

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tasmar 100 mg pilloli miksija b'rita.

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg tolcapone.  
Għal sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Tasmar 100 mg hija pillola miksija b'rita li jkangi minn kulur ċar għal isfar ċar, b'sitt naħat u biconvex. "TASMAR" u "100" huma mnaqqxa fuq naħa waħda.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

Minhabba li Tasmar għandu jintuża biss flimkien ma' levodopa/benserazide u levodopa/carbidopa, it-tagħrif tal-preskrizzjoni għal dawn it-taħlitiet ta' levodopa jgħodd ukoll għall-użu tagħhom flimkien ma' Tasmar.

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Tasmar jiġi indikat flimkien ma' levodopa/benserazide jew levodopa/carbidopa għall-użu f'pazjenti bil-marda Parkinson idjopatika u li tirrispondu għal-levodopa u b'varjazzjonijiet tal-movimenti, li ma jittollerawx jew li naqsu milli jirrispondu għal inibituri COMT oħrajn (ara 5.1). Minhabba r-riskju potenzjalment fatali ta' dannu akut fil-fwied, Tasmar m'għandux jiġi kkunsidrat bħala l-ewwel terapija aġġunta għal-levodopa/benserazide jew levodopa/carbidopa (ara 4.4 u 4.8). Jekk ma jidhrux benefiċċji kliniċi sostanzjali fi żmien 3 ġimgħat mill-bidu tat-trattament, Tasmar għandu jitwaqqaf.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

L-amministrazzjoni ta' Tasmar hija ristretta għall-preskrizzjoni u s-supervizjoni ta' tobbja b'esperjenza fl-immanniggar tal-marda Parkinson avvanzata.

#### *Pożoloġija*

Id-doża rakkomandata ta' Tasmar hija ta' 100 mg tliet darbiet kuljum, dejjem bħala aġġunt għat-terapija levodopa/benserazide jew levodopa/carbidopa. F'ċirkostanzi eċċezzjonali biss, meta l-benefiċċju kliniku inkrementali antiċipat jiġġustifika iż-żjeda tar-riskju ta' reazzjonijiet fil-fwied, it-terapija għandha tiżdied għal 200 mg tliet darbiet kuljum (Ara 4.4 u 4.8). Jekk il-pazjent jonqos milli juri il-benefiċċji inkrementali mistennija fuq id-doża ta' 200 mg wara total ta' 3 ġimgħat ta' trattament (tkun xi tkun id-doża), Tasmar għandu jitwaqqaf. Id-doża terapewtika massima ta' 200 mg tliet darbiet fil-ġimgħa m'għandhiex tinqabeż, minhabba li m'hemmx evidenza ta' effikaċja miżjuda fil-każ ta' doži oghla

Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi ċċekkjata qabel ma jinbeda t-trattament b'Tasmar, imbagħad tiġi monitorata kull ġimagħtejn għall-ewwel sena, kull 4 ġimgħat għas-6 xhur ta' wara u kull 8 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Jekk id-doża tiżdied għal 200 mg tid, il-

monitoraġġ ta' l-enzimi tal-fwied għandu jsir qabel iż-żjieda fid-doża biex imbagħad jissokta bl-istess frekwenzi msemmija hawn fuq. (Ara 4.4 u 4.8)

Trattament b'Tasmar għandha titwaqqaf ukoll jekk ALT (alanine amino transferase) u/jew AST (aspartate amino transferase) jeċedu l-limitu ta' fuq tas-sintomi normali jew sinjali jissuġġerixxu l-bidu ta' insuffiċjenza epatika (ara 4.4).

#### **Aġġustamenti fil-levodopa waqt trattament b'Tasmar:**

Minhabba li Tasmar jnaqqas it-tkissir tal-levodopa fil-ġisem, effetti mhux mixtieqa minhabba żjieda fil-konċentrazzjonijiet ta' levodopa jistgħu fil-bidu tat-trattament b'Tasmar. Fi provi kliniċi, iktar minn 70 % tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża tagħhom ta' levodopa fejn id-doża ta' kuljum ta' levodopa kienet >600 mg jew jekk il-pazjenti kellhom diskinesija severa jew moderata qabel it-trattament.

Il-medja ta' tnaqqis fid-doża ta' levodopa ta' kuljum f'pazjenti li jkunu jeħtieġu tnaqqis fid-doża ta' levodopa, kienet ta' 30%. Meta jibdew it-terapija b'Tasmar, il-pazjenti kollha għandhom jiġu informati bis-sintomi kkawżati minn wisq levodopa u b'x'għandhom jagħmlu jekk jiġri dan.

#### **Aġġustamenti ta' Levodopa meta Tasmar jitwaqqaf:**

Is-suġġerimenti segwenti huma bbażati fuq konsiderazzjonijiet farmakoloġiċi u ma ġewx evalwati fi provi kliniċi. Id-doża ta' levodopa m'għandhiex titnaqqas meta t-terapija b'Tasmar titwaqqaf minhabba effetti oħra li jkollhom x'jaqsmu ma' levodopa eċċessiva. Madanakollu, meta t-terapija Tasmar titwaqqaf għal raġunijiet oħra, li ma huwiex eċċess ta' levodopa, jista' jkun li d-doża ta' levodopa ikollha tizzied għal livelli daqs jew akbar minn qabel ma tkun inbdiet it-terapija b'Tasmar, speċjalment jekk il-pazjent ikollu nuqqasijiet kbar fil-levodopa meta jinbeda Tasmar. F'kull każ, il-pazjenti għandhom jiġu monitorati u edukati dwar is-sintomi ta' ftit wisq levodopa u dwar x'għandhom jagħmlu jekk jiġri dan. X'aktarx l-aktar li jkunu meħtieġa aġġustamenti fil-levodopa huwa fi żmien ġurnata jew tnejn minn meta Tasmar jitwaqqaf.

*Pazjenti b'funzjoni tal-kliwi hażina (ara 5.2):* L-aġġustament fid-doża ta' Tasmar mhux rakkomandat għal pazjenti bi hsara fil-kliwi moderata jew hafifa (tneħħija ta' kreatinina ta' 30 mL/min jew aktar).

*Pazjenti b'mard epatiku (ara 4.3):* Tasmar huwa kontra-indikat għal pazjenti b'mard tal-fwied jew enzimi tal-fwied miżjuda.

*Pazjenti anzjani:* L-ebda aġġustament tad-doża ta' Tasmar ma hija rrikmandata għal pazjenti anzjani.

*Tfal:* Tasmar ma għandux jintuża fit-tfal għax ma hemm l-ebda tagħrif disponibbli. Ma hemm l-ebda użu potenzjali ta' tolcapone fpazjenti pedjatriċi identifikat.

#### *Metodu ta' amministrazzjoni*

Tasmar tiġi amministrata mill-halq tliet darbiet kuljum. L-ewwel doża tal-ġurnata ta' Tasmar għandha tittiehed flimkien ma' l-ewwel doża tal-ġurnata ta' preparazzjoni ta' levodopa, u d-doži sussegwenti għandhom jingħataw bejn wieħed u ieħor 6 u 12-il siegħa aktar tard.

Tasmar tista' tittiehed ma' l-ikel jew mingħajru (ara 5.2).

Il-pilloli Tasmar huma miksiġa b'rita u għandhom jinbelgħu sħaħ għaliex tolcapone għandu togħma qarsa.

Tasmar tista' tittiehed mal-formulazzjonijiet farmaċewtiċi kollha ta' levodopa/benserazide u levodopa/carbidopa (ara ukoll 4.5).

### 4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Tasmar m'għandux jintuża minn pazjenti b':

- Evidenza ta' mard tal-fwied jew żjieda fl-enzimi tal-fwied
- Diskinesija severa
- Passat ta' Kumplex Sintomatiku tas-Sindromu Malinn Newroleptiku (NMS) u/jew *Rhabdomyolysis* jew Ipertermja mhux trawmatika.
- Ipersensittività għal tolcapone jew kwalunkwe wieħed mill-ingredjenti l-oħra tiegħu.
- *Phaeochromocytoma*.

### 4.4 Avvizi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

**It-terapija Tasmar għandha tinbeda biss minn tobbja b'esperjenza fil-kontroll tal-marda Parkinson's avanzata, sabiex tiġi assigurata evalwazzjoni xierqa tar-riskji u l-benefiċċji. Tasmar m'għandux jiġi preskritt sakemm ma tkun saret diskussjoni informattiva kompleta dwar ir-riskji mal-pazjent.**

**Tasmar għandu jitwaqqaf jekk fi żmien 3 ġimgħat mill-bidu tat-trattament ma jidhrux benefiċċji kliniċi sostanzjali irrispettivament mid-doża.**

**Dannu fil-fwied:**

**Minhabba r-riskju ta' dannu fil-fwied akut, rari iżda potenzjalment fatali, Tasmar jiġi indikat biss għall-użu f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson idjopatika u li tirrispondu għal levodopa u b'varjazzjonijiet tal-moviment, li ma jittollerawx jew li naqsu milli jirrispondu għal inibituri COMT oħrajn. Monitoraġġ perijodiku ta' l-enzimi tal-fwied ma jistax jibassar b'mod dipendenti l-okkorrenza ta' epatite fulminanti. Iżda huwa ta' kunsens ġenerali li detezzjoni kmieni tad-dannu tal-fwied kkawżat mill-medikazzjoni flimkien ma' twaqqif immeddjat tal-medicina suspettata ttejjeb il-probabilità ta' rkupru. Hsara fil-fwied saret l-iżjed bejn xahar u 6 xhur wara li beda t-trattament b'Tasmar. Flimkien ma' dan, l-iżvilupp ta' epatite li sehh iktar tard wara madwar 18-il xahar ta' kura, kien irrappurtat b'mod rari.**

**Ghandek tinnota ukoll li pazjenti femminili jistgħu jkollhom riskju ikbar ta' hsara fil-fwied. (ara 4.8)**

**Qabel jinbeda t-trattament: Tasmar m'għandux jiġi preskritt jekk it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux normali jew ikun hemm sinjali ta' funzjoni tal-fwied hażina. Jekk Tasmar għandu jiġi preskritt, il-pazjent għandu jkun mgharraf bis-sinjali u s-sintomi li jistgħu jindikaw dannu fil-fwied u jikkuntattja lil tabib immedjatament.**

**Waqt it-trattament: Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi monitorata kull ġimagħtejn għall-ewwel sena ta' terapija, kull 4 ġimgħat għas-6 xhur ta' wara u kull 8 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Jekk id-doża tiżdied għal 200 mg tid, il-monitoraġġ ta' l-enzimi tal-fwied għandu jsir qabel iż-żjieda fid-doża biex imbagħad jissokta skond is-sekwenza tal-**

frekwenzi msemija hawn fuq. It-trattament għandu jitwaqqaf immedjatement jekk l-ALT u/jew l-AST jeċċedu l-limitu ta' fuq għan-normal jew jekk jiżviluppaw sintomi jew sinjali li jissuġġerixxu nuqqas epatiku (nawża persistenti, gheja, letarġija, anoressija, suffeja, urina skura, hakk, u rtubija fil-kwadrant lemini tal-parti ta' fuq).

**Jekk it-trattament jitwaqqaf:** Pazjenti li juru evidenza ta' dannu fil-fwied akut waqt li jkunu qegħdin jiehdu Tasmar, u li tkun twaqqfithom il-medicina, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' dannu fil-fwied jekk Tasmar jerga' jinbidelhom. Għaldaqstant, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkunsidrati għal trattament mill-ġdid.

**Sindromu Malinn Newroleptiku (NMS):**

F'pazjenti tal-Parkinsons, hemm tendenza li ssehh NMS meta medċini jtejbu dopaminergikament jitnaqqsu jew jitwaqqfu. Għalhekk, jekk wara li titwaqqaf Tasmar jidhru sintomi li jissuġġerixxu l-NMS, it-tobba għandhom jikkunsidraw iżjed fid-doża ta' levodopa tal-pazjent (ara 4.2).

Kazi iżolati li huma konsistenti ma' NMS kienu assoċjati ma' trattament ta' Tasmar. Is-sintommi s-soltu jibdew waqt t-trattament b' Tasmar jew ftit wara li twaqqaf it-trattament b' Tasmar. L-NMS huwa karatterizat minn sintomi tal-moviment (riġidità, mijoklonus, u roghda), bdil fl-istat mentali (aġitazzjoni, konfużjoni, stat ta' skantament u koma), temperatura elevata, disfunzjoni awtonomika (pressjoni tad-demmi li tvarja, takikardija) u *creatine phosphokinase* tas-serum elevat (CPK), li jista' jkun konsegwenza ta' mijolisi. Għandha tkun kkunsidrata dijagnozi ta' NMS anke jekk dawn kollha ma jkunx preżenti. Taht dijagnozi bħal din Tasmar għandha titwaqqaf immedjatement u l-pazjent għandu jkun kurat b'attenzjoni.

**Qabel jinbeda t-trattament:** Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' NMS, Tasmar m'għandux jiġi preskritt għal pazjenti b'diskinesija severa jew b'passat ta' NMS inkluża *rhabdomyolysis* jew ipertermija (ara 4.3). Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu medikazzjonijiet multipli b'effetti fuq mogħdiji ta' CNS (eż. antidipressanti, newrolettici, antikolinergici) jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw l-NMS.

*Diskinesija, nawża u reazzjonijiet avversi oħra assoċjati mal-levodopa:* Il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw iżjed fir-reazzjonijiet avversi oħra assoċjati mal-levodopa. It-tnaqqis fid-doża ta' levodopa (ara 4.2) spiss jista' jnaqqas dawn ir-reazzjonijiet avversi.

*Dijarrea:* Fi provi kliniċi, żviluppat dijarrea f' 16% u 18% tal-pazjenti li kienu qegħdin jingħataw Tasmar 100 mg tid u 200 mg tid rispettivament, imqabbla mat-8% tal-pazjenti li kienu qegħdin jingħataw trattament sperimentali. Id-dijarrea assoċjata ma' Tasmar ġeneralment bdiet xahrejn sa 4 xhur wara l-bidu tat-terapija. Id-dijarrea wasslet għall-waqfien ta' 5% u 6% tal-pazjenti fuq Tasmar 100 mg tid u 200 mg tid rispettivament, imqabbla mal-1% tal-pazjenti li ngħataw trattament sperimentali.

*L-effett farmaċewtiku flimkien ma' Benserazide:* Minhabba effett farmaċewtiku għoli bejn benserazide f' doża għolja u tolcapone (li jirrizulta f' iżjed fil-livelli ta' benserazide), sakemm tinkiseb aktar esperjenza, min jippreskrivi għandu josserva eventi avversi li jkollhom x'jaqsmu mad-doża (ara 4.5).

*Inibituri MAO:* Tasmar ma għandux jingħata flimkien ma' monoamine oxidase mhux selettib (MAO) inibituri (eż. phenelzine u tranlycypromine). It-tahlita ta' inibituri MAO-A u MAO-B huwa ekwivalenti għal inibizzjoni MAO mhux selettiv, għalhekk ma għandhomx jingħataw it-tenejn

flimkein ma' preparazzjonijiet ta' Tasmar u levodopa (ara ukoll 4.5). Inibituri slettivi MAO-B ma għandhomx jintużaw f' doži għola minn dawk rrikkmandati (eż. Selegiline 10 mg/kuljum) meta ko-amministrati ma' Tasmar.

*Warfarin:* Peress li infomrazzjoni klinika rigward it-tahlita ta' warfarin flimkien ma' tolcapone, parametric koagulazzjoni għandhom ikunu monitorati meta dawn il-mediċini huma ko-amministrati.

*Intolleranza għal-laktożju:* Kull pillola fiha 7.5 mg ta' laktożju; probabbli din il-kwantità mhijiex biżżejjed biex twassal għal sintomi ta' intolleranza għal-laktożju. Pazjenti b'problemi ta' intolleranza tal-golattoži ereditarja, d-defiċjenza tal-Lapp lattaži jew glukozju-galattaži malassorbazzjoni ma għandux jiehu din il-mediċina.

*Popolazzjonijiet speċjali:* Pazjenti bi hsara tal-kliewi severa (tneħħija ta' kreatinina <30 ml/min) għandhom jiġu trattati b'attenzjoni. Informazzjoni dwar it-tollerabilità għal tolcapone f' dawn il-popolazzjonijiet mhix disponibbli (ara 5.2).

#### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Tasmar, bħala inibitur ta' COMT, huwa magħruf li jżid il-bio-disponibilità tal-ko-amministrat ledovopa. Iż-zjieda b'konsegwenza fl-istimulazzjoni dopaminergika jista' jwassal għal effetti mhux mixtieqa dopaminergici li kienu osservati wara trattament b'inibituri COMT. L-aktar komuni huma diskenesija miżjuda, nawża, ramettar, uġiġħ addominali, *syncope*, tgergir orostatiċi, stitikezza, diżordni ta' l-irqad, sonollenza, alluċinazzjoni.

Levodopa kien assoċċjat ma' sonollenza u episodji ta' rqadd b'hasda. Kienu rrapportati rari hafna rqad b'hasda waqt attivitajiet ta' matul il-ġurnata, f'ċerti każijiet mingħajr rikkonixximent jew sinjali. Pazjenti għandhom ikunu infomrati b'dan u huwa ta' parir li jkun kawtli waqt sewqan jew operazzjoni ta' makkinarju waqt it-trattament b'levodopa. Pazjenti li esperjenzaw sonollenza u/jew episodju ta' rqad b'hasda ma għandux isuq jew jopera makkinarju. Barra minn dan tnaqqis tad-doża ta' levodopa jew terminazzjoni tat-terapija jista' jkun kkunsidrat.

*Irbid mal-proteini:* Ghalkemm tolcapone jintrabat hafna mal-proteini, studji *in vitro* wrew li tolcapone ma hax post warfarin, tolbutamide, digitoxin u phenytoin mill-postijiet ta' irbit tagħhom fil-konċentrazzjonijiet terapewtiċi.

*Catechols u mediċini ohra metabolizzati bil-catechol-O-methyltransferase (COMT):* Tolcapone jista' jinfluwenza l-farmakokinetiċi ta' mediċini metabolizzati bil-COMT. Ma deheru l-ebda effetti fuq il-farmakokinetiċi ta' carbidopa substrata tal-COMT. Kienet osservata reazzjoni ma' benserazide, li tista' twassal għal zjieda fil-livelli ta' benserazide u tal-metabolit attiv tiegħu. Il-kobor ta' l-effett kien jiddependi mid-doża ta' benserazide. Il-konċentrazzjonijiet ta' plazma ta' benserazide osservati wara l-amministrazzjoni f'daqqa ta' tolcapone u benserazide-25 mg/levodopa xorta wahda kienu fil-medda ta' valuri osservati b'levodopa/benserazide wahdu. Min-naħa l-oħra, wara l-amministrazzjoni f'daqqa ta' tolcapone u benserazide-50 mg/levodopa il-konċentrazzjonijiet ta' plazma ta' benserazide setgħu jiżdiedu aktar mil-livelli normalment osservati b' levodopa/benserazide wahedhom. L-effett ta' tolcapone fuq il-farmakokinetiċi ta' mediċini oħrajn metabolizzati bil-COMT bħall-  $\alpha$ -methylidopa, dobutamina, apomorphine, adrenalina u isoprenaline ma' ġiex evalwat. Min jippreskrivi għandu josserva l-effetti avversi kkawżati minn zidiet magħrufa fil-livelli ta' plazma ta' dawn il-mediċini meta kkumbinati ma' Tasmar.

*L-effett ta' tolcapone fuq il-metaboliżmu ta' mediċini oħrajn:* Minhabba l-affinità tiegħu maċ-ċitokromju CYP2C9 *in vitro*, tolcapone jista' jinterferi ma' mediċini li tneħħija tagħhom tiddependi fuq dan il-passaġġ metaboliku, bħal tolbutamide u warfarin. Fi studju dwar it-tahlit, tolcapone ma

bidilx il-farmakokinetiċi ta' tolbutamide. Għalhekk, m'humhiex probabbli interazzjonijiet klinikament rilevanti li jinvolvu ċ-ċitokromju *CYP2C9*.

Minhabba l-limitazzjoni fl-informazzjoni klinika dwar it-tahlit ta' warfarina u tolcapone, meta dawn il-mediċini jingħataw f'daqqa, il-parametri ta' koagulazzjoni għandhom ikunu monitorati.

Tolcapone ma bidilx il-farmakokinetiċi ta' desipramine, anke jekk iż-żewġ mediċini jużaw il-glukuronidazzjoni bħala l-metodu metaboliku prinċipali tagħhom.

*Mediċini li jżidu l-katekolamini:* Minhabba li tolcapone jinterferi mal-metabolizmu tal-katekolamini, it-tahlit ma' mediċini ohra li jaffetwaw il-livelli ta' katekolamina huwa teoretikament possibbli.

Tolcapone ma influwenzax l-effett ta' ephedrineephedrine, simpatomimetiku indirett, fuq il-parametri emodinamiċi jew il-livelli ta' katekolamina tal-plażma, kemm waqt il-mistrieħ u kemm waqt l-eżerċizzju. Minhabba li tolcapone ma bidilx it-tollerabilità għal ephedrine, dawn il-mediċini jistgħu jingħataw f'daqqa.

Meta Tasmar ingħatat flimkien mal-levodopa/carbidopa u d-desipramina, ma kienx hemm bdil sinifikanti fil-persjoni tad-dem, ir-rata tat-taħbit tal-qalb u l-konċentrazzjonijiet ta' plazma ta' desipramine. In ġenerali, il-frekwenza ta' eventi avversi żdiedet bi ftit. Dawn l-eventi avversi kienu prevedibbli, ibbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi magħrufa għal kull waħda mit-tliet mediċini individwalment. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw lil pazjenti li jsofru bil-marda ta' Parkinson inibituri biex jassorbu n-noradrenalina potenti bħal desipramina, maprotiline, jew venlafaxine waqt li dawn ikunu qegħdin jingħataw trattament b'Tasmar u preparazzjonijiet ta' levodopa.

Fi provi kliniċi, pazjenti li kienu qegħdin jingħataw preparazzjonijiet ta' Tasmar/levodopa rrappurtaw profil ta' eventiaavversi simili indipendentement minn jekk kienu qegħdin jingħataw ukoll is-selegilina (inibitur MAO-B).

#### **4.6 Tqala u effetti fuq il-halib tas-sider**

*Tqala:* Wara l-amministrazzjoni ta' tolcapone fil-firien u l-fniek ġiet osservata tossiċità fetali u embrijonali (ara 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

M'hemmx tagħrif adegwat dwar l-użu ta' tolcapone fin-nisa tqal. Għalhekk, Tasmar għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċji potenzjali jiġġustifikaw ir-riskju fuq il-fetu.

*Il-halib tas-sider:* Fi studji fuq l-annimali, tolcapone infirex fil-halib matern.

Is-sigurtà ta' tolcapone fit-tfal mhix magħrufa; għalhekk, in-nisa m'għandhomx iredgħu waqt trattament b'Tasmar.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti ta' Tasmar fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

M'hemm l-ebda evidenza minn studji kliniċi li Tasmar jinfluwenza hażin il-hila ta' pazjent li jsuq u jhaddem magni. Madanakollu, il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li l-hila tagħhom li jsuqu jew li jhaddmu magni tista' tkun kompromessa minhabba s-sintomi tal-marda ta' Parkinson tagħhom.

Tasmar, bħala inibitur ta' COMT, huwa magħruf li jżid il-bio-disponibilità tal-ko-amministrat ledovopa. Iż-żjieda ta' konsegwenza ta' stimulu dopaminergiku jista' jwassal għal effetti

mhux mixtieqa dopaminergici li kienu osservati b'inibituri ta' COMT. Pazjenti trattati b' Levodopa u jsoffru minn sonollenza u/jew b'episodji ta' rقاد b'hsada ma ghandhomx isuqu jew jaghmlu attivitajiet fejn nuqqas ta' attenzjoni jista' jqeghdom jew jqiegħed lil oħrajn f'riskju serju ta' ingurja jew mewt (eż operazzjoni ta' makkinarju) sakemm tali episodji rikorrenti u sonollenza ma jkunu risolti (ara ukoll Sezzjoni 4.4)

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-eventi avversi assoċjati ma' l-użu ta' Tasmar l-aktar osservati, li dehru aktar spiss milli fuq pazjenti li ngħataw trattament sperimentali, huma elenkati fit-tabella ta' hawn taħt. Izda Tasmar, bhala inibittur ta' COMT, huwa magħruf li jzid il-bio-attività tal-levodopa li huwa ko-amministrat. B'konsegwenza ta' dan iż-żjieda ta' stimolazzjoni dopomangeriku jista' jwassal għal effetti mhux mixtieqa dopomangeriċi li kienu osservati wara t-trattament ta' inibitturi ta' COMT. L-iktar komuni huma żjieda tad-diskinesija, nawżea, ramettar, ugiġħ addominali, *syncope* problemi ortostatiċi, stitikezza, disturbi fl-irquad, sonnolenza, allucinazzjonidjarrea.

L-unika event avvers li normalment twassal għall-waqfien ta' Tasmar fi provi kliniċi kienet id-djarrea (ara 4.4).

Żjidiet għal aktar minn tliet darbiet daqs il-limitu massimu tan-normal (ULN) fl-*alanine aminotransferase* (ALT) dehru f'1% tal-pazjenti li ngħataw Tasmar 100 mg tliet darbiet kuljum, u fi 3% tal-pazjenti fuq 200 mg tliet darbiet kuljum. Iz-żidiet kienu bejn wieħed u ieħor darbtejn aktar probabbli fin-nisa. Iz-żidiet normalment dehru fi żmien 6 sa 12-il giġgħa mill-bidu tat-trattament, u ma kinux assoċjati ma' xi sinjali jew sintomi kliniċi. F'madwar nofs il-kazijiet il-livelli ta' *transaminase* irritornaw għall-valuri normali b'mod spontanju waqt li l-pazjenti komplew it-trattament b'Tasmar. Fil-bqija, meta t-trattament twaqqaf, il-livelli ta' *transaminase* irritornaw għal-livelli ta' qabel it-trattament.

Waq t-użu fis-suq ġew irrappurtati kazijiet rari ta' dannu epatoċellulari li rriżulta fil-mewt (ara 4.4).

Wara t-tnaqqis jew il-waqfien ta' Tasmar u wara l-introduzzjoni ta' Tasmar meta din tingħata waqt li jitnaqqsu b'mod sinifikanti medikazzjonijiet dopaminergici oħrajn, ġew rappurtati kazijiet iżolati ta' pazjenti b'sintomi suġġestivi tal-Kumpless Sintomatiku tas-Sindromu Malinn Newroleptiku (ara 4.4). Barra minn hekk, ġiet ossevata *r-rhabdomyolysis*, sekondarja għall-NMS jew diskinesija severa.

*Bdil fil-kulur ta' l-urina:* Tolcapone u l-metaboliti tiegħu huma sofor u jistgħu jikkawżaw intensità fil-kulur ta' l-urina tal-pazjent li ma tikkawża l-ebda dannu.

L-eperjenza b'Tasmar miksuba fi studji sperimentali paralleli magħmula għall-għarrieda fuq pazjenti tal-marda ta' Parkinson jidhru fit-tabella segwenti, li telenka r-reazzjonijiet avversi b'relazzjoni potenzjali ma' Tasmar.

Reazzjonijiet avversi li potenzjalment għandhom x'jaqsmu ma' Tasmar fil-qosor, b'rati ta' inċidenza approssimattivi għal studji tal-placebo ta' fazi III:

Sistema tal-Klassi ta' l-Organi	Incidenza*	Avvenimenti Avversi	Placebo N=298 (%)	100 mg tid Tolcapone N=296 (%)	200 mg tid Tolcapone N=298 (%)
Disturbi intestinali gastro-	Komuni ħafna	Nawseja	17.8	30.4	34.9

<b>Sistema tal-Klassi ta' l-Organi</b>	<b>Inċidenza*</b>	<b>Avvenimenti Avversi</b>	<b>Plaċebo N=298 (%)</b>	<b>100 mg tid Tolcapone N=296 (%)</b>	<b>200 mg tid Tolcapone N=298 (%)</b>
		Anoreksja	12.8	18.9	22.8
		Dijarea	7.7	15.5	18.1
	Komuni	Rimettar	3.7	8.4	9.7
		Stitikezza	5.0	6.4	8.4
		Xerostomia	2.3	4.7	6.4
		Ugħigh addominali	2.7	4.7	5.7
		Dispepsja	1.7	4.1	3.0
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Ugħigh fis-sider	1.3	3.4	1.0
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjoni ta' l-apparat respiratorju ta' fuq	3.4	4.7	7.4
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Diskinesija	19.8	41.9	51.3
		Distonja	17.1	18.6	22.1
		Ugħigh ta' ras	7.4	9.8	11.4
		Sturdament	9.7	13.2	6.4
	Komuni	Ipokinesija	0.7	0.7	2.7
Disturbi psikjatriċi	Komuni ħafna	Problemi biex torqod	18.1	23.6	24.8
		Ħolm eċċessiv	17.1	21.3	16.4
		Ngħas	13.4	17.9	14.4
		Konfuzjoni	8.7	10.5	10.4
		Alluċinazzjoni	5.4	8.4	10.4
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Tibdil tal-kulur fl-awrina	0.7	2.4	7.4
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Influenza	1.7	3.0	4.0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Żieda fl-ġħaraq	2.3	4.4	7.4
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Ilmenti ortostatiċi	13.8	16.6	16.8
	Komuni	Sinkope	2.7	4.1	5.0

\* Komuni ħafna (>1/10); komuni (>1/100 <1/10), mhux komuni (>1/1,000 < 1/100); rari (1/10,000 <1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000)

## 4.9 Doża eċċessiva

Kaži iżolati ta' doża eċċessiva intenzjonali jew aċċidentali bil-pilloli tolcapone kienu rrapportati. Iżda tant kemm kienu diversi ċ-ċirkostanza kliniċi ta' dawn il-kaži, li ma huma deduttibbli l-ebda konkluzjonijiet ġenerali.

L-ogħla doża ta' tolcapone amministrata lil umani kienet ta' 800 mg tliet darbiet kuljum, kemm flimkien ma' amministrazzjoni ta' levodopa u kemm mingħajrha, fi studju ta' ġimgħa fuq voluntiera anzjani b'saħħithom. L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' plazma ta' tolcapone b'din id-doża kienu medja ta' 30 µg/ml (ikkumparati ma' 3 u 6 µg/ml b'100 mg tid u 200 mg tid ta' tolcapone rispettivament). Ġew osservati nawżja, ramettar u sturdament, partikolarment meta mogħti flimkien mal-levodopa.

*Kontroll ta' doži eċċessivi:* Huwa rakkomandat li l-pazjent jintbagħat l-isptar. Hija indikata wkoll il-kura ta' appoġġ ġenerali. Mhux probabbli li l-emodijalisi tkun ta' benefiċċju, meta wiehed jikkunsidra t-tagħrif fiżikokimiku tat-taħlita.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

Tolcapone huwa inibitur catechol-*O*-methyltransferase (COMT) oralment attiv, selettiv u reversibbli. Meta amministrat fl-istess waqt ma' levodopa u inibitur ta' l-amino acid decarboxylase aromatik (AADC-I), jista' jwassal għal livelli ta' plazma ta' levodopa aktar stabbli billi jnaqqas il-metabolizmu ta' levodopagħal 3-methoxy-4-hydroxy-L-phenylalanine (3-OMD).

Livelli ta' plazma 3-OMD għoljin ġew assoċjati ma' rispons fqir għal-levodopa f'pazjenti jsofru mill-marda ta' Parkinson. Tolcapone inaqqas b'mod evidenti il-formazzjoni ta' 3-OMD.

### 5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Medicina Anti-Parkinson, Kodiċi ATC: NO4BX01

#### *Farmakoloġija klinika*

Studji fuq voluntiera b'saħħithom urew li wara l-amministrazzjoni orali tolcapone jinibixxi reversibilment l-attività ta' eritrocit COMT uman. L-inibizzjoni hija relatata mill-qrib mal-konċentrazzjoni ta' tolcapone tal-plazma. B'200 mg ta' tolcapone, l-inibizzjoni massima ta' l-attività ta' l-eritrocit COMT tkun, bħala medja, aktar minn 80%. Waqt id-doża ta' Tasmar 200 mg tliet darbiet kuljum, l-inibizzjoni ta' eritrocit COMT fil-kontenitur hija ta' 30% sa 45%, mingħajr żvilupp ta' tolleranza.

Wara li twaqqaf tolcapone tolcapone ġiet osservata elevazzjoni temporanja 'il fuq mil-livelli ta' qabel it-trattament ta' l-attività ta' eritrocit COMT. Madanakollu, studju fuq pazjenti jsofru mill-marda ta' Parkinson ikkonferma li wara li twaqqaf it-trattament ma kien hemm l-ebda bidla sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' levodopa jew fir-rispons tal-pazjent għal levodopa meta mqabbel mal-livelli ta' qabel it-trattament.

Meta Tasmar tingħata flimkien ma' levodopa, iżżid il-biodisponibilità (AUC) relattiva ta' levodopa b'madwar id-doppju. Dan minhabba nuqqas fil-*clearance* ta' L-dopa li jwassal biex titwal il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali ( $t_{1/2}$ ) ta' levodopa. In ġenerali, l-ogħla livell ta' konċentrazzjoni ta' plazma tal-levodopa, bħala medja ( $C_{max}$ ), u l-hin ta' l-event tagħha ( $t_{max}$ ) ma kinux affetwati. L-effett jidher wara l-ewwel amministrazzjoni. Studji fuq voluntiera b'saħħithom u fuq pazjenti jsofru mill-

marda ta' Parkinson ikkonfermaw li l-effett massimu jidher b' 100 – 200 mg ta' tolcapone. Il-livelli ta' plazma ta' 3-OMD tnaqqsu, b'mod evidenti u indipendentement mid-doża, b'tolcapone meta dan kien mogħti ma' levodopa/AADC-I (*aromatic amino acid decarboxylase - inhibitor*) (benserazide jew carbidopa).

L-effett ta' tolcapone fuq il-farmakokinetiċi ta' levodopa huwa simili fuq il-formulazzjonijiet farmaċewtiċi kollha ta' levodopa/benserazide u levodopa/karbidopa; huwa indipendenti mid-doża ta' levodopa, il-proporzjon levodopa/AADC-I (benserazide jew karbidopa) u l-użu ta' formulazzjonijiet li jzommu r-rilaxx.

### Studji kliniċi

Studji kliniċi tal-placebo *double-blind* kkontrollati wrew tnaqqis sinifikanti ta' madwar 20% sa 30% fil-hin OFF u żjieda simili fil-hin ON, akkumpanjat minn tnaqqis fis-severità tas-sintomi f'pazjenti li jvarjaw waqt li jkunu qegħdin jingħataw Tasmar. L-evalwazzjonijiet ta' l-effikaċja globali ta' l-investigatur ukoll urew titjib.

Prova *double-blind* qabblet Tasmar ma' entacapone fil-pazjenti jsofru mill-marda ta' Parkinson li kellhom mill-inqas tliet sigħat ta' hin OFF kuljum waqt li kienu qegħdin jingħataw terapija ta' levodopa ottimizata. Ir-riżultat prinċipali kien il-proporzjon ta' pazjenti b'siegha jew aktar ta' żjieda fil-hin ON (ara Tabella 1).

**Tab. 1 Riżultat Prinċipali u Riżultat Sekondarju ta' Prova *double-blind***

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	Valur p	95% CI
<b>Riżultat Prinċipali</b>				
Numru (proporzjon) b' $\geq 1$ siegha ta' rispons f'hin ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0.191	- 5.2;26.6
<b>Riżultat Sekondarju</b>				
Numru (proporzjon) b'titjib moderat jew li jinħass	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0.080	- 1.4;28.1
Numru (proporzjon) imtejjeb fuq kemm ir-riżultat prinċipali kif ukoll dak sekondarju	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Fil-frxa terapewtika, il-farmakokinetika ta' tolcapone hija linejari u indipendenti mill-amministrazzjoni flimkien mal-levodopa/AADC-I (benserazide jew carbidopa).

*Assorbiment:* Tolcapone jiġi assorbit malajr b'  $t_{max}$  ta' madwar sagħtejn. Il-biodisponibilità ta' amministrazzjoni orali hija ta' madwar 65%. Tolcapone ma jakkumulax b'doża ta' tliet darbiet kuljum ta' 100 jew 200 mg. B'dawn id-dożi,  $C_{max}$  ikun ta' madwar 3 u 6  $\mu\text{g/ml}$ , rispettivament. Dewmien fl-ikel jista' jnaqqas l-assorbiment tat-tolcapone, iżda l-biodisponibilità relattiva ta' doża ta' tolcapone meħuda ma' l-ikel xorta hija ta' 80% sa 90%.

*Distribuzzjoni:* Il-volum ta' distribuzzjoni ( $V_{ss}$ ) ta' tolcapone huwa żgħir (9 l). Tolcapone ma jiġix distribwit fil-wisa' fit-tessut minhabba l-irbit mal-proteini tal-plażma għoli tiegħu (>99.9%). Esperimenti *in vitro* urew li tolcapone jorbot l-aktar ma' l-albumin tas-serum.

*Metaboliżmu/Eliminazzjoni:* tolcapone Tolcapone jiġi kważi kompletament metabolizzat qabel l-eskrezzjoni, b'ammont żgħir hafna biss (0.5% tad-doża) li jibqa' mhux mibdul fl-urina. Il-mod

metaboliku prinċipali tatolcapone huwa l-konjugazzjoni ma' l-glukuronid inattiv tiegħu. Barra minn hekk, it-taħlita tiġi *methylated* b'COMT sa 3-O-methyl-tolcapone u metabolizzat biċ-ċitokromi P450 3A4 u P450 2A6 għal alkohol primarju (idrossillazzjoni tal-kategorija ta' *methyl*), li sussegwentement jiġi ossidizzat għall-aċtu karbossilliku. It-tnaqqis għal ammina putattiva, kif ukoll bhala l-N-aċetilazzjoni sussegwenti, jidher flit inqas. Wara l-amministrazzjoni orali, 60% tal-materjal relatat mal-mediċina johroġ ma' l-urina u 40% ma' l-ippurgar.

Tolcapone hija mediċina bi proporzjon ta' estrazzjoni baxx (proporzjon ta' estrazzjoni = 0.15), bi tnehhija sistemika moderata ta' madwar 7 L/h. Il-  $t_{1/2}$  ta' tolcapone huwa ta' madwar sagħtejn.

*Ħsara fil-fwied:* Minhabba r-riskju ta' ħsara fil-fwied osservata waqt l-użu wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq, Tasmarr m'għandux jittiehed minn pazjenti b'mard tal-fwied jew b'zjieda ta' enzimi fil-fwied. Studju fuq pazjenti bi ħsara fil-fwied wera li marda tal-fwied mhux ċirrotika moderata ma kellhiex impatt fuq il-farmakokinetiċi ta' tolcapone. Madanakollu, f'pazjenti b'marda tal-fwied ċirrotika moderata, it-tnehhija ta' tolcapone mhux marbut kienet imnaqqsa bi kwazi 50%. Dan it-tnaqqis jista' jżid il-konċentrazzjoni medja tal-mediċina mhux marbut għal darbtejn.

*Ħsara fil-kliewi:* Il-farmakokinetiċi ta' tolcapone għadhom ma ġewx investigati f'pazjenti bi ħsara fil-kliewi. Madanakollu, ir-relazzjoni bejn il-funzjoni tal-kliewi u l-farmakokinetiċi ta' tolcapone ġiet investigata fuq farmakokinetiċi tal-popolazzjoni waqt provi kliniċi. L-informazzjoni ta' aktar minn 400 pazjent ikkonfermat li fuq firxa wiesa ta' valuri ta' tnehhija ta' kreatinina (30-130 mL/min) il-farmakokinetiċi ta' tolcapone ma jiġux affetwati mill-funzjoni tal-fwied. Dan jista' jiġi spjegat mill-fatt li ammont żgħir biss ta' tolcapone mhux mibdul johroġ ma' l-urina, u l-metabolit prinċipali, glukuronid tat-tolcapone, johroġ kemm fl-urina u kemm ma' l-ippurgar.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Informazzjoni qabel l-użu kliniku bbażata fuq studji konvenzjonali tal-farmakoloġija tas-sigurtà, tossiċità tad-doża repetuta, ġenotossiċità, potenzjal karċinoġeniku, u t-tossiċità għar-riproduzzjoni, ma tiżvela l-ebda periklu speċjali għall-umani.

*Karċinoġenesi, mutaġenesi:* 3% u 5% tal-firien fil-gruppi ta' doża moderata u dik għolja, rispettivament, fl-istudju fuq 24 xahar dwar il-karċinoġeniċità dehru li għandhom tumuri epitelijali fil-kliewi (adenoma jew karċinoma). Fil-grupp b'doża għolja fl-istudju dwar il-karċinoġeniċità tal-firien dehret zjieda fl-inċidenza ta' adenokarċinoma fl-utru. Izda ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' tossiċità fil-kliewi tal-grupp fuq doża baxxa. Ma kien hemm l-ebda sejbiet renali simili fl-istudji karċinoġenetiċi tal-ġrieden u tal-klieb.

*Mutaġnesi:* F'serje kompleta ta' studji tal-mutaġeniċità intwera li tolcapone mhux ġenotossiku.

*Tossiċità għar-riproduzzjoni:* Meta amministrat waħdu tolcapone wera li la huwa teratoġeniku u lanqas ma għandu effetti rilevanti fuq il-fertilità.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

*Il-pilllola minn ġewwa:*

Calcium hydrogen phosphate (anhydrous)

Microcrystalline cellulose

Polyvidone K30

Sodium starch glycollate

Lactose monohydrate

Talc  
Magnesium stearate

*Kisi b'rita:*

Methylhydroxypropylcellulose,  
Talc  
Yellow iron oxide (E 172)  
Ethylcellulose  
Titanium dioxide (E 171)  
Triacetin  
Sodium lauryl sulfate

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jghoddx f'dan il-kaz

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali ma għandu bżonn l'ebda kondizzjonijiet speċjali għal ħażna

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Tasmar hija disponibbli f'folji PVC/PE/PVDC (daqsijiet tal-pakkett ta' 30 u ta' 60 pillola miksija b'rita) u fi flieken tal-ħġieġ (daqsijiet tal-pakkett ta' 30, 60 u 100 pillola miksija b'rita).

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistgħu jkunu kkummerċjalizzati

## **6.6 Struzzjonijiet għall-użu u maniġġar u għar-rimi**

L-ebda ħtigijiet speċjali.

## **7. SID TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦALL-KUMMERĊ**

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

Ir-Renju Unit

## **8. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦALL-KUMMERĊ**

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

**9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

27 t'Awissu 1997 / 31 ta' Ottubru, 2004

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**