

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tasmar 100 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg tolkapono.  
Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje “Pagalbinių medžiagų sąrašas”.

## **3. VAISTO FORMA**

Tasmar 100 mg yra blyškiai ar švelniai geltonos spalvos, šešiakampės, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje yra įspausta “TASMAR” ir “100”.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

Kadangi Tasmar turi būti vartojamas tik derinant su levodopa ir benserazidu arba levodopa ir karbidopa, taip pat taikoma šių levodopos preparatų skyrimo informacija.

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Tasmar skiriama kartu su levodopa ir benserazidu arba levodopa ir karbidopa pacientams, kurie serga gydymui levodopa pasiduodančia idiopatine Parkinsono liga ir turi motorinės funkcijos svyravimų, kai šie pacientai nereaguoja į kitus KOMT inhibitorius arba jų netoleruoja (žr. 5.1). Dėl galimai mirtino ūmaus kepenų pažeidimo Tasmar negalima laikyti pirmojo pasirinkimo preparatu, kuris papildo gydymą levodopa ir benserazidu arba levodopa ir karbidopa (žr. 4.4 ir 4.8). Jeigu per 3 savaites nuo gydymo pradžios esminės klinikinės naudos nematyti, Tasmar reikia nebeskirti.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Tasmar vartojimas yra ribojamas – jį skiria ir gydymą prižiūri įsisenėjusios Parkinsono ligos gydymo patirties turintys gydytojai.

#### *Dozavimas*

Rekomenduojama Tasmar dozė yra po 100 mg tris kartus per parą, visuomet tik papildant gydymą levodopa ir benserazidu arba levodopa ir karbidopa. Tik esant išskirtinėms aplinkybėms, kai laukiamas iklinikinės būklės pagerėjimas didesnis, negu padidėjęs kepenų reakcijų pavojus, dozė gali būti padidinta iki 200 mg tris kartus per parą (žr. 4.4 ir 4.8). Jeigu po 3 savaičių gydymo (nepaisant dozės) esminės klinikinės naudos pacientui nematyti, Tasmar turi būti nebeskiriama. Didesnės nei po 200 mg tris kartus per parą terapinės dozės negalima skirti, nes įrodymų, kad didesnės dozės veikia efektyviau, nėra.

Kepenų funkciją reikia ištirti prieš pradėdant gydyti Tasmar, paskui tirti pirmaisiais gydymo metais – kas 2 savaites, per kitus 6 mėnesius – kas 4 savaites ir vėliau – kas 8 savaites. Jeigu dozė yra padidinama iki 200 mg tris kartus per parą (3 k/p), kepenų fermentų aktyvumą reikia ištirti prieš didinant dozę ir vėliau vėl tirti aukščiau nurodyta seka ir dažniu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrių).

Gydymą Tasmar preparatu taip pat reikia nutraukti, jeigu ALT (alaninaminotransferazės) ir (arba) AST (aspartataminotransferazės) aktyvumas tampa didesnis negu viršutinė normos riba arba atsiranda simptomų ar požymių, rodančių prasidedantį kepenų funkcijos nepakankamumą (žr. 4.4).

#### **Levodopos dozės pakeitimas gydymo Tasmar metu**

Kadangi Tasmar slopina levodopos irimą organizme, pradėjus gydyti Tasmar preparatu dėl padidėjusių levodopos koncentracijų gali atsirasti nepageidaujamų efektų. Klinikinių tyrimų metu

daugumai pacientų, kai jų levodopos paros dozė buvo >600 mg arba pacientai prieš pradėdami juos gydyti turėjo apysunkių ar sunkių diskinezijų, levodopos paros dozę reikėjo sumažinti.

Siekiant individualaus paciento geriausios reakcijos, gali prireikti mažinti levodopos paros dozę. Klinikinių tyrimų metu tiems pacientams, kuriems levodopos dozę reikėjo mažinti, levodopos paros dozė vidutiniškai buvo sumažinta apie 30%. (Taip mažinti dozę reikėjo per 70% pacientų, kurių levodopos paros dozės buvo >600 mg per parą). Kai pradėdama skirti Tasmar, visus pacientus reikia informuoti apie simptomus, kurių atsiranda susikaupus pernelyg daug levodopos, ir ką daryti, jeigu taip atsitiktų.

**Levodopos dozės pakeitimai, kai Tasmar liaujamasi skirti:** Pateikiami patarimai remiasi farmakologiniais svarstymais ir klinikiniais tyrimais nebuvo įvertinti. Kai gydymas Tasmar preparatu dėl pernelyg daug susikaupusios levodopos sukiamų nepageidaujamų efektų nutraukiamas, levodopos dozės nereikėtų mažinti. Tačiau kai Tasmar nustojama skirti dėl kitų priežasčių negu pernelyg didelės levodopos koncentracijos, levodopos dozę gali prireikti padidinti, kad ji būtų tokia pat arba didesnė kaip prieš pradėdami gydyti Tasmar, ypač jei pradėdama vartoti Tasmar pacientui, levodopos koncentracija buvo ryškiai sumažėjusi. Visais atvejais pacientai turėtų būti nuolat stebimi, išmokyti pažinti simptomus, atsirandančius dėl pernelyg sumažėjusio levodopos poveikio ir žinoti, ką daryti, jeigu taip atsitiktų. Keisti levodopos dozę dažniausiai prireikia per 1-2 dienas, kai nustojama vartoti Tasmar.

*Pacientai, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi* (žr. 5.2): pacientams, kurių inkstų funkcija šiek tiek arba apystipriai susilpnėjusi (kreatinino klirensas 30 ml/min. arba didesnis), Tasmar dozės keisti nerekomenduojama.

*Pacientai, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi* (žr. 4.3): pacientams, kurie serga kepenų liga arba yra padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, Tasmar skirti negalima.

*Pagyvenę pacientai:* pagyvenusiems pacientams Tasmar dozės keisti nerekomenduojama.

*Vaikai:* apie Tasmar vartojimą vaikams duomenų nėra, todėl Tasmar vaikams neskirtinas. Tolkapono vartojimo vaikams galimybė nenustatyta.

#### *Vartojimo metodas*

Tasmar skiriama gerti tris kartus per parą. Pirmąją Tasmar dienos dozę reikia išgerti kartu su pirmąja levodopos preparato dienos doze, o kitas dozes – maždaug po 6 ir 12 valandų.

Tasmar galima vartoti valgymo metu arba nevalgius (žr. 5.2).

Tasmar tabletės yra padengtos plėvele ir jas reikia nuryti nekramtytas, nes tolkaponas yra kartaus skonio.

Tasmar galima derinti su visais levodopos ir benserazido, taip pat levodopos ir karbidopos preparatais (žr. 4.5).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Tasmar yra kontraindikuojamas pacientams, kuriems yra:

- kepenų ligos požymių ar padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas,
- sunki diskinezija,
- anksčiau buvęs neurolepsinio piktybinio sindromo simptomų kompleksas (NPS) ir (arba) netrauminė rbdmiolizė ar hipertermija,
- padidėjęs jautrumas tolkaponui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai,
- feochromocitoma.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Gydyti Tasmar gali pradėti tik įsisenėjęsios Parkinsono ligos gydymo patirties turintys gydytojai, kad būtų užtikrintas tinkamas pavojaus ir naudos vertinimas. Tasmar neturi būti skiriamas tol, kol su pacientu nėra apsvaistyta visa informacija apie vartojimo pavojus.

Jeigu per 3 savaites nuo gydymo pradžios, neatsižvelgiant į dozę, esminės klinikinės naudos nematyti, Tasmar reikia nebeskirti.

#### **Kepenų pažeidimas:**

Dėl retai pasitaikančio, bet galinčio baigtis mirtimi ūminio kepenų pažeidimo Tasmar skirtina tik tiems pacientams, kurie serga gydymui levodopa pasiduodančia idiopatine Parkinsono liga ir turi motorinės funkcijos svyravimų, kai kiti KOMT inhibitoriai nepadeda arba yra netoleruojami. Periodiškai kontroliuojant kepenų fermentų aktyvumą, negalima patikimai numatyti žaibiško hepatito atsiradimo. Tačiau paprastai manoma, kad anksti išsiaiškinus vaisto sukeltą kepenų pažeidimą ir skubiai nustojus vartoti įtariamąjį vaistą, padidėja kepenų funkcijos atsitaikymo galimybė. Kepenys dažniausiai pažeidžiamos po 1-6 mėnesių nuo gydymo Tasmar pradžios. Be to, retais atvejais pranešama apie vėlyvą hepatitą, prasidedantį praėjus apie 18 mėnesių nuo gydymo pradžios. Reikėtų taip pat įsidėmėti, kad pacientėms moterims galima didesnė kepenų pažeidimo rizika (žr. 4.8).

Prieš pradėdant gydyti: jeigu kepenų funkcijos rodmenys nenormalūs arba yra pažeistos kepenų funkcijos požymių, Tasmar neskiriama. Jeigu Tasmar būtina skirti, pacientą privalu informuoti apie požymius ir simptomus, kurie gali rodyti kepenų pažeidimą, taip pat įspėti, kad jis nedelsdamas kreiptųsi į gydytoją.

Gydymo metu: pirmaisiais gydymo metais kepenų funkciją būtina tikrinti kas 2 savaites, per kitus 6 mėnesius – kas 4 savaites ir vėliau – kas 8 savaites. Jeigu dozė yra padidinta iki 200 mg 3 k/p, kepenų fermentų aktyvumą reikia nustatyti prieš didinant dozę ir vėliau ją vėl tikrinti tokia seka ir dažniu, kaip aprašyta aukščiau. Gydyti reikia nedelsiant liautis, jeigu ALT ir (arba) AST aktyvumas padidėja virš viršutinės normos ribos arba, jeigu atsiranda simptomų ar požymių, rodančių prasidedantį kepenų funkcijos nepakankamumą (nepalaujamas pykinimas, nuovargis, letargija, anoreksija, gelta, tamsus šlapimas, niežėjimas ir skausmingas pilvo dešinysis viršutinis ketvirtis).

Jeigu gydyti liaujamasi: tiems pacientams, kuriems vartojant Tasmar pasireiškė ūminis kepenų pažeidimas, ir dėl to jiems vaisto skirti liautasi, jeigu Tasmar vėl skiriama, gresia padidėjęs kepenų pažeidimo pavojus. Todėl paprastai tokiems pacientams kartotinio gydymo nereikėtų taikyti.

#### **Neurolepsinis piktybinis sindromas (NPS):**

Parkinsono liga sergantiems pacientams NPS turi tendenciją atsirasti, kai liaujamasi skirti arba išvis nebeskiriama dopaminerginę mediaciją stiprinančių vaistų. Dėl to, jeigu sumažinus Tasmar dozę arba išvis jo nebeskariant atsiranda NPS simptomų, gydytojai turi apsvaistyti – ar nereikėtų pacientui padidinti levodopos dozės (žr. 4.2).

Su Tasmar vartojimu buvo susiję pavieniai atvejai, atitinkantys NPS. Simptomai paprastai atsiranda gydymo Tasmar metu arba tuoj pat, kai Tasmar nustojama vartoti.

NPS būdingi motoriniai simptomai (rigidiškumas, mioklonusas, drebulys), psichinės būsenos pokyčiai (ažitacija, sumišimas, stuporas ir koma), padidėjusi temperatūra, sutrikusi vegetacinės nervų sistemos veikla (labilus kraujospūdis, tachikardija) ir padidėjęs serumo kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas, kuris gali būti miolizės pasekmė.

**NPS diagnozę reikia apsvaistyti net tuomet, jeigu yra ne visi aukščiau nurodyti rodmenys. Nustačius tokią diagnozę, Tasmar vartojimą reikia tuoj pat nutraukti ir pacientą atidžiai stebėti.**

**Prieš pradedant gydyti: siekiant sumažinti NPS pavojų, Tasmar neturėtų būti skiriama tiems pacientams, kuriems yra sunki diskinezija ar anksčiau buvo NPS, įskaitant rabdomiolizę ar hipertermiją (žr. 4.3). Pacientams, gaunantiems daugiopą gydymą vaistais, veikiančiais skirtingus impulsų sklaidimo CNS takus (pvz., antidepresantų, neuroleptikų, anticholinerginių vaistų), gresia didesnis NPS atsiradimo pavojus.**

*Diskinezija, pykinimas ir kitos su levodopa susijusios reakcijos.* Pacientams gali sustiprėti su levodopa susijusios nepageidaujamos reakcijos. Šias nepageidaujamas reakcijas dažnai galima sušvelninti mažinant levodopos dozę (žr. 4.2).

*Viduriavimas.* Klinikinių bandymų metu vartojančių Tasmar po 100 mg 3 k/p ir 200 mg 3 k/p, atitinkamai viduriavo 16 % ir 18 % pacientų, palyginti su 8 % viduriavusių placebo vartojančių pacientų. Su Tasmar susijęs viduriavimas paprastai prasidedavo praėjus 2-4 mėnesiams nuo gydymo pradžios. Dėl viduriavimo 5 % ir 6% atitinkamai po 100 mg 3 k/p ir 200 mg 3 k/p Tasmar vartojančių pacientų, palyginti su 1 % placebo vartojančių pacientų, gydymą reikėjo nutraukti.

*Sąveika su benserazidu.* Kol bus sukaupta daugiau patirties, dėl sąveikos tarp didelių benserazido dozių ir tolkapono (didinančio benserazido koncentracijas), skiriantysis vaistą turi atidžiai stebėti su doze susijusius nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.5).

*MAO-A inhibitoriai.* Tasmar negalima skirti kartu su neselektyviais monoaminooksidazės (MAO) inhibitoriais (pvz., fenelzinu ir tranilciprominu). MAO-A ir MAO-B inhibitorių derinys yra tolygus neselektyviam MAO inaktyvinimui, dėl to šio derinio negalima skirti kartu su Tasmar ir levodopos preparatais (žr. 4.5). Kai selektyvūs MAO-B inhibitoriai vartojami drauge su Tasmar, jų negalima skirti didesnėmis negu rekomenduojama dozėmis (pvz., selegilino po 10 mg per dieną).

*Varfarinas:* kadangi klinikinės informacijos apie varfarino ir tolkapono derinio poveikį yra mažai, vartojant šiuos vaistus kartu reikia nuolat tirti kraujo krešėjimo parametrus.

*Laktozės netoleravimas.* Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg laktozės; šis kiekis tikriausiai nepakankamas, kad sukeltų laktozės netoleravimo simptomų. Pacientams, kuriems būdingi reti paveldimi metabolizmo sutrikimai - netoleravimas, Lapp laktazės stoka ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaisto skirti negalima.

*Specialios pacientų grupės.* Pacientai, kurių inkstų funkcija ryškiai susilpnėjusi (kreatinino klirensas < 30ml/min.), reikėtų gydyti atsargiai. Apie šių pacientų grupių tolkapono toleravimą informacijos neturima (žr. 5.2).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Žinoma, kad Tasmar, kaip KOMT inhibitorius, didina kartu vartojamos levodopos biologinį prieinamumą. Dėl to padidėjęs dopaminerginis poveikis gali sukelti dopaminerginių nepageidaujamų poveikių, kurie pastebimi gydant KOMT inhibitoriais. Dažniausi iš jų yra sustiprėjusi diskinezija, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, alpulytis, ortostatiniai negalavimai, vidurių užkietėjimas, miego sutrikimai, liguistas mieguistumas, haliucinacijos.

Su levodopa buvo susijęs liguistas mieguistumas ir staigiai prasidedančio miego epizodai. Apie kai kuriais atvejais be suprantamų ar išpėjančių ženklų staigiai prasidedantį miegą kasdienės veiklos metu pranešama labai retai. Pacientus reikia apie tai informuoti ir patarti, kad vartodami levodopą jie vairuotų ir valdytų mechanizmus atsargiai. Pacientai, kuriems buvo atsiradęs liguistas mieguistumas ir (arba) staigiai prasidedančio miego epizodas privalo nevairuoti ir navaldyti mechanizmų. Be to, galima apsvaistyti, ar nereikėtų sumažinti levodopos dozės arba jos išvis nebeskirti.

*Jungimasis su baltymais.* Nors tolkaponas labai jungiasi su baltymais, in vitro tyrimai parodė, kad, esant tolkapono terapinėms koncentracijoms, jis varfarino, tolbutamido, digitoksino ir fenitoino iš jų jungimosi vietų neišstumia.

*Katecholaminai ir kiti vaistai, kurie metabolizuojami dalyvaujant katechol-O metiltransferazei (KOMT).* Tolkaponas gali paveikti KOMT metabolizuojamų vaistų farmakokinetiką. Jokio poveikio KOMT substrato karbidopos farmakokinetikai nepastebėta. Nustatyta sąveika su benserazidu, dėl kurios gali didėti benserazido ir jo aktyvaus metabolito koncentracijos. Poveikio stiprumas buvo priklausomas nuo benserazido dozių. Išgėrus tolkapono kartu su benserazido 25 mg ir levodopos preparatu, benserazido koncentracijos plazmoje dar išliko tų reikšmių diapazone, kuris nustatytas, kai buvo vartojama vien levodopos ir benserazido. Kita vertus, pavartojus tolkapono kartu su benserazido 50 mg ir levodopos preparatu, benserazido koncentracijos plazmoje gali būti didesnės negu paprastai būna, kai vartojama vien levodopos ir benserazido. Tolkapono poveikis kitų KOMT metabolizuojamų vaistų pvz.,

$\alpha$ -metildopos, dobutamino, apomorfino, adrenalino ir izoprenalino farmakokinetikai nebuvo vertintas. Skiriantysis vaisto turėtų atidžiai stebėti, ar, vartojant kartu Tasmar, nėra nepageidaujamų efektų, atsirandančių dėl spėjamo šių vaistų koncentracijų padidėjimo.

*Tolkapono poveikis kitų vaistų metabolizmui.* Dėl tolkapono giminingumo citochromui CYP2C9 in vitro, gali būti jo sąveika su vaistais, kurių klirensas priklauso nuo to paties medžiagų apykaitos kelio, pvz., su tolbutamidu ir varfarinu. Sąveikos tyrimo metu tolkaponas tolbutamido farmakokinetikos nekeitė. Dėl to kliniškai svarbios sąveikos, dalyvaujant citochromui CYP2C9, neturėtų būti.

Kadangi klinikinė informacija apie varfarino ir tolkapono derinio poveikį ribota, vartojant šių vaistų kartu, reikėtų nuolat kontroliuoti kraujo krešėjimo rodmenis.

Tolkaponas nekeičia dezipramino farmakokinetikos, nors abiejų vaistų pagrindinis metabolizmo kelias yra gliukuronidų susidarymas.

*Vaistai, kurie didina katecholaminų kiekį.* Kadangi tolkaponas įsiterpia į katecholaminų metabolizmą, teoriškai galimos sąveikos su kitais vaistais, kurie veikia katecholaminų koncentracijas.

Tolkaponas neturi įtakos efedrino, netiesioginio simpatomimetiko, poveikiui, kraujotakos rodikliams arba katecholaminų koncentracijoms plazmoje tiek ramybės, tiek fizinio krūvio metu. Kadangi tolkaponas nekeičia efedrino toleravimo, šiuos vaistus kartu vartoti galima.

Kai Tasmar buvo skiriama kartu su levodopa, karbidopa ir dezipraminu, ryškaus kraujospūdžio, pulso dažnio ir dezipramino koncentracijų pokyčio nebuvo. Apskritai, nepageidaujamų reiškinų dažnis padidėjo nedaug. Žinant kiekvieno iš šių trijų vaistų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas, šie nepageidaujami reiškiniai yra nuspėjami. Dėl to stiprių noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių pvz., dezipramino, maprotilino ar venlafaksino, reikėtų atsargiai skirti tiems Parkinsono liga sergantiems pacientams, kurie gydomi Tasmar ir levodopos preparatais.

Pranešama, kad klinikinių tyrimų metu pacientams, gaunantiems Tasmar ir levodopos preparatų, neatsižvelgiant į tai, ar jie dar kartu vartojo selegilino (MAO-B inhibitoriaus), ar nevartojo, nepageidaujamų reiškinų pobūdis buvo panašus.

#### **4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

*Nėštumas.* Davus tolkapono žiurkėms ir triušiams, nustatytas toksinis poveikis gemalui ir vaisiui (žr. 5.3).

Atitinkamų duomenų apie tolkapono vartojimą nėščioms moterims nėra. Dėl to, nėštumo laikotarpiu Tasmar galima skirti tik tuomet, jeigu numatoma nauda didesnė negu galimas pavojus vaisiui.

**Žindymas.** Tiriant tolkapono poveikį gyvūnams, jo į patelės pieną pateko.

Ar tolkaponas nekenksmingas kūdikiams, nežinoma; dėl to Tasmara vartojimo laikotarpiu moterys kūdikio neturi žindyti.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Tasmara poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

Klinikinių tyrimų duomenimis, įrodymų, kad Tasmara trikdytų paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, nėra. Tačiau pacientams reikėtų patarti atsižvelgti į tai, kad jų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus gali pablogėti dėl Parkinsono ligos simptomų.

Žinoma, kad Tasmara, kaip KOMT inhibitorius, didina kartu vartojamos levodopos biologinį prieinamumą. Dėl to padidėjęs dopaminerginis poveikis gali sukelti dopaminerginių nepageidaujamų poveikių, pastebimų gydant KOMT inhibitoriais. Levodopa gydomus pacientus, kuriems atsirado liguistas mieguistumas ir (arba) staigiai prasidedančio miego epizodų, privalu informuoti, kad jie nevairuotų ir nesiimtų veiklos, kurios metu pablogėjęs budrumas gali sukelti jiems patiems ar kitiems sunkaus sužeidimo ar mirties pavojų (pvz., valdant mechanizmus) tol, kol tokie pasikartojantys epizodai ir mieguistumas išnyks (žr. 4.4).

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Dažniausiai pastebėti susiję su Tasmara vartojimu nepageidaujami reiškiniai, kurių pasitaikė dažniau negu vartojantiems placebo pacientams, nurodyti lentelėje toliau. Tačiau, kad žinoma, kad Tasmara, kaip KOMT inhibitorius, padidina kartu vartojamos levodopos biologinį prieinamumą. Dėl to sustiprėjęs dopaminerginis stimuliavimas gali sukelti dopaminerginių nepageidaujamų poveikių, kurie pastebimi gydant KOMT inhibitoriais. Dažniausi iš jų yra sustiprėjusi diskinezija, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, alpulyš, ortostatiniai negalavimai, vidurių užkietėjimas, sutrikęs miegas, liguistas mieguistumas, haliucinacijos.

Klinikinių tyrimų metu vienintelis nepageidaujamas reiškinys, dėl kurio paprastai buvo nutraukiamas Tasmara vartojimas, buvo viduriavimas (žr. 4.4).

Daugiau kaip tris kartus didesnis nei viršutinė normos riba (VNR) alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas pasitaikė 1 % pacientų, vartojusių Tasmara po 100 mg tris kartus per parą, ir 3% pacientų, vartojusių po 200 mg tris kartus per parą. Padidėjimų maždaug du kartus dažniau pasitaikė moterims. Paprastai fermentų aktyvumas padidėdavo per 6-12 savaičių nuo gydymo pradžios ir nebuvo susijęs su kokiais nors klinikiniais požymiais ar simptomais. Beveik pusei pacientų transaminazių aktyvumas dar juos tebegydant Tasmara preparatu savaime vėl pasidarydavo toks, koks buvo iš pradžių. Likusiai daliai pacientų transaminazių aktyvumas pasidarė toks, koks buvo iki gydymo, kai gydyti buvo liautasi.

Jau prekiaujant vaistu buvo pranešimų apie retus sunkaus kepenų ląstelių pažeidimo atvejus, kurie baigiasi mirtimi (žr. 4.4).

Yra pranešimų, kad sumažinus Tasmara dozę arba nustojus jo vartoti, taip pat pradėjus vartoti Tasmara ir kartu labai sumažinus kitų drauge vartojamų dopaminerginių vaistų, pavieniams pacientams atsirado simptomų, leidžiančių įtarti neurolepsinio piktybinio sindromo simptomų kompleksą (žr. 4.4). Be to, keletui pacientų kaip antrinis procesas po NPS ar sunkios diskinezijos nustatyta rbdmiolizė.

*Šlapimo spalvos pakitimas.* Tolkaponas ir jo metabolitai yra geltonos spalvos, todėl paciento šlapimas gali dar labiau pagelsti; tai nekenksminga.

Lyginamųjų, placebo kontroliuojamų, randomizuotų tyrimų metu gauta Parkinsono liga sergančių pacientų gydymo Tasmara patirtis nurodyta žemiau pateiktoje lentelėje, kurioje išvardyti galimai su Tasmara susiję nepageidaujamų reakcijos.

Suvestinė, kurioje pateikti III fazės placebo kontroliuojamų tyrimų metu galimai su Tasmal susijusių nepageidaujamų reakcijų paprastas santykinis dažnis

Organų sistemų klasė	Dažnis*	Nepageidaujami reiškiniai	Placebas N = 298 (%)	100 mg Tolcapone 3 kartus per parą N = 296 (%)	200 mg Tolcapone 3 kartus per parą N = 298 (%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimas	17,8	30,4	34,9
		Anoreksija	12,8	18,9	22,8
		Viduriavimas	7,7	15,5	18,1
	Dažni	Vėmimas	3,7	8,4	9,7
		Vidurių užkietėjimas	5	6,4	8,4
		Kserostomija	2,3	4,7	6,4
		Pilvo skausmas	2,7	4,7	5,7
		Dispepsija	1,7	4,1	3
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Krūtinės skausmas	1,3	3,4	1
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	3,4	4,7	7,4
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Diskinezija	19,8	41,9	51,3
		Distonija	17,1	18,6	22,1
		Galvos skausmas	7,4	9,8	11,4
	Dažni	Galvos svaigimas	9,7	13,2	6,4
		Hipokinezija	0,7	0,7	2,7
Psichikos sutrikimai	Labai dažni	Miego sutrikimas	18,1	23,6	24,8
		Besaikiai sapnai	17,1	21,3	16,4
		Somnolencija	13,4	17,9	14,4
		Konfūzija	8,7	10,5	10,4
		Haliucinacijos	5,4	8,4	10,4
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Šlapimo spalvos pokytis	0,7	2,4	7,4
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai	Dažni	Gripas	1,7	3	4
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Prakaitavimo padidėjimas	2,3	4,4	7,4
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni	Ortostatiniai sutrikimai	13,8	16,6	16,8
		Sinkopė	2,7	4,1	5

\*labai dažni (> 1/10), dažni (> 1/100, < 1/10), nedažni (> 1/1 000, < 1/100), reti (1/10 000, < 1/1 000); labai reti (< 1/10 000)

#### 4.9 Perdozavimas

Pranešama apie pavienius netyčinio ar tyčinio tolkapono tablečių perdozavimo atvejus. Tačiau klinikinės šių atvejų aplinkybės buvo tokios skirtingos, kad jokių bendrų išvadų iš šių atvejų padaryti negalima.

Tiriant vaisto poveikį sveikiems senyviems savanoriams vieną savaitę, didžiausia žmonių vartota tolkapono dozė buvo po 800 mg tris kartus per parą, kartu skiriant levodopos ir be jos. Vartojant šią dozę, didžiausios tolkapono koncentracijos plazmoje vidutiniškai buvo 30 µg/ml (palyginti su 3 ir 6 µg/ml, kai atitinkamai vartota po 100 mg 3 k/p ir 200 mg 3 k/p tolkapono). Buvo nustatytas pykinimas, vėmimas ir galvos svaigimas, ypač kai kartu vartota levodopos.

*Perdozavimo gydymas.* Patartina pacientą paguldyti į ligoninę. Skirtinas bendras palaikomasis slaugymas. Atsižvelgiant į fizikines ir chemines junginio savybes, hemodializė vargu ar bus naudinga.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

Tolkaponas išlieka aktyvus jį geriant, yra selektyvus ir grįžtamo poveikio katechol-0-metiltransferazės (KOMT) inhibitorius. Vartojamas kartu su levodopa ir aromatinės aminorūgšties dekarboksilazės inhibitoriumi (AADI) jis padeda palaikyti pastovesnes levodopos koncentracijas plazmoje, nes slopina levodopos virtimą į 3-metoksi-4-hidroksi-L-fenilalaniną (3-OMD).

Su didele 3-OMD koncentracija plazmoje buvo siejama silpna Parkinsono liga sergančių pacientų reakcija į levodopą. Tolkaponas ryškiai sumažina 3-OMD susidarymą.

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiparkinsoninis vaistas, ATC kodas – N04B X01

#### *Klinikinė farmakologija*

Poveikio sveikiems savanoriams tyrimai parodė, kad išgertas tolkaponas grįžtamai slopina žmogaus eritrocitų KOMT aktyvumą. Šis slopinimas glaudžiai susijęs su tolkapono koncentracija plazmoje. Apskritai paėmus, nuo 200 mg tolkapono didžiausias eritrocitų KOMT aktyvumo slopinimas yra per 80%. Vartojant Tasmar po 200 mg tris kartus per parą, silpniausias eritrocitų KOMT slopinimas yra nuo 30% iki 45%, neatsirandant tolerancijos.

Nustojus vartoti tolkapono, pastebėtas laikinai padidėjęs, palyginti su prieš gydymą buvusiu lygmeniu, eritrocitų KOMT aktyvumas. Tačiau Parkinsono liga sergančių pacientų tyrimas patvirtino, kad, nustojus vartoti vaisto, ryškių levodopos farmakokinetikos pokyčių ar pacientų reakcijos į levodopą, palyginti su buvusia prieš gydymą, nebuvo.

Kai Tasmar vartojama kartu su levodopa, jis maždaug dukart padidina santykinę levodopos biologinį prieinamumą (pagal AUC, t.y. plotą po koncentracijos kitimo, atsižvelgiant į laiką, kreivę). Tai susiję su sumažėjusiu levodopos klirensu, dėl kurio ilgėja levodopos galutinis pusinės eliminacijos ( $t_{1/2}$ ) periodas. Paprastai, vidutinė didžiausia levodopos koncentracija ( $C_{max}$ ) plazmoje ir jos susidarymo laikas ( $t_{max}$ ) lieka nepakitę. Poveikis pasireiškia po pirmosios dozės. Sveikų savanorių ir parkinsonizmu sergančių pacientų tyrimai patvirtino, kad stipriausią poveikį sukelia 100 – 200 mg tolkapono. Kai tolkapono vartojama kartu su levodopa ir AADI (aromatinės aminorūgšties dekarboksilazės inhibitoriumi) (benserazidu arba karbidopa), ryškiai ir priklausomai nuo dozės sumažėja 3-OMD koncentracija plazmoje.

Tolkapono poveikis levodopos farmokinetikai yra panašus vartojant visus farmacinius levodopos ir benserazido, taip pat levodopos ir karbidopos preparatus; tai nepriklauso nuo levodopos dozės, levodopos ir AADI ((benserazido arba karbidopos) santykio ir pailginto atpalaidavimo vaistų formų vartojimo.

#### *Klinikiniai tyrimai*

Klinikiniai tyrimai parodė, kad ryškiai, maždaug nuo 20 % iki 30 %, sumažėjo “neveikimo” (OFF) ir panašiai padidėjo “veikimo” (ON) trukmė; dėl to susilpnėjo Tasmar vartojančių pacientų motorinės funkcijos svyravimų simptomai. Tyrėjų pasauliniai efektyvumo vertinimai taip pat rodė ryškų pagerėjimą.

2003 metais atliktas dvigubai aklas tyrimas palygino Tasmar ir entakapono poveikį Parkinsono liga sergantiems pacientams, kuriems, taikant tinkamiausią gydymą levodopa, per dieną buvo mažiausiai trys “neveikimo” (OFF) valandos. Pirminis rezultatas buvo tas, kad daliai pacientų viena ar daugiau valandų padidėjo “veikimo” (ON) trukmė (žr. 1 lentelę).

**1 lentelė. Pirminis ir antrinis rezultatas, bei po to atlikta dvigubai aklo bandymo analizė**

	Entakaponas N=75	Tolkaponas N=75	p reikšmė	95 % PR
<b>Pirminis rezultatas</b>				
Pacientų skaičius (dalis), kuriems ON laikas pailgėjo $\geq 1$ valandų	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Antrinis rezultatas</b>				
Pacientų skaičius (dalis), kuriems vidutiniškai arba ryškiai pagerėjo	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1
Pacientų skaičius (dalis), kuriems pagerėjo pirminis ir antrinis rezultatas	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Terapinių tolkapono dozių farmakokinetikos rodmenys yra tiesiniai ir nepriklauso nuo kartu vartojamos levodopos ir AAD-I (benserazido arba karbidopos).

*Absorbicija.* Tolkaponas greitai absorbuojamas, jo  $t_{max}$  yra maždaug 2 valandos. Išgerto vaisto absoliutus biologinis prieinamumas yra apie 65%. Skiriant tris kartus per parą po 100 arba 200 mg tolkapono, jis organizme nesikaupia. Vartojant šias dozes,  $C_{max}$  atitinkamai yra maždaug 3 ir 6  $\mu\text{g/ml}$ . Maistas lėtina ir sumažina tolkapono absorbciją, bet santykinis biologinis tolkapono dozės, vartojamos su maistu, prieinamumas vis dar yra nuo 80% iki 90%.

*Pasiskirstymas.* Tolkapono pasiskirstymo tūris ( $V_{ss}$ ) yra mažas (9 L). Vaistas plačiai po audinius nepasiskirsto, nes daug jo ( $> 99,9\%$ ) susijungia su plazmos baltymais. Eksperimentai *in vitro* parodė, kad tolkaponas daugiausia jungiasi prie serumo albuminų.

*Metabolizmas ir eliminacija.* Tolkaponas beveik visas metabolizuojamas prieš jį pašalinant, tik labai mažai jo (0,5% dozės) nepakitęs išskiriamas su šlapimu. Pagrindinis tolkapono metabolizmo kelias yra konjugacija – susidaro neaktyvūs gliukuronidai. Be to, šis junginys, dalyvaujant KOMT, metilinamas iki 0-metiltolkapono ir, dalyvaujant citochromams P450 3A4 ir P450 2A6, metabolizuojamas į pirminį alkoholį (hidroksilinama metilo grupė), kuris toliau oksiduojamas į karboksirūgštį. Redukcija į spėjamą aminą, taip pat tolesnis N-acetilinimas, vyksta menkai. Išgėrus vaisto, 60% su juo susijusių medžiagų pašalinama su šlapimu, 40% - su išmatomis.

Tolkaponas yra mažą ekstrakcijos santykį turintis vaistas (ekstrakcijos koeficientas=0,15), jo vidutinis sisteminis klirensas – apie 7 l/val. Tolkapono  $t_{1/2}$  yra maždaug 2 valandos.

*Susilpnėjusi kepenų funkcija.* Kadangi vartojant jau įdiegtą į praktiką Tasmara pastebėtas kepenų pažeidimo pavojus, jis yra kontraindikuojamas pacientams, kurie serga kepenų ligomis ar kurių kepenų fermentų aktyvumas yra padidėjęs. Pacientų, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi, tyrimas parodė, kad vidutinio sunkumo necirozinė kepenų liga neturėjo jokio poveikio tolkapono farmakokinetikai. Tačiau pacientams, kurie sirgo apysunkia cirozine kepenų liga, laisvo tolkapono klirensas buvo sumažėjęs beveik 50%. Dėl šio sumažėjimo vidutinė laisvo vaisto koncentracija gali padidėti du kartus.

*Susilpnėjusi inkstų funkcija.* Pacientų, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, tolkapono farmakokinetika netirta. Tačiau naudojantis gyventojų farmakokinetikos rodmenimis klinikinių tyrimų metu, buvo tyrinėtas inkstų funkcijos ir tolkapono farmakokinetikos sąryšis. Daugiau nei 400 pacientų tyrimų duomenys patvirtino, kad, esant plačiam kreatinino klirenso reikšmių diapazonui (30 – 130 ml/min.), inkstų funkcija tolkapono farmakokinetikos nepaveikė. Tai reiktų aiškinti tuo faktu, kad su šlapimu išsiskiria tik nedaug nepakitęs tolkapono, ir pagrindinis metabolitas, tolkapono gliukuronidas, yra pašalinamas ir su šlapimu, ir su tulžimi (išmatomis).

### **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Iprastinių iiklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio ir toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia.

*Kancerogenezė, mutagenezė.* Nustatyta, kad 24 mėnesių kancerogeninio poveikio tyrimo metu vidutinio dydžio ir didelę dozę gavusių žiurkių grupėse atitinkamai 3 % ir 5 % gyvūnų rasta inkstų epitelinių navikų (adenomų ar karcinomų). Tačiau jokio toksiškumo inkstams požymių nepastebėta tos grupės gyvūnams, kuriems skirta nedidelė dozė.

Daugiau gimdos adenokarcinomų aptikta toje grupėje žiurkių, kurioms karcinogeninio poveikio tyrimo metu skirta didelė dozė. Kancerogeninio poveikio tyrimų metu panašių pakitimų pelių ir šunų inkstuose nerasta.

*Mutagenezė:* atlikus visą seriją mutageninio poveikio tyrimų nustatyta, kad tolkaponas nėra genotoksiškas.

*Toksinis poveikis dauginimosi funkcijai.* Nustatyta, kad tolkaponas, kai jis vartojamas vienas, neveikia teratogeniškai, taip pat neturi tiesiogiai su juo susijusio poveikio vaisingumui.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

*Tabletės branduolio:*

kalcio hidrofosfatas (bevandenis),  
mikrokristalinė celiuliozė,  
povidonas K30,  
karboksimetilkrakmolo natrio druska,  
laktozės monohidratas,  
talkas,  
magnio stearatas.

*Tabletės dengiamosios plėvelės:*

metilhidroksipropilceliuliozė,  
talkas,  
geltonasis geležies oksidas (E172),  
etilceliuliozė,  
titano dioksidas (E171),  
triacetinas,  
natrio laurilsulfatas.

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Tasmar tiekiamas PVC/PE/PVDC lizdiniuose lakštuose (pakuočių dydžiai – 30 ir 60 plėvele dengtų tablečių) ir stiklo buteliuose (po 30, 60 ir 100 plėvele dengtų tablečių). Gali būti registruotos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija**

Specialių reikalavimų nėra.

#### **7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

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

Jungtinė Karalystė

#### **8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

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

#### **9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA**

1997 m. rugpjūčio 27 d. 2004 m. rugpjūčio 31 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**