

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasmar 100 mg, comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tolcaponă 100 mg.

Pentru excipienți, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Tasmar 100 mg este un comprimat filmat de culoare galben pal până la galben deschis, hexagonal, biconvex, având gravat pe o față „TASMAR” și „100”.

4. DATE CLINICE

Deoarece Tasmar trebuie utilizat numai în asociere cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa, informațiile privitoare la prescrierea acestor produse care conțin levodopa se aplică și în cazul utilizării lor concomitent cu Tasmar.

4.1 Indicații terapeutice

Tasmar este indicat, în asociere cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa, în tratamentul pacienților cu boală Parkinson idiopatică cu fluctuații motorii, responsabilă la levodopa, care nu răspund sau prezintă intoleranță la alți inhibitori COMT (vezi 5.1). Datorită riscului afectării hepatice acute, potențial letale, Tasmar nu trebuie considerat ca terapie adjuvantă de prima linie la tratamentul cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa (vezi 4.4 și 4.8). Tasmar trebuie întrerupt dacă nu se observă beneficii clinice semnificative în decurs de 3 săptămâni de la inițierea tratamentului.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea de Tasmar se va face numai pe bază de prescripție medicală și sub supravegherea unui medic cu experiență în managementul bolii Parkinson avansate.

Doze

Doza recomandată de Tasmar este de 100 mg de 3 ori/zi, întotdeauna ca adjuvant al terapiei cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa. Numai în circumstanțe excepționale, când beneficiile clinice incrementale anticipate justifică riscul mărit al reacțiilor hepatice, doza se va mări la 200 mg de 3 ori/zi (vezi 4.4 și 4.8). Tasmar trebuie întrerupt dacă nu se observă beneficii clinice semnificative în decurs de 3 săptămâni de la inițierea tratamentului (indiferent de doză). Nu trebuie depășită doza terapeutică maximă de 200 mg de 3 ori/zi, deoarece nu există dovezi de eficacitate suplimentară la doze mai mari.

Funcția hepatică trebuie controlată înainte de începerea tratamentului cu Tasmar și apoi monitorizată la intervale de 2 săptămâni în primul an de terapie, la intervale de 4 săptămâni în următoarele 6 luni și apoi la intervale de 8 săptămâni. Dacă doza se mărește la 200 mg de 3 ori/zi, monitorizarea enzimelor hepatice trebuie efectuată înainte de mărirea dozei, și apoi reinițiată la intervalele de timp de mai sus (vezi 4.4 și 4.8).

Tratamentul cu Tasmar trebuie de asemenea întrerupt dacă ALT (alanin aminotransferaza) și/sau AST (aspartat aminotransferaza) depășesc limita superioară a valorilor normale sau dacă simptomele sau semnele sugerează debutul insuficienței hepatice (vezi 4.4).

Ajustarea dozei de levodopa pe parcursul tratamentului cu Tasmar:

Deoarece Tasmar reduce descompunerea levodopei în organism, la inițierea tratamentului cu Tasmar pot apărea reacții adverse datorate concentrațiilor crescute de levodopa. În studii clinice, peste 70% din pacienți au necesitat reducerea dozei zilnice de levodopa dacă aceasta era >600 mg sau dacă pacienții aveau diskinezie moderată sau severă înainte de începerea tratamentului.

La pacienții care au necesitat reducerea dozei zilnice de levodopa, această reducere a fost în medie de circa 30%. La începerea tratamentului cu Tasmar, toți pacienții trebuie informați care sunt simptomele supradozajului cu levodopa și ce trebuie să facă într-un astfel de caz.

Ajustarea dozei de levodopa la întreruperea tratamentului cu Tasmar:

Următoarele sugestii au la bază considerații farmacologice, nefiind evaluate în studii clinice. Doza de levodopa nu trebuie redusă atunci când terapia cu Tasmar este întreruptă din cauza reacțiilor adverse datorate concentrațiilor prea mari de levodopa. Cu toate acestea, când terapia cu Tasmar este întreruptă din alte motive, doza de levodopa va trebui probabil mărită în așa fel încât să ajungă la nivele egale sau mai mari decât cele dinaintea inițierii tratamentului cu Tasmar, în special dacă pacientului i s-a redus în mod substanțial doza de levodopa la începerea tratamentului cu Tasmar. Ajustarea dozei de levodopa va fi probabil necesară la 1 - 2 zile după întreruperea tratamentului cu Tasmar.

Pacienți cu afecțiuni renale (vezi 5.2): Nu se recomandă ajustarea dozei de Tasmar la pacienții cu afecțiuni renale ușoare sau moderate (clearance al creatininei de 30 ml/min sau mai mare).

Pacienți cu afecțiuni hepatice (vezi 4.3): Tasmar este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice sau cu valori crescute ale enzimelor hepatice.

Pacienți vârstnici: Nu se recomandă ajustarea dozei de Tasmar la pacienții vârstnici.

Copii: Deoarece nu există date disponibile, Tasmar nu trebuie utilizat la copii. Nu a fost identificat un potențial de utilizare a tolcaponei la pacienții pediatrici.

Metodă de administrare

Tasmar se administrează oral, de 3 ori/zi. Prima doză de Tasmar a zilei trebuie luată împreună cu prima doză de produs care conține levodopa a zilei, iar dozele ulterioare trebuie administrate după aproximativ 6 și respectiv 12 ore.

Tasmar poate fi luat cu sau fără alimente (vezi 5.2).

Comprimatele de Tasmar sunt filmate și trebuie înghițite întregi deoarece tolcapona are gust amar.

Tasmar poate fi asociat cu toate formele farmaceutice de levodopa/benserazidă și levodopa/carbidopa (vezi de asemenea 4.5).

4.3 Contraindicații

Tasmar este contraindicat la pacienții cu:

- Dovezi ale unei afecțiuni hepatice sau valori crescute ale enzimelor hepatice
- Diskinezie severă
- Antecedente de complex de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign (SNM) și/sau rabdomioliză non-traumatică sau hipertermie
- Hipersensibilitate la tolcaponă sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului
- Feocromocitom

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Terapia cu Tasmar trebuie inițiată numai de către un medic cu experiență în managementul bolii Parkinson avansate, pentru a se asigura o evaluare adecvată a raportului risc/beneficiu. Tasmar nu trebuie prescris până când pacientul nu este informat în detaliu asupra riscurilor.

Tasmar trebuie întrerupt dacă nu se observă beneficii clinice semnificative în decurs de 3 săptămâni de la inițierea tratamentului, indiferent de doză.

Afectarea hepatică:

Datorită riscului apariției unor afecțiuni hepatice rare însă potențial letale, Tasmar este indicat numai la pacienții cu boală Parkinson idiopatică cu fluctuații motorii responsivă la levodopa, care nu răspund sau prezintă intoleranță la alți inhibitori COMT. Monitorizarea periodică a enzimelor hepatice nu poate prevedea cu acuratețe debutul hepatitei fulminante. Cu toate acestea, se consideră că, în general, depistarea timpurie a afectării hepatice medicamentoase și întreruperea imediată a medicației suspectate sporește șansele de vindecare. Afectarea hepatică a apărut cel mai adesea între 1 lună și 6 luni de la începerea tratamentului cu Tasmar. În plus s-au raportat, rar, cazuri de hepatită cu debut întârziat după aproximativ 18 luni de tratament. Trebuie de asemenea reținut că pacientele de sex feminin prezintă un risc mai mare de afectare hepatică (vezi 4.8).

Înainte de începerea tratamentului: Tasmar nu trebuie prescris dacă testele funcției hepatice prezintă valori anormale sau dacă există semne de insuficiență hepatică. Dacă Tasmar urmează să fie prescris, pacientul va fi informat care sunt semnele și simptomele care pot indica afectarea hepatică și că, într-un astfel de caz, trebuie să contacteze de urgență medicul.

Pe parcursul tratamentului: Funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de 2 săptămâni în primul an de terapie, la intervale de 4 săptămâni în următoarele 6 luni și apoi la intervale de 8 săptămâni. Dacă doza se mărește la 200 mg de 3 ori/zi, monitorizarea enzimelor hepatice trebuie efectuată înainte de mărirea dozei, și apoi reinițiată la intervalele de timp de mai sus. Tratamentul trebuie întrerupt imediat dacă ALT și/sau AST depășesc limita superioară a valorilor normale sau dacă apar simptomele sau semnele care sugerează debutul insuficienței hepatice (greață persistentă, oboseală, letargie, anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit, sensibilitate în cadranul superior drept).

Dacă tratamentul este întrerupt: Pacienții care prezintă semne de afectare hepatică acută în timpul tratamentului cu Tasmar, și la care administrarea medicamentului este întreruptă, prezintă un risc mai ridicat de afectare hepatică dacă Tasmar este reintrodus. În consecință, nu se recomandă reluarea tratamentului la acești pacienți.

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM):

La pacienții cu Parkinson, SNM tinde să apară la întreruperea sau oprirea medicațiilor dopaminergice. În consecință dacă simptomele apar după întreruperea tratamentului cu Tasmar, medicul trebuie să aibă în vedere mărirea dozei de levodopa a pacientului (vezi 4.2).

Cazuri izolate de SNM au fost asociate tratamentului cu Tasmar. Simptomele debutează de obicei pe parcursul tratamentului cu Tasmar sau imediat după întreruperea acestuia. SNM este caracterizat prin simptome motorii (rigiditate, mioclonus și tremor) și modificări ale stării psihice (agitație, confuzie, stupoare și comă), temperatură ridicată, disfuncție autonomă (tensiune arterială oscilantă, tahicardie) și creșterea creatin fosfokinazei (CPK) serice, care ar putea fi o consecință a miolizei. Un diagnostic de SNM trebuie avut în vedere chiar dacă nu toate simptomele de mai sus sunt prezente. În cazul unui astfel de diagnostic, Tasmar trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie urmărit îndeaproape.

Înainte de începerea tratamentului: Pentru a reduce riscul de SNM, Tasmar nu trebuie prescris pacienților cu diskinezie severă sau cu antecedente de SNM, inclusiv de rabdomioliză sau hipertermie (vezi 4.3). Pacienții cărora li se administrează medicații multiple cu efecte asupra SNC (de ex. antidepressive, neuroleptice, anticolinergice) pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta SNM.

Diskinezie, greață și alte reacții adverse asociate levodopei: Pacienții pot prezenta o creștere a reacțiilor adverse asociate levodopei. Reducerea dozei de levodopa (vezi 4.2) poate atenua adesea aceste reacții adverse.

Diareea: În studii clinice, 16% respectiv 18% din pacienții cărora li s-au administrat 100 mg și respectiv 200 mg Tasmar de 3 ori/zi au prezentat diaree comparativ cu 8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Diareea asociată cu Tasmar a început de obicei la 2 - 4 luni de la inițierea terapiei. Diareea a dus la retragerea a 5% și respectiv 6% din pacienții cărora li s-au administrat 100 mg și respectiv 200 mg Tasmar de 3 ori/zi, comparativ cu 1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Interacțiunea cu benserazida: Datorită interacțiunii dintre benserazidă și tolcaponă la doze mari (care duce la nivelele crescute de benserazidă) medicul trebuie, până când se va acumula mai multă experiență, să fie atent la reacțiile adverse legate de doză (vezi 4.5).

Inhibitorii MAO: Tasmar nu trebuie administrat împreună cu inhibitorii neselectivi ai monoamin-oxidazei (MAO) (ca de exemplu fenelzina și tranilcipromina). Asocierea de inhibitori ai MAO-A și MAO-B este echivalentă cu inhibarea neselectivă a MAO; ca urmare, ei nu trebuie administrați concomitent cu Tasmar și preparate de levodopa (vezi de asemenea 4.5). Inhibitorii selectivi ai MAO-B nu trebuie folosiți la doze mai mari decât cele recomandate (de exemplu selegilina 10 mg/zi) atunci când sunt administrați concomitent cu Tasmar.

Warfarina: Deoarece informațiile clinice sunt limitate în ceea ce privește asocierea de warfarină și tolcaponă, în caz de administrare concomitentă trebuie monitorizați parametrii coagulării.

Intoleranța la lactoză: Fiecare comprimat conține lactoză 7,5 mg ; această cantitate nu este probabil suficientă pentru a induce simptome de intoleranță la lactoză.

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la lactoză, la galactoză, cu deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Populații speciale: Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) trebuie tratați cu prudență. Nu sunt disponibile informații despre tolerabilitatea tolcaponei în aceste populații (vezi 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este cunoscut că Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, crește biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacțiile adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Cele mai frecvente dintre acestea sunt accentuarea fenomenelor de diskinezie, greață, vărsături, dureri abdominale, sincopă, simptome ortostatice, constipație, tulburări de somn, somnolență, halucinație.

Levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de adormire cu debut brusc. Debutul brusc al adormirii în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără semne de avertizare, a fost raportat foarte rar. Pacienții trebuie informați de aceasta și sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje. Pacienți care au prezentat somnolență și/sau un episod de adormire cu debut brusc nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje. Mai mult, se poate avea în vedere reducerea dozei de levodopa sau întreruperea terapiei.

Legarea de proteine: Deși tolcapona se leagă în proporție mare de proteine, studiile *in vitro* au demonstrat că tolcapona în concentrații terapeutice nu deplasează warfarina, tolbutamida, digitoxina și fenitoina de pe locurile lor de legare.

Catecoli și alte medicamente metabolizate de catecol-O-metiltransferază (COMT): Tolcapona poate să influențeze farmacocinetica medicamentelor metabolizate de COMT. Totuși nu s-a observat niciun efect asupra farmacocineticii carbidopa ca substrat al COMT. S-a observat o interacțiune cu benserazida, ceea ce ar putea duce la niveluri crescute ale benserazidei și metabolitului activ al acesteia. Mărimea efectului a depins de doza de benserazidă. Concentrațiile plasmatiche ale benserazidei, observate după administrarea concomitentă de tolcaponă și benserazidă-25 mg/levodopa s-au încadrat în intervalul de valori observate numai pentru levodopa/benserazidă. Pe de altă parte, după administrarea concomitentă de tolcaponă și benserazidă-50 mg/levodopa, concentrațiile plasmatiche ale benserazidei pot depăși nivelele observate de obicei numai pentru levodopa/benserazidă. Efectul tolcaponei asupra farmacocineticii altor medicamente metabolizate de COMT cum ar fi α -metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina și isoprenalina nu a fost evaluat. Medicul trebuie să fie atent la reacțiile adverse provocate de posibilele creșteri ale nivelului plasmatic al acestor medicamente, atunci când sunt administrate concomitent cu Tasmar.

Efectul tolcaponei asupra metabolizării altor medicamente: Datorită afinității sale pentru citocromul CYP2C9 *in vitro*, tolcapona poate interfera cu medicamentele al căror clearance este dependent de această cale metabolică, precum tolbutamida și warfarina. Tolcapona nu a modificat farmacocinetica tolbutamidei într-un studiu de interacțiune. Ca urmare, par improbabile interacțiunile relevante clinic care implică citocromul CYP2C9.

Deoarece informațiile clinice privind interacțiunea dintre warfarină și tolcaponă sunt limitate, trebuie monitorizați parametrii coagulării când aceste două medicamente se administrează concomitent.

Tolcapona nu modifică farmacocinetica desipraminei, deși ambele medicamente utilizează glucuronidarea drept cale principală de metabolizare.

Medicamente care cresc nivelul catecolaminelor: Deoarece tolcapona interferează cu metabolizarea catecolaminelor, sunt teoretic posibile interacțiuni cu alte medicamente care influențează nivelurile catecolaminelor.

Tolcapona nu a influențat efectul efedrinei, un simpatomimetic indirect, asupra parametrilor hemodinamici sau nivelurilor plasmatiche ale catecolaminelor, nici în repaus, nici în cursul efortului. Deoarece tolcapona nu a modificat tolerabilitatea efedrinei, aceste medicamente se pot administra concomitent.

La administrarea Tasmar împreună cu levodopa/carbidopa și desipramină, tensiunea arterială, frecvența pulsului și concentrația plasmatică a desipraminei nu s-au modificat semnificativ. În ansamblu frecvența reacțiilor adverse a crescut puțin. Aceste reacții adverse au fost previzibile pe baza reacțiilor adverse individuale cunoscute ale celor 3 medicamente. Ca urmare, se recomandă prudență în administrarea de inhibitori potenți ai recaptării noradrenalinei, cum ar fi desipramina, maprotilina sau venlafaxina, la pacienții cu boală Parkinson în tratament cu Tasmar și preparate de levodopa.

În studii clinice, pacienții cărora li s-au administrat Tasmar/produse care conțin levodopa au raportat un profil de reacții adverse similar, indiferent dacă li s-a administrat concomitent și selegilina (un inhibitor de MAO-B).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: La șobolani și iepuri, după administrarea tolcaponei s-a observat o toxicitate embriofetală (vezi 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Nu există date adecvate privind utilizarea tolcaponei la femeile gravide. Ca urmare, Tasmar trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptare: În studiile la animale, tolcapona a fost excretată în laptele matern.

Siguranța tolcaponei la sugari nu este cunoscută; ca urmare femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Tasmar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Tasmar asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu există dovezi din studiile clinice conform cărora Tasmar afectează negativ capacitatea pacientului de a conduce sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea pacienții trebuie informați că datorită simptomelor bolii Parkinson capacitatea lor de a conduce și de a opera mașini poate fi afectată negativ.

Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, este cunoscut ca măbind biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacțiile adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Pacienții tratați cu levodopa care prezintă somnolență și/sau episoade de adormire cu debut brusc trebuie informați să nu conducă sau să nu ia parte la activități (de ex. folosirea de utilaje) în care o stare de vigilență diminuată îi poate expune pe ei personal sau alte persoane riscului unor accidente grave sau letale până când aceste episoade recurente și somnolența nu sunt rezolvate (vezi de asemenea punctul 4.4.).

4.8 Reacții adverse

Cele mai des observate reacții adverse asociate utilizării Tasmar, care apar mai frecvent decât la pacienții tratați cu placebo, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Tasmar, în calitate de inhibitor COMT, este cunoscut ca măbind biodisponibilitatea levodopei administrate concomitent. Creșterea stimulării dopaminergice rezultată poate duce la reacții adverse dopaminergice observate după inițierea tratamentului cu inhibitori COMT. Cele mai frecvente dintre acestea sunt accentuarea fenomenelor de diskinezie, greață, vărsături, dureri abdominale, sincopă, simptome ortostatice, constipație, tulburări de somn, somnolență, halucinație.

În studii clinice, singura reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului cu Tasmar a fost diareea (vezi 4.4).

Creșteri ale alanil-aminotransferazei (ALT) de peste 3 ori față de limita superioară a normalului (LSN) s-au înregistrat la 1% din pacienții tratați cu 100 mg Tasmar de 3 ori/zi, și la 3% din cei tratați cu 200 mg de 3 ori/zi. Creșterile au fost de circa două ori mai frecvente la femei. Aceste creșteri au apărut de regulă în decurs de 6-12 săptămâni de la inițierea tratamentului și nu au fost însoțite de niciun semn sau simptom clinic. În circa jumătate din cazuri, nivelul transaminazelor a revenit spontan la valorile inițiale în timpul continuării tratamentului cu Tasmar. În restul cazurilor, după întreruperea tratamentului, valorile transaminazelor au revenit la nivelele anterioare.

După punerea pe piață a produsului s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatocelulară severă urmată de deces (vezi 4.4).

S-au raportat cazuri izolate de pacienți cu simptome sugestive pentru complexul de simptome asociate Sindromului Neuroleptic Malign (vezi 4.4) după reducerea sau întreruperea tratamentului cu Tasmar, sau după introducerea tratamentului cu Tasmar, când aceasta a fost urmată de o reducere substanțială a celorlalte medicații dopaminergice concomitente. În plus, au fost observate cazuri de rabdomioliză, secundară la SNM, sau diskinezie severă.

Modificări de culoare ale urinei: Tolcapona și metaboliții săi sunt galbeni și pot să determine o intensificare a culorii urinei pacientului, care nu este nocivă.

Experiența dobândită cu Tasmar în cadrul studiilor randomizate, paralele, placebo-controlate, efectuate la pacienți cu boală Parkinson, este arătată în tabelul alăturat, care prezintă reacțiile adverse potențial legate de Tasmar.

Rezumatul potențialelor reacții adverse asociate tratamentului cu Tasmar, cu rata brută de incidență înregistrată în studii placebo-controlate de faza III:

Aparate, sisteme și organe	Incidență*	Reacții adverse	Placebo N=298 (%)	Tolcaponă 100 mg de 3 ori/zi N=296 (%)	Tolcaponă 200 mg de 3 ori/zi N=298 (%)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață	17,8	30,4	34,9
		Anorexie	12,8	18,9	22,8
		Diaree	7,7	15,5	18,1
	Frecvente	Vărsături	3,7	8,4	9,7
		Constipație	5,0	6,4	8,4
		Xerostomie	2,3	4,7	6,4
		Dureri abdominale	2,7	4,7	5,7
		Dispepsie	1,7	4,1	3,0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere în piept	1,3	3,4	1,0
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului respirator superior	3,4	4,7	7,4
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Diskinezie	19,8	41,9	51,3
		Distonie	17,1	18,6	22,1
		Cefalee	7,4	9,8	11,4
		Amețeală	9,7	13,2	6,4
	Frecvente	Hipokinezie	0,7	0,7	2,7
Tulburări psihiatrice	Foarte frecvente	Tulburare de somn	18,1	23,6	24,8
		Visare excesivă	17,1	21,3	16,4
		Somnolență	13,4	17,9	14,4
		Confuzie	8,7	10,5	10,4
		Halucinație	5,4	8,4	10,4
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Modificarea culorii urinei	0,7	2,4	7,4
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Gripă	1,7	3,0	4,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Transpirație abundentă	2,3	4,4	7,4
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Simptome ortostatice	13,8	16,6	16,8
	Frecvente	Sincopă	2,7	4,1	5,0

* Foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100 <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000 < 1/100); rare (1/10000 <1/1000); foarte rare (< 1/10000)

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri izolate de supradozaj accidental sau intenționat cu comprimate de tolcaponă. Totuși circumstanțele clinice ale acestor cazuri au fost atât de diverse, încât nu se pot trage concluzii generale pe baza lor.

Cea mai mare doză de tolcaponă administrată la om a fost de 800 mg de 3 ori/zi, cu sau fără administrare concomitentă de levodopa, în cadrul unui studiu de 1 săptămână la voluntari vârstnici sănătoși. Concentrația plasmatică maximă a tolcaponei la această doză a fost în medie de 30 µg/ml (comparativ cu 3 și respectiv 6 µg/ml, la 100 respectiv 200 mg tolcaponă de 3 ori/zi). S-au observat greață, vărsături și amețeală, în special în asocieră cu levodopa.

Tratamentul supradozajului: Se recomandă spitalizarea. Sunt indicate măsuri generale de susținere. Datorită proprietăților fizico-chimice ale compusului, hemodializa este puțin probabil să fie utilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Tolcapona este un inhibitor reversibil, selectiv, și activ pe cale orală al catecol-O-metiltransferazei (COMT). Administrat concomitent cu levodopa și cu un inhibitor al decarboxilazei aminoacizilor aromatici (AADC-I), determină niveluri plasmatică mai stabile ale levodopei, prin reducerea metabolizării acesteia în 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanină (3-OMD).

Nivelurile plasmatică mari de 3-OMD s-au asociat cu un răspuns slab la levodopa la pacienții cu boală Parkinson. Tolcapona reduce în mod substanțial formarea de 3-OMD.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antiparkinson, codul ATC: NO4BX01

Farmacologie clinică

Studiile la voluntari sănătoși au arătat că tolcapona administrată pe cale orală inhibă reversibil activitatea COMT în eritrocitele umane. Această inhibare este strâns legată de concentrația plasmatică a tolcaponei. La 200 mg tolcaponă, inhibarea maximă a activității eritrocitare a COMT este în medie de peste 80%. În timpul administrării unei doze de Tasmar de 200 mg de 3 ori/zi, inhibarea minimă a activității eritrocitare a COMT este de 30% - 45%, fără dezvoltarea toleranței.

O creștere tranzitorie a activității eritrocitare a COMT, superioară nivelului măsurat înainte de începerea tratamentului, a fost observată după oprirea tolcaponei. Cu toate acestea, un studiu efectuat la pacienți cu boala Parkinson a confirmat că după întreruperea tratamentului nu s-a înregistrat o modificare semnificativă a farmacocineticii levodopei sau a răspunsului pacientului la levodopa comparativ cu nivelurile anterioare tratamentului.

Când se administrează împreună cu levodopa, Tasmar crește biodisponibilitatea relativă (ASC) a acesteia de aproximativ 2 ori. Aceasta se datorează unei scăderi a clearance-ului L-dopei care duce la o prelungire a timpului de înjumătățire prin eliminare terminal ($t_{1/2}$) a levodopei. În general, media concentrației plasmatică maxime a levodopei (C_{max}) și timpul de realizare a acesteia (t_{max}) nu sunt afectate. Instalarea efectului are loc după prima administrare. Studii efectuate la voluntari sănătoși și pacienți cu boală Parkinson au confirmat că efectul maxim se obține cu 100 – 200 mg tolcaponă. Tolcapona a scăzut profund și dependent de doză nivelurile plasmatică ale 3-OMD atunci când a fost administrată cu levodopa și un inhibitor al decarboxilazei aminoacizilor aromatici (AADC-I) (benserazidă sau carbidopa).

Efectul tolcaponei asupra farmacocineticii levodopei este similar altor forme farmaceutice de levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa; este independent de doza de levodopa, raportul cantitativ levodopa/AADC-I (benserazidă sau carbidopa) și folosirea formelor cu eliberare prelungită.

Studii clinice

Studiile clinice dublu-oarb placebo-controlate au arătat o reducere semnificativă, de aproximativ

20-30%, a perioadei OFF și o prelungire similară a perioadei ON, însoțite de reducerea severității simptomelor la pacienții fluctuanți cărora li s-a administrat Tasmar. Evaluarea globală a eficacității de către investigatori a arătat de asemenea o ameliorare semnificativă.

Un studiu dublu-orb a comparat Tasmar cu entacapon la pacienții cu boală Parkinson care prezentau o perioadă OFF de cel puțin 3 ore/zi și care primeau un tratament cu levodopa optimizat. Variabila primară a fost proporția de pacienți cu o prelungire a perioadei ON de 1 oră sau mai mult (vezi tabelul 1).

Tab. 1 Variabila primară și variabilele secundare ale studiului dublu-orb

	Entacaponă N=75	Tolcaponă N=75	Valoare p	Î 95%
Variabila primară				
Număr (proporție) cu prelungire ≥ 1 oră a perioadei ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
Variabila secundară				
Număr (proporție) cu ameliorare moderată sau substanțială	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1
Număr (proporție) ameliorați atât după variabila primară cât și după cea secundară	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În domeniul terapeutic, farmacocinetica tolcaponei este liniară și independentă de administrarea concomitentă de levodopa/AADC-I (benserazidă și carbidopa).

Absorbție: Tolcapona se absoarbe rapid, cu un t_{max} de aproximativ 2 ore. Biodisponibilitatea absolută a unei administrări orale este în jur de 65%. Tolcapona nu se acumulează la administrarea a 3 doze zilnice de 100 sau 200 mg. La aceste doze, C_{max} este de aproximativ 3 și respectiv 6 $\mu\text{g/ml}$. Alimentele întârzie și reduc absorbția tolcaponei, dar biodisponibilitatea relativă a unei doze de tolcaponă luată la o masă este totuși de 80% până la 90%.

Distribuție: Volumul de distribuție (V_{ss}) al tolcaponei este mic (9 l). Tolcapona nu se distribuie extensiv în țesuturi, datorită legării sale în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,9%). Experimentele *in vitro* au demonstrat că tolcapona se leagă în principal de albumina serică.

Metabolizare/eliminare: Tolcapona este aproape complet metabolizată înainte de excreție, o cantitate foarte mică (0,5% din doză) regăsindu-se nemodificată în urină. Principala cale metabolică a tolcaponei este conjugarea la glucuronidul său inactiv. În plus, compusul este metilat de către COMT în 3-O-metil-tolcaponă și metabolizat de izoenzimele 3A4 și 2A6 ale citocromului P450 într-un alcool primar (hidroxilare a grupului metil) care este ulterior oxidat la un acid carboxilic. Într-o măsură mai mică au loc reducerea într-o amină putativă și N-acetilarea consecutivă. După administrarea orală, 60% din derivații medicamentului se excretă prin urină și 40% prin fecale.

Tolcapona este un medicament cu o rată de extracție mică (raport de extracție = 0,15), cu un clearance sistemic moderat, de aproximativ 7 l/oră. $T_{1/2}$ al tolcaponei este de aproximativ 2 ore.

Insuficiența hepatică: Datorită riscului afectării hepatice observat după punere pe piață, Tasmar este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice sau cu valori crescute ale enzimelor hepatice. Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică a arătat că hepatopatiile non-cirotice moderate nu au niciun impact asupra farmacocineticii tolcaponei. Cu toate acestea, la pacienții cu ciroză hepatică moderată, clearance-ul tolcaponei libere a scăzut cu aproape 50%. Această reducere poate determina dublarea concentrației medii a medicamentului nelegat.

Insuficiența renală: Farmacocinetica tolcaponei nu a fost investigată la pacienți cu insuficiență renală. Cu toate acestea relația dintre funcția renală și farmacocinetica tolcaponei a fost investigată folosindu-

se farmacocinetica populației din cursul studiilor clinice. Datele a peste 400 pacienți au confirmat că în cadrul unui interval larg de valori ale clearance-ului creatininei (30-130 ml/min), farmacocinetica tolcaponei nu este afectată de funcția renală. Aceasta se poate explica prin faptul că doar o cantitate neglijabilă de tolcaponă nemodificată se excretă urinar, și că principalul metabolit al tolcaponei, glucuronidul său, se excretă atât urinar cât și biliar (fecale).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Carcinogenitate, mutagenitate: 3% și respectiv 5% din șobolani din grupurile cu doze medii și mari din studiul de 24 luni asupra carcinogenității au prezentat tumori epiteliale renale (adenoame sau carcinoame). Cu toate acestea nu s-au observat semne de toxicitate renală în grupul cu doză mică. O incidență crescută de adenocarcinoame uterine a fost observată în grupul cu doză mare din studiul carcinogenității la șobolan. Nu s-au evidențiat modificări renale similare în studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece și câine.

Mutagenitate: Tolcapona nu s-a dovedit a fi genotoxică în cadrul unei serii de studii de mutagenitate.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere: Tolcapona, atunci când este administrată individual, nu s-a dovedit a fi teratogenă sau a avea efecte relevante asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu (anhidru)
Celuloză microcristalină
Polividonă K30
Glicolat de amidon sodic
Lactoză monohidrat
Talc
Stearat de magneziu

Film:

Metilhidroxipropilceluloză
Talc
Oxid galben de fer (E 172)
Etilceluloză
Dioxid de titan (E 171)
Triacetin
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tasmar este disponibil în blistere de PVC/PE/PVDC (cutii de 30 și 60 comprimate filmate) și flacoane din sticlă (cutii de 30, 60 și 100 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Marea Britanie

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

27 august 1997 / 31 octombrie 2004

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI