi alustamist: Tasmar'it ei tohi määrata, kui esinevad kõrvalekalded maksafunktsiooni testides või maksafunktsiooni häire sümptomid. Kui Tasmar'it siiski määratakse, tuleb patsienti informeerida, millised on maksakahjustusele viitavad sümptomid, mille ilmnemisel on koheselt vaja võtta ühendust arstiga.

Ravi ajal: maksafunktsiooni tuleb kontrollida iga 2 nädala järel esimesel ravialaastal, iga 4 nädala järel järgneva 6 kuu jooksul ning seejärel iga 8 nädala tagant. Kui annust suurendatakse 200 mg-ni kolm korda ööpäevas, tuleb maksatsüütide aktiivsust määrata enne annuse suurendamist ning seejärel eespool toodud sagedusega. Kui ALT ja/või AST aktiivsus ületab normivahemiku ülempiiri või esinevad algavale maksapuudulikkusele viitavad sümptomid (püsiv iiveldus, väsimus, letargia, isutus, ikterus, tume uriin, sügelus ja valulikkus paremal pool ülakõhus), tuleb Tasmar'i kasutamine otsekohe lõpetada.

Kui ravi lõpetatakse: patsientidel, kellel tekib Tasmar-ravi ajal äge maksakahjustus ja kellel jäetakse ravim ära, võib olla suurem oht maksakahjustuse tekkeks Tasmar'i uuesti kasutuselevõtmisel. Seetõttu ei tohi neil patsientidel tavaliselt ravi uuesti alustada.

Maliigne neuroleptiline sündroom:

Parkinsoni tõvega patsientidel tekib maliigne neuroleptiline sündroom sagedamini dopamiinergiliste ravimitega ravi katkestamisel või lõpetamisel. Seetõttu, kui Tasmar'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt ilmnevad vastavad sümptomid, peab arst kaaluma patsiendi levodopa annuse suurendamist (vt 4.2).

Tasmar-raviga on seostatud maliigse neuroleptilise sündroomi üksikjuhte. Sümptomid on tavaliselt ilmnunud Tasmar-ravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist. Maliigset neuroleptilist sündroomi iseloomustavad motoorsed sümptomid (rigiidsus, müokloonus ja treemor), vaimse seisundi muutused (agitatsioon, segasus, stuupor ja kooma), kehatemperatuuri tõus, autonoomne düsfunktsioon (ebastabiilne vererõhk, tahhükardia) ja seerumi kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla müolüüsi tagajärg.

Maliigse neuroleptilise sündroomi diagnoosi tuleb kaaluda isegi juhul, kui ei esine kõiki ülalkirjeldatud leide. Sellise diagnoosi korral tuleb Tasmar-ravi koheselt lõpetada ning patsienti hoolikalt jälgida.

Enne ravi alustamist: maliigse neuroleptilise sündroomi ohu vähendamiseks ei määrata Tasmar'it patsientidele, kellel esineb raske düskinesia või on anamneesis maliigne neuroleptiline sündroom, kaasa arvatud rhabdomüolüüs või hüpertermia (vt 4.3). Korraga mitut erinevat kesknärvisüsteemi mõjutavat ravimit (nt antidepressandid, neuroleptikumid, antikoliinergilised ravimid) saavatel patsientidel võib olla suurem oht maliigse neuroleptilise sündroomi tekkeks.

Düskineesia, iiveldus ja muud levodopaga seotud kõrvaltoimed: suurenda võib levodopaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus. Need kõrvaltoimed taanduvad sageli levodopa annuse vähendamisel (vt 4.2).

Kõhulahtisus: kliinilistes uuringutes tekkis kõhulahtisus 16% ja 18% patsientidest, kes said vastavalt 100 mg ja 200 mg kolm korda ööpäevas, võrreldes 8%-ga platseebot saanud patsientidel. Tasmar'iga seotud kõhulahtisus tekkis tavaliselt 2...4 kuud pärast ravi alustamist. Kõhulahtisuse tõttu katkestas uuringu 5% ja 6% patsientidest, kes said vastavalt 100 mg ja 200 mg kolm korda ööpäevas, võrreldes 1%-ga platseebot saanud patsientidel.

Koostoime benserasiidiga: koostoime võimaluse tõttu suurem annuses benserasiidi ja tolkapooni vahel (mis põhjustab benserasiidi kontsentratsiooni suurenemist) tuleb kuni täiendava informatsiooni selgumiseni patsiente jälgida annusega seotud kõrvaltoimete suhtes (vt 4.5).

MAO inhibiitorid: Tasmar'it ei tohi kasutada koos mitteselektiivsete monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (nt fenelsiin ja tranüültsüpromiin). MAO-A ja MAO-B inhibiitorite kombinatsioon on samaväärne mitteselektiivse MAO inhibeerimisega, mistõttu neid ei tohi kasutada koos Tasmar'i ja levodopa preparaatidega (vt ka 4.5). Selektiivseid MAO-B inhibiitoreid ei tohi Tasmar-ravi ajal kasutada soovitatust suuremates annustes (nt selegiliin 10 mg ööpäevas).

Varfariin: Kuna kliinilised andmed varfariini ja tolkapooni kombineerimise kohta on piiratud, tuleb nende ravimite kooskasutamise ajal jälgida hüübimisnäitajaid.

Laktoositalumatus: iga tablett sisaldab 7,5 mg laktoosi; see kogus ei ole arvatavasti piisav laktoositalumatuse sümptomite esilekutsumiseks.

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Patsientide erigrupid: raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Puuduvad andmed tolkapooni talutavuse kohta nendel patsientidel (vt 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Neist sagedasimad on suurenenud düskineesia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, minestus, ortostaatilised häired, kõhukinnisus, unehäired, somnolentsus, hallutsinatsioonid.

Levodopa kasutamist on seostatud somnolentsuse ja äkilise uinumise episoodidega. Väga harva on kirjeldatud äkilist uinumist igapäevase tegevuse ajal, mõnel juhul ilma sellest teadlik olemata või ilma eelnenud hoiatavate nähtudeta. Patsiente tuleb sellest teavitada ja soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitlemisel levodopa-ravi ajal. Patsiendid, kellel on tekkinud somnolentsus ja/või äkilise uinumise episood, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest. Peale selle võib kaaluda levodopa annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Seonduvus valkudega: kuigi tolkapooni seonduvus valkudega on ulatuslik, on *in vitro* uuringud näidanud, et terapeutilistes kontsentratsioonides ei tõrjunud tolkapoon valkudega seosest välja varfariini, tolbutamiidi, digitoksiini ja fenütoiini.

Katehhood ja teised katehhood-O-metüültransferaasi (COMT) vahendusel metaboliseeruvad ravimid: tolkapoon võib mõjutada COMTi vahendusel metaboliseeruvate ravimite farmakokineetikat. Ei ole täheldatud toimet COMTi substraadi karbidopa farmakokineetikale. Täheldatud on koostoimet benserasiidiga, mis võib põhjustada benserasiidi ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni suurenemist. Selle toime ulatus sõltus benserasiidi annusest. Benserasiidi plasmakontsentratsiooni väärtused olid pärast tolkapooni ja benserasiidi(25 mg)/levodopa samaaegset manustamist samas

vahemikus kui pärast ainult levodopa/benserasiidi manustamist. Samas võib benserasiidi plasmakontsentratsioon pärast tolkapooni ja benserasiidi(50 mg)/levodopa samaaegset manustamist saavutada suuremad väärtused kui tavaliselt pärast levodopa/benserasiidi manustamist. Ei ole uuritud tolkapooni toimet teiste COMTi vahendusel metaboliseeruvate ravimite (nt α -metüüldopa, dobutamiin, apomorfiin, adrenaliin ja isoprenaliin) farmakokineetikale. Silmas tuleb pidada kõrvaltoimeid, mis on tingitud nende ravimite arvatavast plasmakontsentratsiooni suurenemisest Tasmar'iga kombineerimisel.

Tolkapooni toime teiste ravimite metabolismile: in vitro afiinsuse tõttu tsütokroom CYP2C9 suhtes võib tolkapoon mõjutada ravimite toimet, mille kliirens sõltub sellest ensüümist (nt tolbutamiid ja varfariin). Koostoimeuuringus ei muutnud tolkapoon tolbutamiidi farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline tsütokroom CYP2C9-ga seotud kliiniliselt oluliste koostoimete teke.

Kuna varfariini ja tolkapooni kombineerimise kohta on kliinilisi andmeid vähe, tuleb nende ravimite samaaegsel kasutamisel kontrollida hüübimisnäitajaid.

Tolkapoon ei muutnud desipramiini farmakokineetikat, kuigi mõlemad ravimid metaboliseeruvad põhiliselt glükuronisatsiooni teel.

Katehholamiinide sisaldust suurendavad ravimid: kuna tolkapoon mõjutab katehholamiinide metabolismi, on teoreetiliselt võimalikud koostoimed teiste katehholamiinide sisaldust suurendavate ravimitega.

Tolkapoon ei mõjutanud kaudse toimega sümpatomimeetikumi efedriini toimet hemodünaamikale või katehholamiinide sisaldusele plasmas nii puhkeolekus kui füüsilise koormuse ajal. Kuna tolkapoon ei muutnud efedriini talutavust, võib neid ravimeid koos manustada.

Kui Tasmar'it manustati koos levodopa/karbidopa ja desipramiiniga, ei ilmnenud vererõhu, pulsisageduse ega desipramiini plasmakontsentratsiooni olulist muutust. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus suurenes vähesel määral. Need kõrvaltoimed olid prognoositavad kõigi kolme eraldi ravimi teadaolevate kõrvaltoimete põhjal. Seetõttu peab olema ettevaatlik tugevatoimeliste noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (nt desipramiin, maprotiliin või venlafaksiin) manustamisel Parkinsoni tõvega patsientidele, kes saavad ravi Tasmar'i ja levodopa preparaatidega.

Kliinilistes uuringutes oli Tasmar'it/levodopa preparaate saavatel patsientidel kõrvaltoimete profiil sarnane sõltumata sellest, kas neile manustati või ei manustatud samaaegselt ka selegiliini (MAO-B inhibiitor).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: rottidel ja küülikutel täheldati pärast tolkapooni manustamist toksilist toimet embrüole/lootele (vt 5.3). Potentsiaalne oht inimestele on teadmata.

Puuduvad piisavad andmed tolkapooni kasutamise kohta rasedatel. Seetõttu tohib Tasmar'it raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine: loomkatsetes eritus tolkapoon rinnapiima.

Tolkapooni ohutus imikutel ei ole teada; seetõttu ei tohi Tasmar-ravi ajal last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes ei ole ilmnenud Tasmar'i ebasoodsat toimet patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ent patsiente tuleb teavitada sellest, et nende autojuhtimise ja masinatega töötamise võime võib alaneda Parkinsoni tõve sümptomite tõttu.

COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Patsiente, kes saavad ravi levodopaga ja kellel esineb somnolentsust ja/või äkilise uinumise episoode, tuleb teavitada, et nad hoiduksid autojuhtimisest ja tegevustest, mille puhul võib tähelepanuvõime vähenemine seada neid ennast või teisi tõsise vigastuse või surma ohtu (nt masinatega töötamisel), kuni korduvad episoodid ja somnolentsus on taandunud (vt ka lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis on loetletud Tasmar'i kasutamisega seoses kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mida esines sagedamini kui platseebot saanud patsientidel. COMT inhibiitorina suurendab Tasmar teadaolevalt samaaegselt manustatud levodopa biosaadavust. Järgnev dopamiinergilise stimulatsiooni suurenemine võib viia dopamiinergiliste kõrvaltoimete tekkeni, mida täheldatakse pärast ravi COMT inhibiitoritega. Neist sagedasimad on suurenenud düskineesia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, minestus, ortostaatilised häired, kõhukinnisus, unehäired, unisus, hallutsinatsioonid.

Ainus kõrvaltoime, mille tõttu lõpetati kliinilistes uuringutes sageli ravi Tasmar'iga, oli kõhulahtisus (vt 4.4).

Alaniinaminotransferaasi (ALT) aktiivsuse suurenemine üle 3 x normivahemiku ülempiirist tekkis 1% patsientidest, kes said 100 mg Tasmar'it kolm korda ööpäevas, ning 3% patsientidest, kes said 200 mg kolm korda ööpäevas. ALT aktiivsuse suurenemist esines umbes kaks korda sagedamini naistel. See ilmnes tavaliselt 6...12 nädala jooksul pärast ravi alustamist ning ei põhjutanud kliinilisi sümptomeid. Umbes pooltel juhtudel taastus esialgne maksaensüümide aktiivsus spontaanselt Tasmar-ravi jätkamisel. Ülejäänutel taastus ravieelne maksaensüümide aktiivsus pärast ravi katkestamist.

Turustamisjärgselt on teatatud harvadest raske maksakahjustuse juhtudest, mis lõppesid surmaga (vt 4.4).

Üksikutel juhtudel on maliigsele neuroleptilisele sündroomile viitavaid sümptomeid (vt 4.4) kirjeldatud pärast Tasmar'i annuse vähendamist või ravi lõpetamist ning pärast Tasmar'i kasutuselevõtmist, kui sellega kaasnes teiste samaaegselt kasutatavate dopamiinergiliste ravimite annuse oluline vähendamine. Lisaks on täheldatud maliigsele neuroleptilisele sündroomile või raskele düskineesiale järgnenud rabdomüolüüsi.

Uriini värvuse muutus: tolkapoon ja tema metaboliidid on kollased ning võivad põhjustada patsiendi uriini värvuse ohutut intensiivistumist.

Järgnevas tabelis on toodud Tasmar'iga võimalikult seotud kõrvaltoimed, mis saadi Parkinsoni tõvega patsientidel läbiviidud paralleelgruppides, platseebokontrollitud randomiseeritud uuringutest.

Kokkuvõte Tasmar'iga võimalikult seotud kõrvaltoimetest, mille esinemissagedus baseerub III faasi platseebokontrollitud uuringutel:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus*	Kõrvalnähud	Platseebo N=298 (%)	100 mg tid Tolkapoon N=296 (%)	200 mg tid Tolkapoon N=298 (%)
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	17,8	30,4	34,9
		Anoreksia	12,8	18,9	22,8
		Kõhulahtisus	7,7	15,5	18,1
	Sage	Oksendamine	3,7	8,4	9,7
		Kõhukinnisus	5,0	6,4	8,4
		Suukuivus	2,3	4,7	6,4

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus*	Kõrvalnähud	Platseebo N=298 (%)	100 mg tid Tolkapoon N=296 (%)	200 mg tid Tolkapoon N=298 (%)
		Valu kõhu piirkonnas	2,7	4,7	5,7
		Düspepsia	1,7	4,1	3,0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Valu rinnus	1,3	3,4	1,0
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon	3,4	4,7	7,4
Närvüsteemi häired	Väga sage	Düskineesia	19,8	41,9	51,3
		Düstoonia	17,1	18,6	22,1
		Peavalue	7,4	9,8	11,4
		Peapööritus	9,7	13,2	6,4
	Sage	Hüpokineesia	0,7	0,7	2,7
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unehäired	18,1	23,6	24,8
		Liiga sagedased unenäod	17,1	21,3	16,4
		Unisus	13,4	17,9	14,4
		Segadus	8,7	10,5	10,4
		Hallutsinatsioon	5,4	8,4	10,4
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Uriini värvuse muutus	0,7	2,4	7,4
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired	Sage	Gripp	1,7	3,0	4,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Suurenenud higistamine	2,3	4,4	7,4
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Ortostaatilised vaevused	13,8	16,6	16,8
	Sage	Minestus	2,7	4,1	5,0

* Väga sage (>1/10); sage (>1/100 <1/10); aeg-ajalt (>1/1000 <1/100); harv (1/10 000 <1/1000); väga harv (<1/10 000)

4.9 Üleannustamine

Üksikjuhtudel on kirjeldatud tolkapooni tablettide juhuslikku või tahtlikku üleannustamist. Ent nende juhtude kliiniline pilt oli sedavõrd erinev, et nende põhjal ei saa teha üldisi järeldusi.

Tervete eakate vabatahtlikega läbiviidud ühenädalases uuringus oli suurim inimestele manustatud tolkapooni annus 800 mg kolm korda päevas, koos või ilma levodopa samaaegse manustamiseta. Selle annuse puhul oli tolkapooni maksimaalne plasmakontsentratsioon keskmiselt 30 µg/ml (võrreldes väärtustega 3 ja 6 µg/ml vastavalt pärast 100 mg ja 200 mg tolkapooni manustamist kolm korda ööpäevas). Täheledatai iiveldust, oksendamist ja pearinglust, eriti levodopa samaaegsel kasutamisel.

Üleannustamise ravi: soovitatav on hospitaliseerimine. Näidustatud on üldtoetav ravi. Ühendi füüsikalise-keemiliste omaduste põhjal ei ole hemodialüüs suure tõenäosusega efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Tolkapoon on suukaudselt manustatav selektiivne ja pöörduva toimega katehhool-*O*-metüültransferaasi (COMT) inhibiitor. Manustatuna koos levodopa ja aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitoriga (AADC-I), tagab see levodopa stabiilsema plasmakontsentratsiooni, vähendades levodopa metabolismi 3-metoksü-4-hüdroksü-L-fenüülalaniiniks (3-OMD).

3-OMD kõrget plasmakontsentratsiooni on Parkinsoni tõvega patsientidel seostatud vähese ravivastusega levodopale. Tolkapoon vähendab märkimisväärselt 3-OMD moodustumist.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: parkinsonismivastane ravim, ATC-kood: N04BX01

Kliiniline farmakoloogia

Uuringutest tervete vabatahtlikega on ilmnud, et pärast suukaudset manustamist inhibeerib tolkapoon pöörduvalt inimese erütrotsüütide COMT aktiivsust. See on tihedalt seotud tolkapooni plasmakontsentratsiooniga. Tolkapooni 200 mg annuse puhul on erütrotsüütide COMT aktiivsuse maksimaalne inhibeerimine keskmiselt üle 80%. Tasmar'i manustamisel annuses 200 mg kolm korda päevas on minimaalse kontsentratsiooni perioodil erütrotsüütide COMT aktiivsus 30...45% ilma tolerantsuse tekketa.

Pärast tolkapooni ärajätmist täheldati erütrotsüütide COMT aktiivsuse mööduvat suurenemist kõrgemale ravieelsetest väärtustest. Parkinsoni tõvega patsientidel läbiviidud uuring aga kinnitas, et pärast ravi lõpetamist ei esine olulist muutust levodopa farmakokineetika või patsiendi ravivastuse osas levodopale ravieelsete näitajatega võrreldes.

Kui Tasmar'it manustatakse koos levodopaga, suureneb levodopa suhteline biosaadavus (*AUC*) ligikaudu kaks korda. See on tingitud L-dopa kliirensi vähenemisest, mille tulemuseks on levodopa terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaja ($t_{1/2}$) pikenedamine. Levodopa keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja selle saabumise aeg (t_{max}) üldjuhul ei muutunud. Toime ilmneb pärast esimest manustamist. Tervetel vabatahtlikel ja Parkinsoni tõvega patsientidel teostatud uuringud on kinnitanud, et maksimaalse toime tagab tolkapooni annus 100...200 mg. Tolkapooni toimel väheneb märkimisväärselt ja annusest sõltuvalt 3-OMD plasmakontsentratsioon, kui tolkapooni manustati koos levodopa/AADC-I-ga (aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitor) (benserasiid või karbidopa).

Tolkapooni toime levodopa farmakokineetikale on sarnane levodopa/benserasiidi ja levodopa/karbidopa kõigi ravimvormide puhul; see ei sõltu levodopa annusest, levodopa/AADC-I (benserasiidi või karbidopa) suhtest ning prolongeeritud toimega ravimvormide kasutamisest.

Kliinilised uuringud

Kliinilistest platseebokontrolliga topeltpimeuuringutest on ilmnud OFF-aja oluline umbes 20...30% vähenemine ja ON-aja sarnane pikenedamine, millega kaasneb sümptomite raskuse vähenemine Tasmar-ravi saavatel fluktuatsioonidega patsientidel. Uuriija üldhinnang ravi efektiivsusele näitas samuti olulist paranemist.

Ühes topeltpimeuuringus võrreldi Tasmar'it entakapooniga Parkinsoni tõvega patsientidel, kellel esines optimaalse levodopa-ravi ajal vähemalt 3-tunnine OFF-aeg päevas. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kellel ON-aeg pikenes 1 või enama tunni võrra (vt tabel 1).

Tabel 1 Topeltpimeuringu esmane ja teisene tulemusnäitaja

	Entakapoon N=75	Tolkapoon N=75	p väärtus	95% CI
Esmane tulemusnäitaja				
ON-aja \geq 1-tunnise pikenemisega patsientide arv (protsent)	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
Teisene tulemusnäitaja				
Mõõduka või märkimisväärse paranemisega patsientide arv (protsent)	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Paranenud esmase ja teisese tulemusnäitajaga patsientide arv (protsent)	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

5.2 Farmakokineetilised omadused

Terapeutilises vahemikus on tolkapooni farmakokineetika lineaarne ning ei sõltu levodopa/AADC-I (benserasiidi või karbidopa) samaaegsest manustamisest.

Imendumine: Tolkapoon imendub kiiresti, t_{max} on ligikaudu 2 tundi. Suukaudsel manustamisel on absoluutne biosaadavus umbes 65%. Tolkapooni manustamisel annuses 100 mg või 200 mg kolm korda ööpäevas ravimi kuhjumist ei teki. Nende annuste kasutamisel on C_{max} vastavalt umbes 3 ja 6 $\mu\text{g/ml}$. Toit aeglustab ja vähendab tolkapooni imendumist, kuid koos toiduga manustatud tolkapooni annuse suhteline biosaadavus on siiski 80...90%.

Jaotumine: Tolkapooni jaotusruumala (V_{ss}) on väike (9 l). Tolkapoon ei jaotu laialdaselt kudedesse, kuna on suurel määral seondunud plasmavalkudega (> 99,9%). *In vitro* katsed on näidanud, et tolkapoon seondub peamiselt seerumi albumiiniga.

Metabolism/eliminatsioon: Enne eritumist metaboliseerub tolkapoon peaaegu täielikult, vaid väga väike kogus (0,5% annusest) eritub muutumatul kujul uriiniga. Tolkapoon metaboliseerub põhiliselt konjugatsiooni teel inaktiivseks glükuroniidiks. Lisaks metüleerub ühend COMTi vahendusel 3-O-metüültolkapooniks ja metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 ja 2A6 vahendusel primaarseks alkoholiks (metüülrühma hüdroksüleerumine), mis seejärel oksüdeerub karboksüülhappeks. Oletatavaks amiiniks redutseerumine ning järgnev N-atsetüleerumine tekib vähesel määral. Pärast suukaudset manustamist eritub 60% ravimiga seotud materjalist uriiniga ja 40% roojaga.

Tolkapoon on madala ekstraktsioonisuhtega ravim (ekstraktsioonisuhe = 0,15), millel on mõõdukas süsteemne kliirens (umbes 7 l/t). Tolkapooni $t_{1/2}$ on ligikaudu 2 tundi.

Maksafunktsiooni häired: turustamisjärgselt täheldatud maksakahjustuse ohu tõttu on Tasmara vastunäidustatud maksahaiguse või maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral. Maksafunktsiooni häirega patsientidel teostatud uuringust on ilmnenu, et mõõdukas mittetsirrotiline maksahaigus ei mõjuta tolkapooni farmakokineetikat. Ent mõõduka tsirrotilise maksahaigusega patsientidel vähenes seondumata tolkapooni kliirens peaaegu 50%. Selle tulemusena võib kahekordselt suurened seondumata ravimi keskmine kontsentratsioon.

Neerufunktsiooni häired: neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole tolkapooni farmakokineetikat uuritud. Ent kliinilistes uuringutes on populatsiooni farmakokineetikat kasutades uuritud seost neerufunktsiooni ja tolkapooni farmakokineetika vahel. Enam kui 400 patsiendilt saadud andmed on kinnitanud, et neerufunktsioon ei mõjuta tolkapooni farmakokineetikat laias kreatiniini kliirensi väärtuste (30...130 ml/min) vahemikus. Seda võib seletada fakt, et uriiniga eritub vaid ebaoluline kogus tolkapoonist ning põhimetaboliit tolkapoonglükuroniid eritub nii uriini kui sapiga (roojaga).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogenees, mutagenees: 24-kuulises kartsinogeensusuuringus tekkisid neeru epiteliaalsed kasvaja (adenoomid või kartsinoomid) 3% ja 5% rottidest vastavalt keskmise ja suure annuse grupis. Väikese annuse grupis aga neerukahjustuse tunnuseid ei ilmnenud. Rottide kartsinogeensusuuringu suure annuse grupis täheldati emaka adenokartsinoomide esinemissageduse suurenemist. Hiirte ja koortega teostatud kartsinogeensusuuringutes sarnaseid neerukahjustuse leide ei täheldatud.

Mutagenees: mutageensustestides ei ole ilmnenud tolkapooni genotoksilist toimet.

Reproduktsioonitoksilisus: üksinda manustamisel ei olnud tolkapoon teratogeenne ega omanud toimet fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba)

Mikrokristalne tselluloos

Polüvidoon K30

Naatriumglükollaattärklis

Laktoosmonohüdraat

Talk

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Metüülhüdrosüpropüütselluloos

Talk

Kollane raudoksiid (E 172)

Etüütselluloos

Titaandioksiid (E 171)

Triatsetiin

Naatriumlaaurüülsulfaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tasmar on saadaval PVC/PE/PVDC blisterpakendites (30 või 60 kaetud tabletti pakendis) ja klaaspudelites (30, 60 või 100 kaetud tabletti pudelis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitlemisjuhend ja hävitamise juhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27. august 1997 / 31 august 2004

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV