

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tasmar 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg tolcapone.

Palīgvielas skatīt apakšpunktu 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tasmar 100 mg ir bālgana vai gaiši dzeltena, sešstūraina, bikonvekta apvalkotā tablete. Vienā pusē ir iespiesti uzraksti "TASMAR" un "100".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

Tā kā Tasmar jālieto tikai kombinācijā ar levodopu/ benserazīdu vai levodopu/karbidopu, levodopas zāļu aprakstā iekļautā informācija ir derīga arī tad, ja šis preparāts tiek lietots vienlaikus ar Tasmar.

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Tasmar ir indicēts lietošanai kombinācijā ar levodopu/benserazīdu vai levodopu/karbidopu pacientiem ar idiopātisko Parkinsona slimību un kustību traucējumiem, kam ir atbildes reakcija uz levodopas terapiju un kam nav atbildes reakcijas vai kas nepanes citu KOMT inhibitoru terapiju (skatīt apakšpunktu 5.1). Potenciāli letāla akūta aknu bojājuma riska dēļ Tasmar nedrīkst uzskatīt par pirmās rindas papildterapiju levodopas/benserazīda vai levodopas/karbidopas terapijai (skatīt apakšpunktu 4.4 un apakšpunktu 4.8). Ja terapijas pirmo triju nedēļu laikā nav novērota būtiska klīniska uzlabošanās, tad Tasmar lietošana jāpārtrauc.

4.2 Devas un lietošanas veids

Tasmar drīkst ordinēt un tā lietošanu kontrolēt tikai ārsts, kam ir pieredze progresējošas Parkinsona slimības ārstēšanā.

Devas

Tasmar ieteicamā deva ir 100 mg trīs reizes dienā vienmēr papildus levodopas/benserazīda vai levodopas/karbidopas terapijai. Tikai izņēmuma gadījumos, kad paredzamais klīniskās uzlabošanās pieaugums attaisno aknu reakciju palielināto risku, devu jāpalielina līdz 200 mg trīs reizes dienā (skatīt apakšpunktu 4.4 un apakšpunktu 4.8). Ja terapijas pirmo triju nedēļu laikā nav novērota būtiska klīniska uzlabošanās (neatkarīgi no lietotās devas), tad Tasmar lietošana jāpārtrauc. Nedrīkst pārsniegt maksimālo terapeitisko devu (200 mg trīs reizes dienā), jo nav pierādījumu par preparāta papildu efektivitāti, lietojot lielākas devas.

Aknu funkcijas jāpārbauda pirms Tasmar terapijas uzsākšanas un jākontrolē ik pa divām nedēļām pirmā terapijas gada laikā, kā arī nākamo 6 mēnešu laikā ik pa 4 nedēļām un pēc tam ik pa 8 nedēļām. Ja deva tiek palielināta līdz 200 mg trīs reizes dienā, tad pirms devas palielināšanas jāveic aknu enzīmu pārbaude un pēc tam aknu enzīmu kontrole jāturpina iepriekš minētajā secībā (skatīt apakšpunktu 4.4 un apakšpunktu 4.8).

Tasmar terapija jāpārtrauc arī tad, ja ALAT (alanīnaminotransferāzes) un/vai ASAT (aspartātamīnotransferāzes) līmenis pārsniedz augšējo normas robežu vai rodas simptomi vai pazīmes, kas liecina par aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Levodopas pielāgošana Tasmar terapijas laikā:

Tā kā Tasmar samazina levodopas noārdīšanos organismā, tad Tasmar terapijas sākumposmā levodopas koncentrācijas palielināšanās var izraisīt blakusparādības. Klīniskie pētījumi rāda, ka vairāk nekā 70% pacientu bija nepieciešams samazināt levodopas dienas devu, ja tā bija lielāka nekā 600 mg vai arī ja pacientiem pirms terapijas bija mērena vai smaga diskinēzija.

Levodopas dienas devu samazināja apmēram par vidēji 30% tiem pacientiem, kam tas bija nepieciešams. Sākot Tasmar terapiju, visus pacientus jāinformē par simptomiem, kas norāda uz pārāk lielu levodopas devu un, ko darīt šādā situācijā.

Levodopas pielāgošana, pārtraucot lietot Tasmar:

Turpmāk minētie ieteikumi balstās uz farmakoloģiskiem apsvērumiem un nav novērtēti klīniskos pētījumos. Tasmar terapijas pārtraukšanas gadījumā levodopas deva nav jāsamazina blakņu dēļ, kas saistītas ar pārāk lielu levodopas devu. Tomēr, pārtraucot Tasmar terapiju citu iemeslu dēļ, levodopas devu varētu palielināt līdz līmenim, kas ir vienāds vai lielāks kā levodopas deva pirms Tasmar terapijas sākuma, it īpaši, ja levodopas deva ir tikusi ievērojami samazināta Tasmar terapijas sākumposmā. Jebkurā gadījumā pacients ir jāinformē par simptomiem, kas norāda par pārāk mazu levodopas devu un, ko darīt šādā gadījumā. Ļoti iespējams, ka levodopas devas pielāgošana ir nepieciešama pirmajās 1-2 dienās pēc Tasmar terapijas pārtraukšanas.

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktu 5.2): pacientiem, kam ir viegla vai mērena nieru funkciju pavājināšanās (kreatinīna klīrens 30 ml/min vai lielāks), nav nepieciešams pielāgot Tasmar devu.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3): Tasmar ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību vai paaugstinātu aknu enzīmu līmeni.

Vecāka gadagājuma pacienti: netiek ieteikts pielāgot devu vecāka gadagājuma pacientiem.

Bērni: datu trūkuma dēļ Tasmar nedrīkst lietot bērniem. Nav identificēts tolkapona lietošanas potenciāls pediatrijā.

Lietošanas veids

Tasmar lieto iekšķīgi trīs reizes dienā. Tasmar pirmā reizes deva jālieto vienlaikus ar levodopas pirmo reizes devu, un nākamās devas jālieto aptuveni pēc 6 un 12 stundām.

Tasmar var lietot ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no tās (skatīt apakšpunktu 5.2).

Tasmar tabletes ir apvalkotas un tās ir jānorij veselas, jo tolkaponam ir rūgta garša.

Tasmar var lietot kombinācijā ar visām levodopas/benserazīda un levodopas/karbidopas zāļu formām (skatīt arī apakšpunktu 4.5).

4.3 Kontrindikācijas

Tasmar ir kontrindicēts pacientiem ar:

- aknu slimību vai paaugstinātu aknu enzīmu līmeni;
- smagu diskinēziju;
- neuroleptiskā ļaundabīgā sindroma simptomu kompleksu (NLS) un/vai netraumatisku rābdomiolīzi vai hipertermiju anamnēzē;
- paaugstinātu jutību pret tolkaponu vai jebkuru citu sastāvdaļu;
- feohromocitomu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tasmar terapiju drīkst sākt tikai ārsts, kam ir pieredze progresējošas Parkinsona slimības ārstēšanā, lai nodrošinātu pilnīgu riska un ieguvumu novērtēšanu. Tasmar nedrīkst ordinēt, kamēr pacients nav pilnīgi informēts un ar viņu nav apspriests iespējamais risks.

Tasmar terapija jāpārtrauc, ja terapijas pirmo triju nedēļu laikā nav novērota būtiska klīniska uzlabošanās neatkarīgi no devas.

Aknu bojājums:

Reta, taču potenciāli letāla akūta aknu bojājuma riska dēļ, Tasmar ir indicēts tikai pacientiem ar levodopas jutīgu idiopātisku Parkinsona slimību un motoriem kustību traucējumiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija vai kuri ir nejutīgi pret citiem KOMT inhibitoriem. Periodiskas aknu enzīmu pārbaudes nedos iespēju iepriekš paredzēt zibensveida hepatīta rašanās iespēju. Tomēr parasti tiek uzskatīts, ka medikamentu izraisīta aknu bojājuma agrīna atklāšana un aizdomīgā medikamenta lietošanas nekavējoša pārtraukšana palielina izveseļošanās varbūtību. Visbiežāk aknu bojājums rodas vienu līdz sešus mēnešus pēc Tasmar terapijas uzsākšanas. Turklāt retos gadījumos ziņots par vēlīnu hepatītu aptuveni 18 mēnešus pēc ārstēšanas. Jāatzīmē, ka sievietēm aknu bojājuma risks var būt lielāks (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pirms terapijas uzsākšanas: ja aknu funkciju pārbaudes rezultāti liecina par patoloģiskām pārmaiņām vai ir aknu funkciju traucējumu pazīmes, tad nedrīkst ordinēt Tasmar. Ja tomēr Tasmar tiek izrakstīts, tad pacientu jāinformē par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par aknu bojājumu, un par nepieciešamību nekavējoties sazināties ar ārstu.

Terapijas laikā: terapijas pirmā gada laikā ik pa 2 nedēļām jākontrolē aknu funkcijas, kā arī nākamo 6 mēnešu laikā ik pa 4 nedēļām un pēc tam ik pa 8 nedēļām. Ja deva tiek palielināta līdz 200 mg trīs reizes dienā, pirms devas palielināšanas jāveic aknu enzīmu pārbaude un pēc tam aknu enzīmu kontrole jāturpina iepriekš minētajā secībā. Nekavējoties jāpārtrauc terapija, ja ALAT un/vai ASAT līmenis pārsniedz augšējo normas robežu vai ja simptomi vai pazīmes liecina par aknu mazspējas rašanos (pastāvīga slikta dūša, nogurums, miegainība, anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze un jutīgums labā augšējā kvadrantā).

Ja terapija tiek pārtraukta: pacientiem, kam ir vērojams akūts aknu bojājums Tasmar lietošanas laikā un kas pārtrauc zāļu lietošanu, var būt palielināts aknu bojājuma risks, ja Tasmar terapija tiek atsākta. Tādēļ šādiem pacientiem parasti nav ieteicams atsākt Tasmar terapiju.

Neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms (NLS):

Parkinsona slimības gadījumā NLS pārsvarā rodas, pārtraucot dopamīnerģisku līdzekļu lietošanu. Tādēļ, ja simptomi parādās, pārtraucot Tasmar lietošanu, tad ārstam jāapsver levodopas devas palielināšanas iespējas (skatīt apakšpunktu 4.2).

Atsevišķos gadījumos Tasmar terapija ir tikusi saistīta ar NLS rašanos. Simptomi parasti ir radušies Tasmar terapijas laikā vai īsi pēc Tasmar lietošanas pārtraukšanas. NLS raksturo motoriski simptomi (rigiditāte, mioklonuss un trīce), psihiskā stāvokļa pārmaiņas (uzbudinājums, apjukums, stupors un koma), paaugstināta ķermeņa temperatūra, autonomā disfunkcija (mainīgs asinsspiediens, tahikardija) un paaugstināts kreatīnīna līmenis serumā, kas var būt miolīzes sekas. NLS diagnoze jāapsver pat tad, ja netiek konstatēti visi iepriekš minētie simptomi. Šādas diagnozes gadījumā Tasmar lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacients rūpīgi jānovēro.

Pirms terapijas uzsākšanas: lai mazinātu NLS risku, pacientiem, kam ir smaga diskinēzija vai anamnēzē ir NLS, tostarp rabdmiolīze vai hipertermija, Tasmar nedrīkst ordinēt (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kuri lieto vairākus medikamentus, kas iedarbojas uz dažādiem CNS traktiem (piemēram, antidepresanti, neiroleptiski līdzekļi, antiholīnerģiski līdzekļi), ir lielāks NLS rašanās risks.

Diskinēzija, slikta dūša un citas ar levodopas lietošanu saistītas blaknes: pacientiem var palielināties ar levodopas lietošanu saistītās blaknes. Samazinot levodopas devu (skatīt apakšpunktu 4.2), bieži vien mazinās arī blaknes.

Caureja: klīniskos pētījumos caureja radās 16% un 18% pacientu, kas lietoja attiecīgi 100 mg un 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, salīdzinot ar 8% pacientu, kas lietoja placebo. Caureja, kas bija saistīta ar Tasmar lietošanu, parasti sākās 2-4 mēnešus pēc terapijas sākuma. Caurejas dēļ 5% un 6% pacientu, kas lietoja attiecīgi 100 mg un 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, pārtrauca terapiju, salīdzinot ar 1% pacientu, kas lietoja placebo.

Benserazīda mijiedarbība: benserazīda lielu devu un tolkapona mijiedarbības dēļ, kas izraisīja benserazīda līmeņa paaugstināšanos, ārstam jāpievērš uzmanība blaknēm, kuru rašanās ir saistīta ar devas lielumu, kamēr nav gūta lielāka pieredze (skatīt apakšpunktu 4.5).

MAO inhibitori: Tasmar nedrīkst lietot vienlaikus ar neselektīvajiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem (piemēram, fenelzīnu un tranilcipromīnu). MAO-A un MAO-B inhibitoru kombinācija ir ekvivalenta neselektīvai MAO inhibīcijai, tādēļ šos abus medikamentus nedrīkst lietot vienlaikus ar Tasmar un levodopas preparātiem (skatīt arī apakšpunktu 4.5). Nedrīkst pārsniegt selektīvo MAO-B inhibitoru ieteicamo devu (piemēram, 10 mg selegilīna dienā), ja tie tiek lietoti vienlaikus ar Tasmar.

Varfarīns: tā kā klīniskā informācija par varfarīna un tolkapona kombināciju ir ierobežota, tad šo medikamentu vienlaikus lietošanas gadījumā nepieciešams kontrolēt koagulācijas rādītājus.

Laktozes nepanesība: katra tablete satur 7,5 mg laktozes. Šāds daudzums, iespējams, nav pietiekams, lai izraisītu laktozes nepanesības simptomus.

Pacienti, kam ir reta iedzimta galaktozes nepanesība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbija, nedrīkst lietot šo medikamentu.

Īpašas pacientu grupas: pacientus ar smagiem nieru funkciju traucējumiem (kreatinīna klīrens ≤ 30 ml/min.) jāārstē piesardzīgi. Nav informācijas par tolkapona panesību šādos gadījumos (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tasmar, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Dopamīnerģiskās stimulācijas konsekvanta palielināšanās var izraisīt dopamīnerģiskas blaknes, kas novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Visbiežākās no tām ir diskinezijas pastiprināšanās, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, ģībonis, ortostatiski traucējumi, aizcietējums, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas.

Levodopas lietošana ir saistīta ar miegainību un pēkšņa miega epizodēm. Ļoti reti ir ziņots par pēkšņa miega rašanos ikdienas aktivitāšu laikā, dažos gadījumos neapzinātu vai bez brīdinošiem simptomiem. Pacientus jāinformē par to un jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus levodopas terapijas laikā. Pacientiem, kam bijusi miegainība un/vai pēkšņa miega rašanās, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas. Turklāt jāapsver levodopas devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Saistīšanās ar proteīniem: lai gan tolkapons lielā mērā saistās ar proteīniem, *in vitro* pētījumi pierāda, ka tolkapons terapeitiskajā koncentrācijā neaizstāj varfarīnu, tolbutamīdu, digitoksīnu un fenitoīnu to saistīšanās vietās.

Kateholi un citas zāles, ko metabolizē katehol-O-metiltransferāze (KOMT): tolkapons var ietekmēt zāļu, ko metabolizē KOMT, farmakokinētiku. Netika novērota ietekme uz KOMT substrāta karbidopas farmakokinētiku. Tika novērota mijiedarbība ar benserazīdu, kas var paaugstināt benserazīda un tā aktīvo metabolītu līmeni. Šīs ietekmes apmērs bija atkarīgs no benserazīda devas. Pēc tolkapona un 25 mg benserazīda/levodopas vienlaikus lietošanas benserazīda līmenis plazmā iekļāvās tādās pat robežās, kā lietojot levodopu/benserazīdu vienu pašu. Taču pēc tolkapona un 50 mg

benserazīda/levodopas lietošanas benserazīda koncentrācija plazmā var paaugstināties, salīdzinot ar līmeni, kāds parasti novērots, lietojot levodopu/benserazīdu vienu pašu. Tolkapona iedarbība uz citu zāļu, ko metabolizē KOMT, piemēram, α -metildopas, dobutamīna, apomorfīna, adrenalīna un izoprenalīna, farmakokinētiku nav novērtēta. Ārstam jāvēro blaknes, kuras izraisa šo zāļu šķietami paaugstinātais līmenis plazmā, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar Tasmār.

Tolkapona ietekme uz citu zāļu metabolismu: tā kā *in vitro* tolkapons saistās ar citohromu CYP2C9, tas var kavēt to zāļu iedarbību, kuru klīrensu nosaka šis metabolisma veids, piemēram, tolbutamīda un varfarīna. Mijiedarbības pētījumā tolkapons nemainīja tolbutamīda farmakokinētiku. Tādēļ klīniski būtiska mijiedarbība, kurā būtu iesaistīts citohroms CYP2C9, nav ticama.

Tā kā ir maz klīniskās informācijas par varfarīna un tolkapona kombinēšanu, tad šo zāļu vienlaikus lietošanas gadījumā jākontrolē koagulācijas rādītāji.

Tolkapons nemainīja dezipramīna farmakokinētiku, lai gan abi preparāti iesaistās glikuronizācijā, kas ir to galvenais metabolisma ceļš.

Zāles, kas paaugstina kateholamīnu līmeni: tā kā tolkapons kavē kateholamīnu metabolismu, tad teorētiski ir iespējama mijiedarbība ar citām zālēm, kas ietekmē kateholamīnu līmeni.

Tolkapons neietekmē efedrīna, netiešā simpatomimētiskā līdzekļa, ietekmi uz hemodinamikas rādītājiem vai kateholamīnu līmeni plazmā gan miera stāvoklī, gan fiziskas slodzes laikā. Tā kā tolkapons nemainīja efedrīna panesību, tad šīs zāles var lietot vienlaikus.

Lietojot Tasmār vienlaikus ar levodopu/karbidopu un dezipramīnu, netika novērotas būtiskas asinsspiediena, pulsa un dezipramīna koncentrācijas plazmā pārmaiņas. Kopumā blakņu biežums nedaudz palielinājās. Šīs blaknes bija prognozējamas, balstoties uz jau zināmajām blaknēm, ko var izraisīt katra no šīm trim zālēm. Tādēļ jāievēro piesardzība, ja Parkinsona slimības gadījumā Tasmār un levodopas terapijas laikā lieto spēcīgus noradrenalīna uzņemšanas inhibitorus kā dezipramīnu, maprotilīnu vai venlafaksīnu.

Klīniskie pētījumi rāda, ka, lietojot Tasmār/levodopas preparātus, ir novērots līdzīgs blakņu profils neatkarīgi no tā, vai tos lieto vai nelieto vienlaikus ar selegilīnu (MAO-B inhibitoru).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: žurkām un trušiem pēc tolkapona lietošanas tika novērota embriofetāla toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Nav pietiekamu datu par tolkapona lietošanu grūtniecēm. Tādēļ grūtniecības laikā Tasmār drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Zīdīšana: pētījumos ar dzīvniekiem tolkapons nokļuva mātes pienā.

Tolkapona lietošanas drošība zīdaiņiem nav zināma, tādēļ Tasmār terapijas laikā zīdīšana jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Tasmār ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Klīniski pētījumi neliecina, ka Tasmār nelabvēlīgi ietekmē pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientus jābrīdina, ka spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus varētu mazināt Parkinsona slimības simptomi.

Tasmār, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Dopamīnerģiskās stimulācijas konsekvanta palielināšanās var izraisīt dopamīnerģiskas blaknes, kas

novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Pacienti, kas tiek ārstēti ar levodopu un kam ir miegainība un/vai pēkšņa miega epizodes, jāzina, ka viņiem jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai iesaistīšanās aktivitātēs, kur pavājināta modrība var radīt nopietna ievainojuma vai nāves risku viņiem pašiem vai citiem (piemēram, apkalpojot mehānismus), kamēr šādas atkārtotas epizodes vai miegainība nav izzudušas (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās blakusparādības, kas saistītas ar Tasmar lietošanu un rodas biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem, ir minētas turpmākajā tabulā. Tomēr ir zināms, ka Tasmar, būdams KOMT inhibitors, palielina vienlaikus lietotas levodopas bioloģisko pieejamību. Sekojoša dopamīnerģiskās stimulācijas pastiprināšanās var izraisīt dopamīnerģiskas blakusparādības, kas novērotas pēc KOMT inhibitoru terapijas. Visbiežākās no tām ir diskinēzijas pastiprināšanās, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, ģībonis, ortostatiski traucējumi, aizcietējums, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas.

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka caureja bija vienīgā blakne, kas lika pārtraukt Tasmar terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis, kas vairāk nekā trīs reizes pārsniedza augšējo normas robežu (ANR), tika konstatēts 1% pacientu, kas lietoja 100 mg Tasmar trīs reizes dienā, kā arī 3% pacientu, kas lietoja 200 mg trīs reizes dienā. Sievietēm šīs paaugstināšanās iespējamība bija divreiz lielāka. Parasti paaugstināšanās radās 6-12 nedēļu laikā pēc terapijas sākuma, un netika novērotas nekādas klīniskas pazīmes vai simptomi. Apmēram pusē gadījumu transamināzes līmenis spontāni pazeminājās līdz sākotnējiem rādītājiem, lai gan pacienti turpināja Tasmar terapiju. Ja terapija tika pārtraukta, transamināzes līmenis pazeminājās, sasniedzot līmeni pirms terapijas.

Pēc preparāta reģistrācijas tika ziņots par retiemi aknu šūnu smaga, letāla bojājuma gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Atsevišķos gadījumos ziņots par pacientiem ar neiroleptiskā ļaundabīgā sindroma simptomu kompleksu (skatīt apakšpunktu 4.4) pēc Tasmar devas samazināšanas vai tā lietošanas pārtraukšanas un pēc Tasmar terapijas uzsākšanas, ja tā bija saistīta ar citu vienlaikus lietotu dopamīnerģisku līdzekļu devas būtisku samazināšanu. Turklāt pēc NLS vai smagas diskinēzijas tika novērota rabdomiolīze.

Urīna krāsas pārmaiņas: tolkapons un tā metabolīti ir dzelteni, un tie var izraisīt pacienta urīna krāsas nekaitīgu pastiprināšanos.

Paralēlos placebo kontrolētos nejaušinātos pētījumos iegūtā pieredze par Tasmar lietošanu Parkinsona slimības gadījumā ir parādīta turpmākajā tabulā, kurā ir iekļautas blaknes, kam ir iespējama saistība ar Tasmar lietošanu.

Ar Tasmar lietošanu iespējami saistīto blakņu kopsavilkums, minot to biežumu III fāzes placebo kontrolētos pētījumos:

Orgānu sistēmas klase	Sastopamības biežums*	Nelabvēlīgās parādības	Placebo N=298 (%)	100 mg tid Tolcapone N=296 (%)	200 mg tid Tolcapone N=298 (%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša	17,8	30,4	34,9
		Anoreksija	12,8	18,9	22,8
		Caureja	7,7	15,5	18,1
	Bieži	Vemšana	3,7	8,4	9,7
		Aizcietējums	5,0	6,4	8,4

Orgānu sistēmas klase	Sastopamības biežums*	Nelabvēlīgās parādības	Placebo N=298 (%)	100 mg tid Tolcapone N=296 (%)	200 mg tid Tolcapone N=298 (%)
		Sausa mute	2,3	4,7	6,4
		Sāpes vēderā	2,7	4,7	5,7
		Dispepsija	1,7	4,1	3,0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Sāpes krūtīs	1,3	3,4	1,0
Infekcijas un parazītozes	Bieži	Augšējo elpošanas ceļu infekcija	3,4	4,7	7,4
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Diskinēzija	19,8	41,9	51,3
		Distonija	17,1	18,6	22,1
		Galvassāpes	7,4	9,8	11,4
		Reibonis	9,7	13,2	6,4
	Bieži	Hipokinēzija	0,7	0,7	2,7
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Miega traucējumi	18,1	23,6	24,8
		Intensīvi sapņi	17,1	21,3	16,4
		Miegainība	13,4	17,9	14,4
		Apjukums	8,7	10,5	10,4
		Halucinācijas	5,4	8,4	10,4
Nieru un urīnceļu traucējumi	Bieži	Urīna krāsas maiņa	0,7	2,4	7,4
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Gripa	1,7	3,0	4,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Pastiprināta svīšana	2,3	4,4	7,4
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Ortostatiskas sūdzības	13,8	16,6	16,8
	Bieži	Ģibonis	2,7	4,1	5,0

* Ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100 <1/10); retāk (>1/1000 <1/100); reti (1/10000 <1/1000); ļoti reti, ieskaitot atsevišķus gadījumus (<1/10000)

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par atsevišķiem vai nu nejaušas, vai tīšas pārdozēšanas gadījumiem, lietojot tolkapona tabletes. Tomēr šo gadījumu klīniskie apstākļi bija tik atšķirīgi, ka izdarīt vispārējus secinājumus no šiem gadījumiem nav iespējams.

Vislielākā cilvēkiem lietotā tolkapona deva bija 800 mg trīs reizes dienā, lietojot gan vienlaikus ar levodopu, gan bez tās gados veciem brīvprātīgajiem vienu nedēļu ilgā pētījumā. Lietojot šādu devu, tolkapona maksimālā koncentrācija plazmā bija vidēji 30 µg/ml (salīdzinot ar 3 un 6 µg/ml, lietojot attiecīgi 100 mg un 200 mg tolkapona trīs reizes dienā). Tika novērota slikta dūša, vemšana un reibonis, it īpaši lietojot vienlaikus ar levodopu.

Pārdozēšanas terapija: ieteicama hospitalizācija. Indicēta vispārēja palīdzība. Ņemot vērā savienojuma fizikālās un ķīmiskās īpašības, ir maz ticams, ka būs efektīva hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Tolkapons ir iekšķīgi lietojams aktīvs, selektīvs un atgriezenisks katehol-*O*-metiltransferāzes (KOMT) inhibitors. Lietojot to vienlaikus ar levodopu un aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes inhibitoru (AADC-I), tas nodrošina stabilāku levodopas līmeni plazmā, samazinot levodopas metabolizāciju līdz 3-metoksi-4-hidroksi-L-fenilalanīnam (3-OMD).

Pacienti, kam ir Parkinsona slimība, augsts 3-OMD līmenis plazmā ir saistīts ar vāju atbildes reakciju uz levodopu. Tolkapons ievērojami samazina 3-OMD veidošanos.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretparkinsonisma līdzeklis, ATĶ kods: NO4BX01.

Klīniskā farmakoloģija

Veseliem brīvprātīgajiem veiktie pētījumi ir pierādījuši, ka tolkapons atgriezeniski kavē cilvēka eritrocītu KOMT aktivitāti pēc preparāta iekšķīgas lietošanas. Šī kavēšana ir cieši saistīta ar tolkapona koncentrāciju plazmā. Lietojot 200 mg tolkapona, maksimālā eritrocītu KOMT aktivitātes kavēšana vidēji pārsniedz 80%. Lietojot 200 mg Tasmar trīs reizes dienā, minimālā eritrocītu KOMT kavēšana ir 30-45%, neattīstoties tolerancei.

Pēc tolkapona lietošanas pārtraukšanas tika novērota eritrocītu KOMT aktivitātes pārejoša paaugstināšanās virs pirmsterapijas līmeņa. Tomēr Parkinsona slimības pacientu pētījums apliecināja, ka pēc terapijas pārtraukšanas nebija būtisku levodopas farmakokinētikas vai pacienta reakcijas uz levodopu pārmaiņu, salīdzinot ar pirmsterapijas līmeni.

Lietojot Tasmar vienlaikus ar levodopu, aptuveni divas reizes palielinās levodopas relatīvā bioloģiskā pieejamība (AUC). Tas ir levodopas klīrensa samazināšanās dēļ, kas izraisa levodopas terminālā eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) pagarināšanos. Levodopas vidējā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un tās rašanās laiks (t_{max}) netika ietekmēti. Iedarbība sākas pēc pirmās lietošanas reizes. Veselu brīvprātīgo un Parkinsona slimnieku pētījumi ir pierādījuši, ka maksimālu iedarbību var sasniegt, lietojot 100-200 mg tolkapona. 3-OMD līmenis plazmā samazinājās ievērojami un atbilstoši devai, lietojot tolkaponu vienlaikus ar levodopu/AADC-I (aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes inhibitoru) (benserazīdu vai karbidopu).

Tolkapona ietekme uz levodopas farmakokinētiku ir līdzīga visām levodopas/ benserazīda un levodopas/ karbidopas zāļu formām; tā nav atkarīga no levodopas devas, levodopas/AADC-I (benserazīda vai karbidopas) proporcijas un ilgstošas darbības zāļu formu lietošanas.

Klīniskie pētījumi

Dubultakli, placebo kontrolē veikti klīniskie pētījumi ir uzrādījuši būtisku „atslēgšanās” (OFF) laika samazināšanos par aptuveni 20-30% un līdzīgu „ieslēgšanās” (ON) laika palielināšanos, vienlaikus ar kustību traucējumu simptomu smaguma pakāpes samazināšanos pacientiem, kas lieto Tasmar. Pētnieku vispārējais efektivitātes novērtējums arī liecināja par ievērojamu uzlabošanos.

Dubultakls pētījums salīdzināja Tasmar ar entakaponu Parkinsona slimības pacientiem, kam bija vismaz trīs stundu ilgs „atslēgšanās” (OFF) laiks dienā, lai gan viņi saņēma optimizētu levodopas terapiju. Primārais rezultāts bija pacientu proporcija, kam „ieslēgšanās” (ON) laiks palielinājās par 1 vai vairākām stundām (skatīt 1. tabulu).

1. tab. Dubultklā pētījuma primārie un sekundārie rezultāti

	Entakapons N=75	Tolkapons N=75	p vērtība	95% TI
Primārie rezultāti				
Pacientu skaits (proporcija), kam ON laiks (atbildes reakcija) bija ≥ 1 stunda	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2; 26
Sekundārie rezultāti				
Pacientu skaits (proporcija) ar mērenu vai ievērojamu uzlabošanos	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
<hr/>				
Pacientu skaits (proporcija), kam bija primāro un sekundāro rezultātu uzlabošanās	13 (17%)	24 (32%)	NP	NP

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Terapeitiskās devās tolkapona farmakokinētika ir lineāra un nav atkarīga no levodopas/AADC-I (benserazīda vai karbidopas) vienlaikus lietošanas.

Absorbcija: tolkapons ātri uzsūcas; t_{max} ir aptuveni divas stundas. Lietojot iekšķīgi, absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 65%. Tolkapons neuzkrājas organismā, ja to lieto pa 100 vai 200 mg trīs reizes dienā. Šādās devās C_{max} attiecīgi ir aptuveni 3 un 6 $\mu\text{g/ml}$. Uzturvielas aizkavē un samazina tolkapona absorbciju, bet, lietojot tolkaponu ēšanas laikā, relatīvā bioloģiskā pieejamība tomēr ir 80-90%.

Sadale: tolkapona sadales tilpums (V_{ss}) ir mazs (9 l). Tolkapons plaši neizplatās audos, jo tas izteikti saistās ar plazmas proteīniem (>99,9%). *In vitro* eksperimenti ir pierādījuši, ka tolkapons galvenokārt saistās ar seruma albumīnu.

Metabolisms/ eliminācija: tolkapons tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts pirms izdalīšanās; urīnā konstatē tikai ļoti niecīgu nemainītas vielas daudzumu (0,5% no devas). Tolkapona galvenais metabolisma ceļš ir savienošāns ar tā pasīvo glikuronīdu. Turklāt KOMT metilē savienojumu līdz 3-O-metiltolkaponam un citohromi P450 3A4 un P450 2A6 metabolizē to līdz sākotnējam spirtam (metilgrupas hidroksilēšana), kas pēc tam tiek oksidēts līdz karboksilskābei. Samazināšanās līdz iedomātajam amīnam, tāpat kā sekojošā N-acetilēšana notiek mazākā mērā. Pēc iekšķīgas lietošanas 60% no zāļu sastāvdaļām izdalās urīnā un 40% - ar izkārnījumiem.

Tolkapons ir zema ekstrakcijas līmeņa zāles (ekstrakcijas proporcija = 0,15) ar mērenu sistēmisko klīrensu apmēram 7 l/h. Tolkapona $t_{1/2}$ ir aptuveni 2 stundas.

Aknu funkciju pavājināšanās: pēcreģistrācijas lietošanas laikā novērotā aknu bojājuma riska dēļ Tasmar ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību vai aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Pētījums, kurā tika iekļauti pacienti ar pavājinātām aknu funkcijām, pierādīja, ka vidēji smaga necirotsiska aknu slimība neietekmē tolkapona farmakokinētiķu. Tomēr vidēji smagas aknu cirozes slimniekiem nesaistītā tolkapona klīrenss samazinājās gandrīz par 50%. Šāda samazināšanās var divkārt palielināt nesaistīta preparāta vidējo koncentrāciju.

Nieru funkciju pavājināšanās: pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem tolkapona farmakokinētika nav pētīta. Tomēr nieru funkciju un tolkapona farmakokinētikas saistība ir pētīta, lietojot populācijas farmakokinētiķu klīniskajos pētījumos. Vairāk nekā 400 pacientu dati ir apstiprinājuši, ka kreatinīna klīrensa rādītāju lielā diapazonā (30-130 ml/min.) nieru funkcijas neietekmē tolkapona farmakokinētiķu. To var izskaidrot tādējādi, ka tikai niecīgs nemainīta tolkapona daudzums izdalījās ar urīnu un galvenais metabolīts - tolkapona glikuronīds - izdalījās gan ar urīnu, gan žulti (izkārnījumiem).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par medikamenta drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju par īpašu risku cilvēkam neliecina.

Kancerogenitāte, mutagenitāte: 24 mēnešus ilgie kancerogenitātes pētījumi apliecināja, ka 3% un 5% žurku attiecīgi vidēju un lielu devu grupās radās nieru epiteliālie audzēji (adenoma vai vēzis). Tomēr mazu devu grupā netika novērota toksiska ietekme uz nierēm. Kancerogenitātes pētījumā tika novērots palielināts dzemdes adenokarcinomas biežums žurkām, kas saņēma lielu devu. Līdzīgas ar ietekmi uz nierēm saistītas atrades netika konstatētas ne kancerogenitātes pētījumos pelēm, ne suņiem.

Mutagenitāte: vairākos mutagenitātes pētījumos iegūtie dati liecina, ka tolkapons nav genotoksisks.

Toksiskā ietekme uz reproduktīvo funkciju: ir pierādīts, ka, lietojot tolkaponu monoterapijā, tas nav teratogēnisks un neietekmē auglību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

kalcija hidrogēnfosfāts (bezūdens),
mikrokristāliskā celuloze,
polividons K30,
nātrija cietes glikolāts,
laktozes monohidrāts,
talks,
magnija stearāts.

Apvalks:

metilhidroksipropilceluloze,
talks,
dzeltenais dzelzs oksīds (E172),
etilceluloze,
titāna dioksīds (E171),
triacetīns,
nātrija laurilsulfāts.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Tasmar ir pieejams PVH/PE/PVDH blisterplāksnītēs (iepakojumi: 30 un 60 apvalkotās tabletes) un stikla pudelītēs (30, 60 un 100 apvalkoto tablešu iepakojums).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

Lielbritānijas un Ziemeļīrijas Apvienotā Karaliste

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

1997. gada 27. augusts / 2004. gada 31 augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS