Тасмар



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Толкапон

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой от бледно-желтого до светло-желтого цвета, шестиугольные, двояковыпуклые, с гравировкой "ROCHE 100" на одной стороне.

	1 таб.
толкапон	100 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон K-30, натрия крахмала гликолат, лактоза, тальк, магния стеарат.

Состав оболочки: метилпропилцеллюлоза, тальк, железа окись желтая, этилцеллюлозы дисперсия водная, титана диоксид, триацетин, натрия лаурилсульфат.

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
100 шт. - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой от оранжево-желтого до коричнево-желтого цвета, шестиугольные, двояковыпуклые, с гравировкой "ROCHE 200" на одной стороне.

	1 таб.
толкапон	200 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон K-30, натрия крахмала гликолат, лактоза, тальк, магния стеарат.

Состав оболочки: метилпропилцеллюлоза, тальк, железа окись желтая, этилцеллюлозы дисперсия водная, титана диоксид, триацетин, натрия лаурилсульфат.

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
100 шт. - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Селективный, обратимый ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). При одновременном применении с леводопой и ингибитором декарбоксилазы ароматических аминокислот (ИДАА) стабилизирует содержание леводопы в плазме, замедляя превращение леводопы в 3-метокси-4-гидрокси-L-фенилаланин. Толкапон хорошо проникает через ГЭБ. Таким образом, ингибирование КОМТ происходит как в головном мозге, так и на периферии. Стабильные концентрации леводопы в плазме и головном мозге приводят к более постоянной допаминергической стимуляции головного мозга, что повышает эффективность лечения и позволяет уменьшить суточную дозу леводопы.

При назначении Тасмара вместе с леводопой относительная биодоступность леводопы повышается приблизительно в 2 раза. Это связано со снижением суммарного клиренса леводопы, приводящего к увеличению терминального периода ее полувыведения. Обычно средняя максимальная концентрация леводопы в плазме и время ее достижения не изменяются. Действие препарата начинается после первого приема и сохраняется при длительном применении. Максимальный эффект препарата наблюдается при применении толкапона в дозе 100-200 мг. При назначении толкапона с леводопой/ИДАА (бенсеразидом или карбидопой) концентрация 3-метокси-4-гидрокси-L-фенилаланина в плазме значительно снижалась и зависела от дозы. Влияние толкапона на фармакокинетику леводопы одинаково для всех лекарственных форм препаратов леводопы/бенсеразида и леводопы/карбидопы.

В рекомендованной терапевтической дозе (по 100 и 200 мг 3 раза/сут) Тасмар, в среднем, на 20-30% уменьшает время "off" ("феномен истощения дозы") у больных с моторными флуктуациями (колебаниями двигательной активности), получающих леводопу/ИДАА. Тасмар позволяет существенно уменьшить дозу леводопы у больных паркинсонизмом с моторными флуктуациями и снижает потребность в увеличении дозы леводопы у нефлуктуирующих больных.

В клинических исследованиях длительностью до 1 года эффект Тасмара сохранялся как у флуктуирующих, так и у нефлуктуирующих больных.

Фармакокинетика

В терапевтическом диапазоне фармакокинетика толкапона носит линейный характер и не зависит от одновременно назначаемых препаратов леводопы/ИДАА (бенсеразида и карбидопы).

Всасывание

Препарат быстро всасывается. Время достижения C_{max} толкапона в плазме крови составляет около 2 ч. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет примерно 65%. При назначении толкапона в дозе 100 мг 3 раза/сут C_{max} составляет около 3 мкг/мл, в дозе 200 мг 3 раза/сут - 6 мкг/мл. Прием пищи задерживает всасывание толкапона, но относительная биодоступность препарата, принятого во время еды, составляет 80-90%.

Распределение

При назначении толкапона по 100 или 200 мг 3 раза/сут кумуляции не происходит.

V_d толкапона - 9 л. Толкапон незначительно проникает в ткани из-за выраженного связывания с белками плазмы (более 99.9%). In vitro показано, что толкапон связывается, в основном, с сывороточным альбумином.

Метаболизм и выведение

Перед выведением из организма толкапон почти полностью метаболизируется. В неизмененном виде в моче обнаруживается лишь крайне малое количество толкапона (0.5% дозы). Основной путь метаболизма толкапона - конъюгация с образованием неактивного глюкуронида. Кроме того, препарат метилируется под действием КОМТ (катехол-О-метилтрансферазы) в 3-О-метилтолкапон и метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP2A6 в первичный спирт, который затем окисляется с образованием карбоксикислоты. В меньшей степени происходит восстановление в амин с последующим N-ацетилированием. После приема внутрь 60% дозы препарата и его метаболитов выводится с мочой, 40% - с калом.

Толкапон характеризуется низким коэффициентом экстракции (0.15), умеренным системным клиренсом (7 л/ч). $T_{1/2}$ терминальной фазы толкапона составляет приблизительно 2 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика толкапона не изменяется при заболеваниях печени средней степени тяжести, не сопровождающихся циррозом. Однако при умеренно выраженном циррозе печени клиренс свободного толкапона снижается почти на 50%. В результате этого снижения средняя концентрация несвязанного толкапона может увеличиться в 2 раза.

Фармакокинетика толкапона у больных с почечной недостаточностью отдельно не изучалась. Однако связь фармакокинетики толкапона с функцией почек была изучена при оценке популяционной фармакокинетики в рамках клинических исследований. Данные по более чем 400 пациентам подтвердили, что в широком диапазоне клиренса креатинина (30-130 мл/мин) фармакокинетика толкапона не зависит от функции почек. Это можно объяснить тем, что с мочой выводится очень малое количество неизмененного толкапона, а его основной метаболит, глюкуронид толкапона, выводится как с мочой, так и с желчью (калом).

Показания к применению:

— в составе комбинированной терапии с препаратами леводопы/бенсеразида и леводопы/карбидопы у больных с идиопатическим паркинсонизмом и двигательными флуктуациями, у которых эффективна леводопа, но симптомы недостаточно скомпенсированы другими имеющимися препаратами, или у которых имеются противопоказания к применению альтернативных препаратов.

Относится к болезням:

- Паркинсонизм

Противопоказания:

— заболевания печени или повышение активности печеночных ферментов выше верхней границы нормы (т.к. повышается риск развития поражений печени);

— анамнестические указания на злокачественный нейролептический синдром, рабдомиолиз, тяжелые дискинезии;

— повышеная чувствительность к толкапону или другим компонентам препарата.

Тасмар не следует назначать в сочетании с неселективными МАО (например, фенелзином и транилципромином). Сочетание ингибитора МАО типа А с ингибитором МАО типа В эквивалентно неселективному угнетению активности МАО, поэтому нельзя назначать оба ингибитора вместе с Тасмаром и леводопой.

Способ применения и дозы:

Тасмар назначают внутрь 3 раза/сут. Каждый день первую дозу Тасмара следует принимать вместе с первой в этот день дозой леводопы, а последующие дозы принимают примерно через 6 и 12 ч.

Тасмар можно принимать во время еды или в интервалах между приемами пищи. Его можно сочетать со всеми лекарственными формами леводопы/бенсеразида и леводопы/карбидопы.

Рекомендованная доза Тасмара - по 100 мг 3 раза/сут, всегда в сочетании с препаратом леводопы/бенсеразида или леводопы/карбидопы. Лишь в исключительных случаях (когда ожидаемое увеличение клинических преимуществ оправдывает повышенный риск побочных реакций со стороны печени) дозу следует увеличить до 200 мг 3 раза/сут. Если увеличение дозы препарата до 200 мг 3 раза/сут не сопровождается дополнительными клиническими преимуществами, следует вернуться к дозе 100 мг 3 раза/сут.

В клинических исследованиях у большинства больных, принимавших препарат в суточной дозе более 600 мг, а также у пациентов с умеренными и тяжелыми дискинезиями, дозу леводопы пришлось уменьшить. Эти факторы, а также чувствительность больного к изменениям доз леводопы следует учитывать при решении вопроса о снижении суточной дозы леводопы после начала приема Тасмара. Среднее уменьшение суточной дозы леводопы, у тех больных, которым оно потребовалось, составило примерно 30%. Если дозу Тасмара увеличивают до 200 мг 3 раза/сут, может потребоваться дальнейшая коррекция дозы леводопы.

В ходе лечения Тасмаром для оптимизации клинических преимуществ комбинированной терапии дозу леводопы нужно корректировать.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 600 мг, поскольку это не приводит к увеличению эффективности.

Поскольку повышение концентрации леводопы при подавлении КОМТ может произойти уже после первого приема препарата, после отмены Тасмара увеличение дозы леводопы может также потребоваться уже в первые несколько дней.

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется. Безопасность Тасмара у **пациентов с выраженными нарушениями функции почек при КК < 30 мл/мин** не изучалась.

Побочное действие:

Данные клинических исследований

Самыми частыми нежелательными явлениями, наблюдающимися при приеме Тасмара чаще, чем в группе плацебо,

являются дискинезии (непроизвольные движения), тошнота, нарушения сна, анорексия и диарея (вплоть до отмены Тасмара). Обычно диарея развивается через 2-4 мес после начала терапии. Ее частота составляла 8% и 10%. У пациентов, получавших препарат в дозе 100 мг и 200 мг, диарея была причиной отмены у 5% и 6% пациентов соответственно, в то время как при приеме плацебо диарея была причиной отмены у 1% больных.

Описаны отдельные случаи развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), включая рабдомиолиз и гипертермию, после резкого уменьшения дозы или отмены Тасмара и других одновременно принимаемых допаминергических препаратов. Этот синдром характеризуется моторной симптоматикой (ригидностью мышц, миоклонусом, тремором), изменениями психического состояния (возбуждением, спутанностью сознания, ступором, комой), повышением температуры, вегетативными нарушениями (лабильным АД, тахикардией) и повышением содержания КФК в сыворотке, которое может происходить вследствие миолиза. Хотя ЗНС может проявляться всеми указанными симптомами, в некоторых случаях преобладают лишь некоторые из них. В редких случаях наблюдается рабдомиолиз, возникающий вторично при тяжелых дискинезиях или ЗНС. Более высокий риск ЗНС характерен для больных, получающих несколько препаратов, влияющих на различные метаболические пути в ЦНС (например, подавление или уменьшение допаминергической активности, подавление КОМТ, подавление МАО, серотонинергическая стимуляция).

У 1% больных, получавших Тасмар по 100 мг 3 раза/сут, и у 3% больных, получавших по 200 мг 3 раза/сут, наблюдалось более чем трехкратное превышение верхней границы нормальной активности АЛТ. У женщин вероятность повышения уровня трансаминаз в 2 раза выше. Это повышение обычно происходило в пределах 6-12 недель после начала лечения и не сопровождалось какой-либо клинической симптоматикой. Примерно в половине случаев уровни АЛТ самопроизвольно возвращались к исходным на фоне продолжения лечения Тасмаром. В остальных случаях ее активность возвращалась к исходной после отмены препарата.

Описаны редкие случаи тяжелого гепатоцеллюлярного поражения, в т.ч. фульминантного гепатита с летальным исходом.

Передозировка:

Симптомы: максимальная доза толкапона, принятая человеком, составила 800 мг 3 раза/сут как с одновременным приемом леводопы, так и без него. При этом максимальная концентрация толкапона в плазме составляла в среднем 30 мкг/мл (для сравнения - 3 мкг/мл и 6 мкг/мл при приеме доз 100 мг и 200 мг толкапона соответственно). В таких случаях возникали тошнота, рвота, головокружение, особенно при одновременном приеме леводопы.

Лечение: рекомендуется госпитализация. Показана поддерживающая терапия. Исходя из физико-химических свойств соединения, гемодиализ неэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Тасмар всегда назначают в сочетании с препаратами леводопы, которые, как известно, вызывают пороки развития скелета и внутренних органов у кроликов. Клинических исследований по применению Тасмара у беременных женщин не проводилось.

Применение Тасмара при беременности возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Исследования на животных показали, что толкапон выделяется с грудным молоком. Безопасность толкапона для грудных детей не установлена; поэтому при лечении Тасмаром следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Хотя толкапон в высокой степени связывается с белками плазмы крови, исследования in vitro показали, что в терапевтических концентрациях препарат не вытесняет другие лекарственные средства из мест их связывания с белками.

Тасмар может влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, метаболизируемых КОМТ. Тем не менее, влияния на фармакокинетику субстрата КОМТ - карбидопы - не наблюдалось. Было выявлено взаимодействие с бенсеразидом, которое может приводить к повышению концентраций бенсеразида и его активного метаболита. Выраженность этого эффекта зависит от дозы бенсеразида. Концентрации бенсеразида в плазме после одновременного приема толкапона и леводопы/бенсеразида-25 мг не выходили за пределы концентраций, наблюдаемые после приема только леводопы/бенсеразида. После одновременного назначения толкапона и леводопы/бенсеразида-50 мг концентрация бенсеразида в плазме может превысить ту, которая обычно имеет место после приема только леводопы и бенсеразида.

Действие толкапона на фармакокинетику других лекарственных средств, метаболизируемых КОМТ (таких как α-метилдопа, добутамин, апоморфин, адреналин, изопротеренол и изопреналин), не исследовалось. При назначении

этих препаратов вместе с Тасмаром необходимо решить вопрос об уменьшении их дозы.

Обладая аффинностью к цитохрому P_{450} 2C9in vitro, толкапон может теоретически влиять на лекарственные препараты, клиренс которых зависит от этого метаболического пути (толбутамид и варфарин). Однако на практике подобного взаимодействия обнаружено не было. Поскольку клиническая информация о сочетании варфарина и толкапона ограничена, при одновременном приеме этих препаратов необходимо контролировать показатели свертывания крови.

Лекарственное взаимодействие, обусловленное конкуренцией за глюкуронизацию, маловероятно, т.к. способность печени к глюкуронизации очень высока. Толкапон не изменял фармакокинетику дезипрамина, несмотря на то, что глюкуронизация является основным путем метаболизма обоих препаратов.

Толкапон не влиял на действие эфедрина (непрямого симпатомиметика), на гемодинамические параметры и содержание катехоламинов в плазме ни в покое, ни при физической нагрузке. Т.к. толкапон не влияет на переносимость эфедрина, возможно одновременное назначение данной комбинации.

При назначении Тасмара вместе с препаратами леводопы/карбидопы и дезипрамином достоверных изменений АД, ЧСС и концентрации дезипрамина в плазме не наблюдалось. Общая частота нежелательных явлений несколько возрастала. Эти нежелательные явления были предсказуемыми на основании известных побочных реакций на каждый из трех препаратов в отдельности. Следовательно, при назначении дезипрамина больным паркинсонизмом, получающим Тасмар и препараты леводопы, необходимо соблюдать осторожность.

В клинических исследованиях профиль побочного действия у больных, получавших Тасмар и леводопу, был одинаковым, независимо от одновременного приема селегилина (ингибитор МАО типа В). Данных о сочетании Тасмара с ингибиторами МАО типа А нет.

Особые указания и меры предосторожности:

Учитывая, что Тасмар должен назначаться в сочетании с леводопой/бенсеразидом и леводопой/карбидопой, инструкциями к применению этих лекарственных средств можно пользоваться и при их совместном применении с Тасмаром.

Из-за риска развития фульминантного гепатита, который может привести к летальному исходу, Тасмар нельзя считать препаратом первого ряда в дополнение к леводопе/бенсеразиду и карбидопе/бенсеразиду. С учетом риска поражения печени и того факта, что симптоматический эффект Тасмара проявляется достаточно быстро, у больных, у которых через 3 недели после начала лечения не отмечается существенного клинического улучшения, препарат следует отменить.

Функциональные печеночные пробы (активность АСТ, АЛТ) должны определяться до начала лечения Тасмаром, затем каждые 2 недели в первый год терапии, каждые 4 недели в последующие 6 мес и каждые 8 недель - в дальнейшем. Если дозу препарата увеличивают до 200 мг 3 раза/сут, перед этим необходим дополнительный контроль состояния функции печени, а после этого контроль активности трансаминаз проводится по вышеуказанной схеме.

Если активность печеночных ферментов превышает ВГН, препарат следует отменить. Его следует отменить и немедленно оценить функцию печени и при появлении жалоб и клинических симптомов, позволяющих предполагать развитие гепатотоксичности или гепатита (постоянная тошнота, слабость, сонливость, потеря аппетита, желтуха, потемнение мочи, зуд и болезненность в правом подреберье).

При приеме Тасмара могут усиливаться дискинезия, тошнота и другие побочные эффекты леводопы. Их можно ослабить, уменьшив дозу леводопы.

Если после отмены Тасмара возникают симптомы злокачественного нейролептического синдрома, лечащий врач должен решить вопрос об увеличении дозы леводопы.

Толкапон и его метаболиты имеют желтый цвет и могут усилить окрашивание мочи больного, что не представляет вреда.

Необходимо проявлять осторожность при лечении больных паркинсонизмом с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин). Данных о переносимости толкапона этой группой больных нет.

Данных об одновременном приеме Тасмара и ингибиторов МАО типа А нет, поэтому препараты в таком сочетании следует назначать с осторожностью.

При одновременном применении с Тасмаром селективные ингибиторы МАО типа В (например, селегилин) не должны использоваться в дозах, превышающих рекомендованные (например, 10 мг/сут для селегилина).

При нарушениях функции почек

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется. Безопасность Тасмара у пациентов с **выраженными нарушениями функции почек КК менее 30 мл/мин** не изучалась.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при заболеваниях печени или при повышении активности печеночных ферментов выше верхней границы нормы (т.к. повышается риск развития поражений печени).

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Срок годности для таблеток, покрытых оболочкой, 100 мг - 5 лет, для таблеток, покрытых оболочкой, 200 мг - 4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Tasmar