

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Tasmar 100 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tolcapone.  
Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Tasmar 100 mg es un comprimido recubierto con película, biconvexo, hexagonal, de color amarillo pálido a claro. Por un lado lleva las inscripciones “TASMAR” y “100”.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

Dado que Tasmar debe utilizarse solamente en combinación con levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa, la información sobre la prescripción de estas preparaciones de levodopa es también válida para su administración concomitante con Tasmar.

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tasmar está indicado en combinación con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras, que no responden o son intolerantes a otros inhibidores de la COMT (ver 5.1). Debido al riesgo de daño hepático agudo, potencialmente mortal, Tasmar no se debe considerar como un tratamiento de primera línea complementario a levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa (ver 4.4 y 4.8). Si no se observan beneficios clínicos considerables dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Tasmar.

### **4.2 Posología y forma de administración**

La administración de Tasmar está restringida a la prescripción y supervisión por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada.

#### *Posología*

La dosis recomendada de Tasmar es de 100 mg tres veces al día, siempre en combinación con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa. Sólo en circunstancias excepcionales se aumentará el tratamiento a 200 mg tres veces al día, cuando el incremento del beneficio clínico esperado justifique el aumento del riesgo de reacciones adversas hepáticas (Ver 4.4 y 4.8). Tasmar se interrumpirá si no se aprecian beneficios clínicos importantes en las 3 semanas tras el inicio del tratamiento (sin tener en cuenta la dosis). La dosis máxima terapéutica de 200 mg tres veces al día no debería excederse, ya que no hay evidencia de mayor eficacia a dosis más altas.

Se debe controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Tasmar y cada 2 semanas durante el primer año de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses y cada 8 semanas después. Si la dosis se aumenta a 200 mg 3 veces al día, es necesario un control hepático antes de aumentar la dosis y luego se reinicia el control hepático siguiendo la misma secuencia de frecuencias mencionada anteriormente (Ver 4.4 y 4.8).

Se debe interrumpir el tratamiento con Tasmar si la ALAT (alanina aminotransferasa) y/o ASAT (aspartato aminotransferasa) superan el límite superior del valor normal o los síntomas o signos sugieren el inicio de un fallo hepático (ver 4.4).

### **Ajustes de Levodopa durante el tratamiento con Tasmar:**

Como Tasmar disminuye la degradación de levodopa en el cuerpo, al iniciarse el tratamiento con Tasmar pueden darse efectos adversos debidos al aumento de las concentraciones de levodopa. En los ensayos clínicos, más del 70% de los pacientes que recibían más de 600 mg diarios de levodopa o aquellos que presentaban discinesias de moderadas a graves, requirieron una reducción en la dosis diaria de levodopa.

La reducción media de la dosis diaria de levodopa fue de aproximadamente el 30 % en aquellos pacientes que requirieron un ajuste en la dosis de levodopa. Cuando se empieza con Tasmar, se debe informar a todos los pacientes de los síntomas por exceso de levodopa y qué hacer si esto ocurre.

### **Ajustes de Levodopa cuando se interrumpe Tasmar:**

Las siguientes sugerencias se basan en consideraciones farmacológicas y no se han evaluado en los ensayos clínicos. No se debe disminuir la dosis de levodopa cuando se está interrumpiendo el tratamiento con Tasmar por los efectos adversos relacionados con el exceso de levodopa. Sin embargo, cuando se interrumpa el tratamiento con Tasmar por razones diferentes al exceso de levodopa, puede que la dosis de levodopa se tenga que aumentar a niveles iguales o mayores a los de antes de iniciar el tratamiento con Tasmar, especialmente si el paciente tuvo grandes descensos en levodopa al comenzar con Tasmar. En todos los casos, los pacientes deben ser monitorizados y educados sobre los síntomas de escasez de levodopa y qué hacer si esto ocurre. Lo más probable es que sean necesarios ajustes de levodopa dentro de los 1-2 días tras dejar Tasmar.

*Pacientes con alteración de la función renal (ver 5.2):* Para los pacientes con alteración renal leve o moderada, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Tasmar (aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o superior).

*Pacientes con alteración de la función hepática (ver 5.2):* Tasmar está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o enzimas hepáticas elevadas.

*Ancianos:* no se recomienda ajuste de la dosis de Tasmar para pacientes ancianos.

*Niños:* Tasmar no se debe administrar a niños ya que no existen datos disponibles. No se ha identificado el uso potencial de tolcapone en pacientes pediátricos.

### *Forma de administración*

Tasmar se administra por vía oral, tres veces al día. La primera dosis diaria de Tasmar se tomará junto con la primera dosis del día del preparado de levodopa, y las dosis siguientes deberán administrarse aproximadamente 6 y 12 horas más tarde.

Tasmar puede tomarse con o sin alimento (ver 5.2).

Los comprimidos de Tasmar son recubiertos y se deben tragar enteros debido al sabor amargo del tolcapone.

Tasmar puede combinarse con todas las formulaciones farmacéuticas de levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa (ver también 4.5).

## **4.3 Contraindicaciones**

Tasmar está contraindicado en pacientes con:

- Evidencia de enfermedad hepática o aumento de enzimas hepáticas.
- Discinesia grave
- Antecedentes de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) y/o Rabdomiólisis no traumática o Hipertermia.
- Hipersensibilidad al tolcapone o a al resto de sus componentes.
- Feocromocitoma.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La terapia con Tasmar sólo debe iniciarse por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad avanzada de Parkinson, para asegurar así una valoración apropiada del beneficio-riesgo. No se debe prescribir Tasmar hasta haberse realizado un análisis informativo completo de los riesgos con el paciente.

Tasmar debe interrumpirse si no se observan beneficios clínicos considerables dentro de las 3 semanas tras iniciar el tratamiento sin tener en cuenta la dosis.

##### **Lesión hepática:**

Debido al riesgo, raro pero potencialmente mortal, de lesión hepática aguda, Tasmar está únicamente indicado para tratar pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras que no respondieron o son intolerantes a otros inhibidores de la COMT. Los controles periódicos de las enzimas hepáticas puede que no sean indicativos seguros de un caso de hepatitis fulminante. Sin embargo, en general se cree que el rápido descubrimiento del daño hepático inducido por la medicación junto con la retirada inmediata de la medicación sospechosa hace que aumente la probabilidad de recuperación. El daño hepático ha ocurrido con mayor frecuencia entre el primer y sexto mes del inicio del tratamiento con Tasmar. Además, en raras ocasiones se han comunicado casos de hepatitis de aparición tardía tras aproximadamente 18 meses de tratamiento.

Se debería también tener en cuenta que las pacientes femeninas pueden presentar mayor riesgo de lesión hepática (ver 4.8)

**Antes de comenzar el tratamiento:** no se debe prescribir Tasmar si las pruebas de función hepática son anómalas o hay signos de alteración de la función hepática. Si se prescribe Tasmar, se informará al paciente de los signos y síntomas que pudieran indicar lesión hepática y que contacte con el médico inmediatamente.

**Durante el tratamiento:** La función hepática se controlará cada 2 semanas durante el primer año de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses y cada 8 semanas después. Si la dosis se aumenta a 200 mg 3 veces al día, es necesario un control de las enzimas hepáticas antes de aumentar la dosis, y luego se reinicia siguiendo la secuencia de frecuencias mencionada. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento si ALAT y/o ASAT sobrepasa el límite superior del valor normal o si los síntomas o signos sugiriesen el comienzo del desarrollo de la insuficiencia hepática (náusea persistente, cansancio, letargo, anorexia, ictericia, orina de color oscuro, prurito y dolor en el cuadrante superior derecho).

**Si el tratamiento se interrumpe:** Los pacientes que evidencien daño hepático agudo mientras están con Tasmar, y se suspenda el fármaco en ellos, podrían mostrar un aumento del riesgo de insuficiencia hepática si Tasmar se reestablece. Según esto, estos pacientes no se deben considerar para ser re-tratados

##### **Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM):**

En los pacientes de Parkinson, el SNM tiende a aparecer cuando se interrumpen o se dejan los medicamentos que intensifican la acción dopaminérgica. Por lo tanto, si los síntomas aparecen después de interrumpir Tasmar, los médicos deberían evaluar el aumento de la dosis de levodopa a los pacientes (ver 4.2).

Se han asociado casos aislados de SNM con el tratamiento con Tasmar. Los síntomas han aparecido generalmente durante el tratamiento con Tasmar o al poco tiempo de interrumpirlo. El SNM se caracteriza por síntomas motores (rigidez, mioclonía y temblor), alteraciones del estado mental (agitación, confusión, estupor y coma), temperatura elevada, disfunción autonómica (tensión sanguínea inestable, taquicardia) y una elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) sérica, que puede ser consecuencia de la miólisis. Aunque no se presenten

**todos los hallazgos mencionados se considerará el diagnóstico de SNM. Ante tal diagnóstico Tasmar se debe interrumpir inmediatamente y hacer un seguimiento estrecho del paciente.**

**Antes de iniciar el tratamiento: para reducir el riesgo de SNM, no se debe prescribir Tasmar a pacientes con discinesia grave o con antecedentes de SNM, incluyendo rabdomiólisis o hipertermia (ver 4.3). Los pacientes que reciben múltiples medicaciones con efecto sobre diferentes vías del SNC (p. ej.: antidepresivos, neurolépticos, anticolinérgicos) pueden suponer un mayor riesgo de desarrollo de SNM.**

*Discinesia, náuseas y otras reacciones adversas asociadas a levodopa:* Los pacientes pueden experimentar un aumento de las reacciones adversas asociados a la levodopa. Estas reacciones adversas suelen aliviarse reduciendo la dosis de levodopa (ver 4.2)

*Diarrea:* En los ensayos clínicos, presentaron diarrea el 16% y 18% de los pacientes que recibieron 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día de Tasmar respectivamente, frente al 8% de los pacientes que recibieron placebo. La diarrea asociada a Tasmar solía presentarse de 2 a 4 meses después del comienzo de la terapia. La diarrea llevó a la suspensión del tratamiento al 5% y 6% de los pacientes que recibieron Tasmar 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día respectivamente, frente al 1% de los pacientes que recibieron placebo.

*Interacción con la Benserazida:* Debido a la interacción existente entre dosis altas de benserazida y el tolcapone (dando lugar a un aumento en los niveles de benserazida), hasta que se haya obtenido más experiencia, el médico debe observar las reacciones adversas relacionadas con la dosis (ver 4.5).

*Inhibidores de la MAO:* No se administrará Tasmar junto con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO) (ej. fenelcina y tranilcipromina). La combinación de inhibidores de la MAO-A y MAO-B es equivalente a la inhibición no-selectiva de las MAO, por lo tanto no se deben administrar junto con Tasmar y preparaciones de levodopa (ver también 4.5). Los inhibidores selectivos de la MAO-B no se deben usar a dosis más altas de la recomendada (ej. selegilina 10 mg/día) cuando se administran con Tasmar.

*Warfarina:* Se deben monitorizar los parámetros de coagulación al administrar de forma conjunta warfarina y tolcapone ya que la información clínica sobre esta combinación es limitada.

*Intolerancia a la lactosa:* Cada comprimido contiene 7,5 mg de lactosa; probablemente esta cantidad no es suficiente para inducir síntomas de intolerancia a la lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de galactosa no deben tomar este medicamento.

*Poblaciones especiales:* Los pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) deben ser tratados con precaución. No se dispone de información sobre la tolerancia del tolcapone en estas poblaciones (ver 5.2).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se sabe que Tasmar, como inhibidor de la COMT, aumenta la biodisponibilidad de la levodopa al administrarla conjuntamente. El consecuente aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a los efectos adversos dopaminérgicos observados después del tratamiento con inhibidores de la COMT. Los más comunes son aumento de la discinesia, náusea, vómito, dolor abdominal, síncope, alteración ortostática, estreñimiento, trastornos del sueño, somnolencia, alucinaciones.

La levodopa se ha asociado con somnolencia y episodios de acceso de sueño repentino. Muy raramente se ha informado de acceso repentino de sueño durante las actividades cotidianas, en algunos casos sin señales de conciencia o aviso. Los pacientes deben ser informados de esta posibilidad y se les aconsejará precaución a la hora de conducir vehículos o utilizar maquinaria durante el tratamiento con levodopa. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de acceso repentino

de sueño deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria. Además, se puede considerar una reducción de la dosis de levodopa o fin del tratamiento.

*Unión a proteínas:* Aunque el tolcapone se une intensamente a las proteínas, los estudios *in vitro* han demostrado que el tolcapone a las concentraciones terapéuticas, no desplazó a la warfarina, tolbutamida, digitoxina y fenitoína de sus lugares de unión.

*Catecolaminas y otros medicamentos metabolizados por la catecol-O-metiltransferasa (COMT):* El tolcapone puede modificar la farmacocinética de los fármacos metabolizados por la COMT. No se ha observado ningún efecto sobre la farmacocinética de la carbidopa, sustrato de la COMT. Se ha observado una interacción con la benserazida, que puede conducir a un aumento en los niveles de la benserazida y su metabolito activo. La magnitud del efecto fue dependiente de la dosis de benserazida. Las concentraciones plasmáticas de benserazida observadas tras la administración simultánea de tolcapone y benserazida-25 mg/levodopa permanecieron todavía dentro del rango de valores observados con levodopa/benserazida sola. Por otra parte, tras la administración simultánea de tolcapone y benserazida-50 mg/levodopa, las concentraciones plasmáticas de benserazida podían verse aumentadas por encima de los niveles observados normalmente con levodopa/benserazida sola. No se ha evaluado el efecto del tolcapone sobre la farmacocinética de otros medicamentos metabolizados por la COMT como la  $\alpha$ -metildopa, la dobutamina, la apomorfina, la adrenalina y la isoprenalina. El médico debe observar las reacciones adversas causadas por el supuesto aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos cuando se combinan con Tasmár.

*Efecto del tolcapone sobre el metabolismo de otros fármacos:* Dada su afinidad por el citocromo *CYP2C9 in vitro*, el tolcapone puede interferir con fármacos cuyo aclaramiento dependa de esta vía metabólica, como la tolbutamida y la warfarina. En un estudio sobre interacción, el tolcapone no modificó la farmacocinética de la tolbutamida. Así pues, parece improbable que se desarrollen interacciones clínicamente importantes en las que esté implicado el citocromo *CYP2C9*.

Dado que la información clínica sobre la combinación de la warfarina y el tolcapone es limitada, se deberán monitorizar los parámetros de coagulación cuando se administren estos fármacos simultáneamente.

El tolcapone no alteró la farmacocinética de la desipramina, aún cuando ambos fármacos comparten la glucuronidación como vía metabólica principal.

*Medicamentos que aumentan las concentraciones de catecolaminas:* Considerando que el tolcapone interfiere en el metabolismo de las catecolaminas, teóricamente son posibles interacciones con otros fármacos que alteren los niveles de catecolaminas.

El tolcapone no modificó el efecto de la efedrina, un simpaticomimético indirecto, sobre los parámetros hemodinámicos o los niveles plasmáticos de catecolaminas, ni en reposo ni durante el ejercicio. Dado que el tolcapone no influyó tampoco en la tolerancia de la efedrina, estos fármacos pueden administrarse.

Cuando Tasmár se administró junto con levodopa/carbidopa y desipramina, no hubo cambios significativos en la tensión arterial, la frecuencia del pulso, ni la concentración plasmática de desipramina. En conjunto, la frecuencia de efectos adversos aumentó ligeramente. Estos efectos eran previsibles teniendo en cuenta las reacciones adversas conocidas para cada uno de los tres fármacos individualmente. Por consiguiente, se actuará con precaución cuando se administren inhibidores potentes de la captación de noradrenalina tales como la desipramina, maprotilina, o venlafaxina, en pacientes con la enfermedad de Parkinson tratados con Tasmár y preparados de levodopa.

En los ensayos clínicos, en los pacientes tratados con Tasmár/preparados de levodopa, se detectó un perfil similar de efectos adversos independientemente de si eran o no tratados concomitantemente con selegilina (inhibidor de la MAO-B).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

**Embarazo:** En ratas y conejos, se observó toxicidad embriofetal tras la administración de tolcapone (ver 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

No hay datos adecuados del uso de tolcapone en las mujeres embarazadas. Por consiguiente, Tasmár sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el posible riesgo para el feto.

**Lactancia:** En los estudios con animales, el tolcapone se excretaba en la leche materna.

Se desconoce la seguridad del tolcapone en niños; por ello, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Tasmár.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Tasmár sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

En los estudios clínicos no hay evidencia de que Tasmár influya negativamente en la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes que su capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria puede verse alterada por los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Se sabe que Tasmár, como inhibidor de la COMT, aumenta la biodisponibilidad de la levodopa cuando se administra conjuntamente. En consecuencia, el aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a los efectos adversos dopaminérgicos observados después del tratamiento con inhibidores de la COMT. Se debe informar a los pacientes tratados con Levodopa y que presentan somnolencia y/o episodios repentinos de sueño de abstenerse de conducir o desempeñar actividades en las que un estado de alerta disminuido puede ponerles a ellos u a otros en un riesgo de daño grave o muerte (ej. manejo de maquinaria) hasta que tales episodios recurrentes y somnolencia desaparezca (ver también Apartado 4.4)

#### **4.8 Reacciones adversas**

Los efectos adversos observados habitualmente asociados al uso de Tasmár que aparecieron con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, se detallan en la tabla incluida a continuación. Sin embargo, Tasmár, por ser inhibidor de la COMT, se sabe que aumenta la biodisponibilidad de la levodopa administrada de forma conjunta. El consiguiente aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a los efectos adversos dopaminérgicos observados tras el tratamiento con los inhibidores de la COMT. Los más comunes son aumento de la discinesia, náusea, vómitos, dolor abdominal, síncope, molestias ortostáticas, estreñimiento, trastornos del sueño, somnolencia y alucinaciones.

El único efecto adverso que habitualmente llevó a la supresión de Tasmár en los ensayos clínicos fue la diarrea (ver 4.4).

En el 1% de los pacientes que recibieron 100 mg de Tasmár tres veces al día, y en el 3% de los pacientes tratados con 200 mg tres veces al día, se registraron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) hasta más de tres veces el límite superior del valor normal. Estos aumentos fueron aproximadamente dos veces más frecuentes en las mujeres. Por lo general, las elevaciones se presentaron entre la 6ª y la 12ª semana después de haber comenzado el tratamiento, y no se asociaron con signos o síntomas clínicos. En aproximadamente la mitad de los casos, los niveles de las transaminasas regresaron espontáneamente a los valores basales sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Tasmár. En el resto de los casos, los niveles de transaminasas volvieron a los niveles previos al tratamiento tras la interrupción del mismo.

Durante el uso comercial, se han notificado casos excepcionales de lesión hepatocelular grave con resultado de muerte (ver 4.4)

Se han observado casos aislados de pacientes con síntomas que sugieren el Síndrome Neuroleptico Maligno (ver 4.4) tras la reducción de la dosis o supresión de Tasmar y tras la administración de Tasmar cuando se acompaña de una reducción significativa de otras medicaciones dopaminérgicas concomitantes. Además, se ha observado rabdomiólisis, secundaria a SNM o discinesia grave.

*Descoloración de la orina:* El tolcapone y sus metabolitos son de color amarillo y pueden causar una intensificación inofensiva en el color de la orina del paciente.

La experiencia con Tasmar obtenida en estudios paralelos, controlados con placebo y aleatorios, en pacientes con enfermedad de Parkinson, se muestra en la tabla siguiente donde se enumeran aquellas reacciones adversas con una relación potencial con Tasmar.

Resumen de los efectos adversos potencialmente relacionados con Tasmar, con tasas de incidencia brutas de los estudios controlados con placebo de la fase III:

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Incidencia*</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Placebo N=298 (%)</b>	<b>100 mg tres veces al día Tolcapone N=296 (%)</b>	<b>200 mg tres veces al día Tolcapone N=298 (%)</b>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	17,8	30,4	34,9
		Anorexia	12,8	18,9	22,8
	Frecuentes	Diarrea	7,7	15,5	18,1
		Vómitos	3,7	8,4	9,7
		Estreñimiento	5,0	6,4	8,4
		Xerostomía	2,3	4,7	6,4
		Dolor abdominal	2,7	4,7	5,7
		Dispepsia	1,7	4,1	3,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor torácico	1,3	3,4	1,0
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores	3,4	4,7	7,4
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Discinesia	19,8	41,9	51,3
		Distonía	17,1	18,6	22,1
	Frecuentes	Dolor de cabeza	7,4	9,8	11,4
		Mareos	9,7	13,2	6,4
		Hipocinesia	0,7	0,7	2,7
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Trastornos del sueño	18,1	23,6	24,8
		Sueños excesivos	17,1	21,3	16,4
	Frecuentes	Somnolencia	13,4	17,9	14,4
		Confusión	8,7	10,5	10,4
		Alucinaciones	5,4	8,4	10,4
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Decoloración de la orina	0,7	2,4	7,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Gripe	1,7	3,0	4,0

Clasificación por órganos y sistemas	Incidencia*	Reacciones adversas	Placebo N=298 (%)	100 mg tres veces al día Tolcapone N=296 (%)	200 mg tres veces al día Tolcapone N=298 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Aumento de la sudoración	2,3	4,4	7,4
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Problemas ortostáticos	13,8	16,6	16,8
	Frecuentes	Síncope	2,7	4,1	5,0

\* Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ )

#### 4.9 Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis, bien accidental o intencionada, con comprimidos de tolcapone. Sin embargo, las circunstancias clínicas de estos casos fueron tan variadas, que no se dispone de una conclusión general que pueda ser aplicada.

La dosis más alta de tolcapone administrada a humanos ha sido de 800 mg tres veces al día, con y sin coadministración de levodopa, en un estudio en voluntarios ancianos sanos durante una semana. Los picos de concentraciones plasmáticas de tolcapone con esta dosis fueron un promedio de 30  $\mu\text{g/ml}$  (frente a los 3 y 6  $\mu\text{g/ml}$  alcanzados con 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día de tolcapone respectivamente). Se observaron náuseas, vómitos y vértigo, particularmente en combinación con levodopa.

*Tratamiento de la sobredosis:* Se aconseja hospitalizar al paciente. Se adoptarán medidas de apoyo general. Considerando las propiedades fisicoquímicas del compuesto, no es probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El tolcapone es un inhibidor selectivo y reversible de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), activo por vía oral. Administrado concomitantemente con levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC-I), da lugar a concentraciones plasmáticas de levodopa más estables al disminuir la metabolización de levodopa a 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina (3-OMD).

Se han asociado valores plasmáticos elevados de 3-OMD con una respuesta pobre a la levodopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson. El tolcapone reduce notablemente la formación de 3-OMD.

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos, Código ATC: N04BX01

##### *Farmacología clínica*

Los estudios realizados en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que el tolcapone administrado por vía oral inhibe de manera reversible la actividad de la COMT en los eritrocitos humanos. Esta inhibición está estrechamente relacionada con la concentración plasmática de tolcapone. Con 200 mg de tolcapone, la inhibición máxima de la actividad eritrocitaria de la COMT es, en promedio, superior al 80%. La pauta de 200 mg de Tasmar tres veces al día conlleva a una inhibición de la actividad eritrocitaria de la COMT del 30-45%, sin que se desarrolle tolerancia.

Tras la retirada del tolcapone se ha observado una elevación transitoria de la actividad eritrocitaria de la COMT por encima del nivel previo al tratamiento. Ahora bien, un estudio en pacientes con Parkinson confirmó que, tras la suspensión del tratamiento, no variaron significativamente ni la farmacocinética de la levodopa ni la respuesta del paciente a la levodopa, con respecto a la situación anterior al tratamiento.

Cuando Tasmart se administra con levodopa, se eleva la biodisponibilidad relativa (AUC) de la levodopa aproximadamente al doble. Ello se debe a una disminución del aclaramiento de L-dopa que da lugar a la prolongación de la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de la levodopa. En general, no se registraron cambios ni en el valor medio de la concentración plasmática máxima de levodopa ( $C_{max}$ ) ni en el tiempo que tarda en alcanzarse ( $t_{max}$ ). El efecto se instaura tras la primera administración. Los estudios en voluntarios sanos y en pacientes con Parkinson confirmaron que el máximo efecto se produce con 100-200 mg de tolcapone.

Los valores plasmáticos de 3-OMD disminuyeron sensiblemente en función de la dosis de tolcapone cuando éste se administró en asociación con levodopa/AADC-I (inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos) (benserazida o carbidopa).

El efecto del tolcapone sobre la farmacocinética de la levodopa es similar con todas las formulaciones farmacéuticas de levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa: es independiente de la dosis de levodopa, de la relación levodopa/inhibidor de la descarboxilasa (benserazida o carbidopa), así como del uso de formulaciones de liberación sostenida.

### *Estudios clínicos*

Los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo han demostrado una reducción significativa de los períodos OFF de aproximadamente un 20% a un 30% y un incremento similar en el período ON, acompañado de una reducción de la gravedad de los síntomas en pacientes con fluctuaciones tratados con Tasmart. La evaluación global de la eficacia realizada por los investigadores también reveló una mejoría notable.

Un ensayo doble ciego comparó Tasmart con entacapone en pacientes con enfermedad de Parkinson que tuvieron al menos tres horas por día de período OFF mientras estaban recibiendo tratamiento con levodopa optimizado. El desenlace clínico primario fue la proporción de pacientes con un incremento de 1 ó más horas de período ON (ver Tabla 1).

**Tab. 1 Desenlace clínico principal, y secundario del ensayo doble ciego**

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	Valor p	95 %CI
<b>Desenlace clínico primario</b> Número (proporción) con > de 1 hora de período de respuesta ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Desenlace clínico secundario</b> Número (proporción) con mejoría moderada o relevante	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1
Número (proporción) mejorado sobre ambos desenlaces primario y secundario	13 (17 %)	24(32 %)	NA	NA

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En dosis terapéuticas, la farmacocinética del tolcapone es lineal e independiente de la administración concomitante de levodopa/inhibidor de la descarboxilasa (benserazida o carbidopa).

*Absorción:* El tolcapone se absorbe rápidamente siendo su  $t_{\text{máx}}$  de aproximadamente 2 horas. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral se sitúa en torno al 65%. El tolcapone no se acumula con una pauta de administración de 100 ó 200 mg tres veces al día. Con estas dosis, la  $C_{\text{máx}}$  es del orden de 3 y 6  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Aunque los alimentos retardan y disminuyen la absorción de tolcapone, la biodisponibilidad relativa de una dosis de tolcapone administrada junto con la comida sigue siendo del 80-90%.

*Distribución:* El volumen de distribución ( $V_{\text{ss}}$ ) del tolcapone es bajo (9 l). El tolcapone, no se distribuye ampliamente en los tejidos debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (>99,9%). Los ensayos *in vitro* mostraron que el tolcapone se une principalmente a la albúmina sérica.

*Metabolismo y eliminación:* El tolcapone se metaboliza casi por completo antes de excretarse; sólo una pequeña cantidad (0,5% de la dosis) se excreta inalterada por la orina. La vía principal de metabolización de tolcapone es la conjugación a su glucurónido inactivo. Además, el tolcapone es metilado por la COMT a 3-O-metil-tolcapone, así como metabolizado por el citocromo P450 3A4 y P450 2A6 a un alcohol primario (hidroxilación del grupo metilo), oxidado después a ácido carboxílico. En menor grado se produce la reducción a la amina correspondiente, seguida de su N-acetilación. Tras la administración oral, el 60% de estas sustancias se excretan por la orina, y el 40% por las heces.

El tolcapone es un fármaco con un coeficiente de extracción bajo (0,15) y un aclaramiento sistémico moderado de unos 7 l/h. La  $t_{1/2}$  del tolcapone es de aproximadamente 2 horas.

*Alteración hepática:* Tasmar está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o enzimas hepáticas aumentadas, debido al riesgo de lesión hepática observado durante la comercialización del producto. Un estudio en pacientes con alteración hepática ha puesto de manifiesto que las hepatopatías no cirróticas moderadas no influyen en la farmacocinética del tolcapone. Sin embargo, en los pacientes con hepatopatía cirrótica moderada el aclaramiento de tolcapone no ligado disminuyó en casi un 50%. Esta reducción podría elevar al doble la concentración media de fármaco no ligado.

*Alteración renal:* No se ha investigado la farmacocinética del tolcapone en pacientes con alteración renal. Sin embargo, la relación entre la función renal y la farmacocinética del tolcapone se ha investigado utilizando los datos de farmacocinética de la población durante los ensayos clínicos. Los datos de más de 400 pacientes han confirmado que sobre un amplio rango de valores de aclaramiento de creatinina (30-130 ml/min) la farmacocinética de tolcapone no está afectada por la función renal. Esto se puede explicar por el hecho de que solamente una cantidad insignificante de tolcapone inalterado es excretado por la orina, y el principal metabolito, el glucurónido de tolcapone, es excretado tanto por la orina como por la bilis (heces).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan daño especial en humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno, toxicidad a reproducción.

*Carcinogénesis, mutagénesis:* En el estudio de carcinogénesis a 24 meses, el 3% y 5% de las ratas de los grupos de dosis media y alta, respectivamente, desarrollaron tumores renales epiteliales (adenomas o carcinomas). Sin embargo, no se observó evidencia de toxicidad renal en el grupo de dosis bajas. En el grupo de dosis alta del estudio de carcinogénesis en ratas, se detectó una incidencia elevada de adenocarcinomas uterinos. No hubo hallazgos renales similares en los estudios de carcinogénesis en ratón o perros.

*Mutagénesis:* En una amplia serie de estudios de mutagénesis se puso de manifiesto que el tolcapone no es genotóxico.

*Toxicidad en la reproducción:* El tolcapone, administrado solo, no demostró ser teratógeno ni tener otros efectos importantes sobre la fertilidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:*

Hidrogenofosfato cálcico (anhidro)

Celulosa microcristalina

Polividona K30

Glicolato sódico de almidón

Lactosa monohidrato

Talco

Estearato de magnesio.

*Recubrimiento:*

Hidroxipropilmetilcelulosa

Talco

Oxido de hierro amarillo (E 172)

Etilcelulosa

Dióxido de titanio (E 171)

Triacetina

Laurilsulfato sódico.

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3 Periodo de validez**

5 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Tasmar se presenta en envases blíster PVC/PE/PVDC (envases de 30 y 60 comprimidos recubiertos con película) y en frascos de vidrio (envases de 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película).

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Valeant Pharmaceuticals Ltd.

Cedarwood, Chineham Business Park

Crockford Lane

Basingstoke

Hampshire, RG24 8WD

Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

27 de agosto de 1997 / 31 de agosto de 2004

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**