

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tasmar 100 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tolcapone.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Tasmar 100 mg è una compressa rivestita con film biconvessa, esagonale, di colore tra il pallido e il giallo chiaro, con le scritte "TASMAR" e "100" incise su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

Dal momento che l'uso di Tasmar è previsto solo in associazione a levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa, le informazioni prescrittive per tali preparazioni a base di levodopa sono valide anche per l'uso concomitante con Tasmar.

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

L'uso di Tasmar è indicato in associazione con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle COMT (vedere 5.1). A causa del rischio di lesioni epatiche acute, potenzialmente fatali, Tasmar non deve essere considerato un trattamento di prima linea in aggiunta a levodopa/benserazide o a levodopa/carbidopa (vedere 4.4 e 4.8). Tasmar deve essere sospeso se non si manifestano considerevoli miglioramenti clinici entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La somministrazione di Tasmar è consentita solo su prescrizione di medici esperti nel trattamento del morbo di Parkinson in fase avanzata e sotto la loro supervisione.

#### *Posologia*

La dose consigliata di Tasmar è 100 mg tre volte al giorno, sempre in aggiunta alla terapia con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa. Solo in circostanze eccezionali, quando l'incremento del beneficio clinico previsto giustifica il maggior rischio di reazioni epatiche, è possibile aumentare la posologia a 200 mg tre volte al giorno (vedere 4.4 e 4.8). Tasmar deve essere sospeso se, indipendentemente dalla dose, non si manifestano considerevoli miglioramenti clinici entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

Non superare la massima dose terapeutica di 200 mg tre volte al giorno dal momento che non ci sono prove di una maggiore efficacia per dosi superiori.

Controllare la funzione epatica prima dell'inizio del trattamento con Tasmar e poi eseguire un monitoraggio ogni 2 settimane per il primo anno di terapia, ogni 4 settimane nei 6 mesi successivi e in seguito ogni 8 settimane. Se si aumenta il dosaggio a 200 mg x 3/die, controllare gli enzimi epatici prima di aumentare la dose e poi ricominciare seguendo la stessa sequenza temporale dei controlli indicata sopra (vedere 4.4 e 4.8).

Interrompere il trattamento con Tasmar qualora l'ALT (alanina aminotransferasi) e/o l'AST (aspartato aminotransferasi) dovessero superare il limite superiore del valore normale o si sviluppassero sintomi o segni suggestivi dell'insorgenza di blocco epatica (vedere 4.4).

**Correzioni del dosaggio di levodopa durante il trattamento con Tasmar:**

Poiché Tasmar riduce la degradazione della levodopa nell'organismo, all'inizio del trattamento con Tasmar possono verificarsi effetti indesiderati dovuti all'aumento di concentrazione della levodopa. Negli studi clinici è stato necessario ridurre il dosaggio giornaliero di levodopa in oltre il 70% dei pazienti che assumevano più di 600 mg di levodopa o che presentavano discinesie moderate o gravi prima dell'inizio del trattamento.

La riduzione media del dosaggio giornaliero di levodopa, nei pazienti che necessitavano di una riduzione della dose, è stata del 30% circa. All'inizio del trattamento con Tasmar si devono informare tutti i pazienti dei sintomi dovuti a una quantità eccessiva di levodopa e dei provvedimenti da prendere nel caso in cui ciò accada.

**Correzioni del dosaggio di levodopa quando si interrompe Tasmar:**

I consigli che seguono si basano su considerazioni di tipo farmacologico e non sono stati valutati in studi clinici. Quando si interrompe la terapia con Tasmar a causa degli effetti indesiderati connessi all'eccesso di levodopa non si deve ridurre il dosaggio della levodopa. Tuttavia quando si interrompe la terapia con Tasmar per motivi diversi dall'eccesso di levodopa, può rendersi necessario un incremento del dosaggio della levodopa a livelli uguali o superiori a quelli assunti prima di iniziare la terapia con Tasmar, soprattutto se il paziente aveva ridotto considerevolmente la levodopa all'inizio dell'assunzione di Tasmar. In tutti i casi è necessario istruire i pazienti sui sintomi dovuti a un dosaggio insufficiente di levodopa e su cosa fare nel caso in cui ciò si verifichi. E' più probabile che le correzioni della dose della levodopa si rendano necessarie entro 1 o 2 giorni dalla sospensione di Tasmar.

*Pazienti con ridotta funzionalità renale (vedere 5.2):* non si consiglia alcuna correzione della dose di Tasmar nei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min).

*Pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere 4.3):* Tasmar è controindicato nei pazienti con epatopatia o con innalzamento degli enzimi epatici.

*Pazienti anziani:* non si consiglia alcuna correzione della dose di Tasmar nei pazienti anziani.

*Bambini:* non utilizzare Tasmar nei bambini dal momento che non ci sono dati disponibili. Non è stato identificato un uso potenziale del tolcapone nei pazienti pediatrici.

*Modo di somministrazione:* Tasmar si somministra per via orale, tre volte al giorno. La prima dose di Tasmar della giornata va assunta insieme alla prima dose della giornata della preparazione a base di levodopa e le dosi successive si devono somministrare all'incirca dopo 6 e 12 ore. Tasmar si può assumere ai pasti o a stomaco vuoto (vedere 5.2).

Le compresse di Tasmar sono rivestite con film e devono essere inghiottite intere perché il tolcapone ha un sapore amaro.

Si può associare Tasmar a qualunque formulazione farmaceutica di levodopa/benserazide e di levodopa/carbidopa (vedere anche 4.5).

**4.3 Controindicazioni**

Tasmar è controindicato nei pazienti che presentino:

- segni di epatopatia o innalzamento degli enzimi epatici
- discinesia grave
- anamnesi positiva per il complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (SNM) e/o per la rabdomiolisi non traumatica o l'ipertermia
- ipersensibilità al tolcapone o a uno qualsiasi degli eccipienti

- feocromocitoma.

#### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

La terapia con Tasmar deve essere istituita solo da medici esperti nella gestione del morbo di Parkinson in fase avanzata, per garantire una valutazione appropriata del rapporto rischio-beneficio. Non si deve prescrivere Tasmar prima di aver discusso con il paziente fornendogli esaurienti informazioni sui rischi.

Sospendere Tasmar se, indipendentemente dalla dose, non si manifestano considerevoli miglioramenti clinici entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

##### Lesioni al fegato:

A causa del rischio di lesioni epatiche acute, rare ma potenzialmente fatali, l'uso di Tasmar è indicato solo nei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle COMT. Il controllo periodico degli enzimi epatici non è in grado di far prevedere in modo affidabile l'insorgenza di un'epatite fulminante. Tuttavia in genere si ritiene che l'individuazione precoce della lesione epatica indotta dal farmaco, accompagnata dalla sospensione immediata del farmaco sospetto, aumenti le probabilità di guarigione. Il periodo di massima insorgenza delle lesioni epatiche è risultato essere compreso tra 1 e 6 mesi dall'inizio del trattamento con Tasmar. Inoltre, sono stati segnalati raramente casi di epatite ad esordio tardivo dopo circa 18 mesi di trattamento.

Va anche notato che il rischio di lesioni epatiche può essere più elevato tra le pazienti di sesso femminile (vedere 4.8).

**Prima di iniziare il trattamento:** in presenza di esami della funzionalità epatica alterati o di segni di compromissione della funzionalità epatica, Tasmar non deve essere prescritto. Qualora si prescrivesse Tasmar, si deve informare il paziente circa i segni e i sintomi che possono indicare una lesione epatica, caso in cui lo si deve avvertire della necessità di contattare immediatamente il medico.

**Durante il trattamento:** controllare la funzione epatica ogni 2 settimane per il primo anno di terapia, ogni 4 settimane nei 6 mesi successivi e in seguito ogni 8 settimane. Se si aumenta il dosaggio a 200 mg x 3/die, controllare gli enzimi epatici prima di aumentare la dose e poi ricominciare seguendo la stessa sequenza temporale dei controlli indicata sopra. Interrompere immediatamente il trattamento qualora l'ALT e/o l'AST dovessero superare il limite superiore del valore normale o si sviluppasse sintomi o segni indicanti l'insorgenza di insufficienza epatica (nausea persistente, stanchezza, letargia, anoressia, ittero, urine scure, prurito, dolorabilità al quadrante superiore destro).

Se il trattamento è stato interrotto: i pazienti che mostrano comprovate lesioni epatiche acute durante il trattamento con Tasmar e che interrompono l'assunzione del farmaco possono correre un maggior rischio di lesioni epatiche nel caso di una nuova assunzione di Tasmar. Perciò non si deve prendere in considerazione la ripresa del trattamento in tali pazienti.

##### Sindrome neurolettica maligna (SNM):

Nei pazienti con il morbo di Parkinson la SNM tende a manifestarsi nel momento in cui si sospendono o si interrompono i farmaci che incrementano l'attività dopaminergica. Quindi se i sintomi compaiono dopo aver sospeso Tasmar, i medici devono prendere in considerazione l'ipotesi di aumentare il dosaggio della levodopa dei pazienti (vedere 4.2).

Al trattamento con Tasmar sono stati associati casi isolati di sintomatologia compatibile con la SNM. In genere i sintomi sono comparsi durante il trattamento con Tasmar o poco dopo la sua sospensione. La SNM è caratterizzata da sintomi motori (rigidità, mioclono e tremore),

**alterazioni delle condizioni mentali (agitazione, confusione, stupore e coma), temperatura elevata, disfunzione del sistema autonomo (pressione arteriosa labile, tachicardia) e livelli elevati di creatinfosfochinasi (CPK) sierica, che può essere una conseguenza della miolisi. La diagnosi di SNM va presa in considerazione anche quando non tutti gli elementi riportati sopra sono presenti. In caso di tale diagnosi si deve sospendere immediatamente Tasmar e seguire attentamente il paziente.**

**Prima di iniziare il trattamento: per ridurre il rischio di SNM non si deve prescrivere Tasmar ai pazienti con discinesia grave o con anamnesi positiva per la SNM, comprendente la rabdomiolisi o l'ipertermia (vedere 4.3). I pazienti che assumono più farmaci con effetti su diverse vie del SNC (es. antidepressivi, neurolettici, anticolinergici) possono essere più a rischio di sviluppare la SNM.**

*Discinesia, nausea e altre reazioni avverse legate alla levodopa:* i pazienti possono subire un aumento delle reazioni avverse legate alla levodopa. Spesso le reazioni avverse possono essere mitigate riducendo il dosaggio della levodopa (vedere 4.2).

*Diarrea:* negli studi clinici la diarrea si è verificata nel 16 % e nel 18 % dei pazienti che assumevano rispettivamente 100 mg x 3/die e 200 mg x 3/die di Tasmar, rispetto all'8% dei pazienti che assumevano il placebo. La diarrea legata al Tasmar di solito si è presentata tra 2 e 4 mesi dopo l'inizio della terapia. La diarrea ha portato al ritiro, rispettivamente, del 5% e del 6% dei pazienti che assumevano 100 mg x 3/die e 200 mg x 3/die di Tasmar, rispetto all'1% dei pazienti che assumevano il placebo.

*Interazione con la benserazide:* a causa dell'interazione tra alte dosi di benserazide e tolcapone (che induce un aumento dei livelli di benserazide), chi prescrive questi farmaci deve porre attenzione agli eventi avversi correlati alla dose, fintanto che non sia stata accumulata una più vasta esperienza (vedere 4.5).

*Inibitori delle MAO:* non si deve somministrare Tasmar in associazione agli inibitori della monoamminossidasi (MAO) non selettivi (es. fenelzina e tranilcipromina). L'associazione di inibitori MAO-A e MAO-B equivale all'inibizione non selettiva delle MAO e quindi non devono essere somministrati entrambi in concomitanza con Tasmar e con le preparazioni a base di levodopa (vedere anche 4.5). Quando somministrati contemporaneamente al Tasmar, gli inibitori selettivi delle MAO-B non devono essere usati a dosi eccedenti quelle consigliate (es. 10 mg/die di selegilina).

*Warfarin:* dal momento che i dati clinici relativi all'associazione tra warfarin e tolcapone sono limitati, quando si somministrano entrambi questi farmaci contemporaneamente è necessario tenere sotto controllo i parametri della coagulazione.

*Intolleranza al lattosio:* ogni compressa contiene 7,5 mg di lattosio; si tratta di una quantità probabilmente non sufficiente a indurre i sintomi dell'intolleranza al lattosio. I pazienti con le rare condizioni ereditarie di intolleranza al galattosio, con carenza di Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

*Speciali gruppi di pazienti:* è necessaria cautela nel trattare pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Non sono disponibili dati sulla tollerabilità del tolcapone in questi pazienti (vedere 5.2).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

In quanto inibitore delle COMT, si sa che Tasmar aumenta la biodisponibilità della levodopa somministrata in contemporanea. L'aumento della stimolazione dopaminergica che ne consegue può portare agli effetti indesiderati di tipo dopaminergico che si osservano dopo il trattamento con gli inibitori delle COMT. Tra questi, i più comuni sono un aumento della discinesia, nausea, vomito, dolore addominale, sincope, disturbi relativi all'ortostatismo, stipsi, disturbi del sonno, sonnolenza, allucinazione.

La levodopa è stata correlata con la sonnolenza e con attacchi di sonno improvviso. In casi rarissimi sono stati segnalati improvvisi attacchi di sonno durante le attività quotidiane, a volte inconsapevoli o in assenza di segni di avvertimento. È necessario informare i pazienti e raccomandare cautela nella guida o nell'utilizzo di macchinari durante il trattamento con levodopa. I pazienti che hanno avuto sonnolenza e/o un attacco di sonno improvviso devono evitare di guidare o di utilizzare macchinari. Oltre a ciò si può prendere in considerazione una riduzione del dosaggio della levodopa o la conclusione del trattamento.

*Legame proteico:* benché il tolcapone sia fortemente legato alle proteine, negli studi *in vitro* si è visto che a concentrazioni terapeutiche il tolcapone non sposta dai loro siti di legame il warfarin, la tolbutamide, la digitossina o la fenitoina.

*Catecoli e altri farmaci metabolizzati dalle catecol-O-metiltransferasi (COMT):* il tolcapone può influenzare la farmacocinetica dei farmaci metabolizzati dalle COMT. Non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica del substrato delle COMT carbidopa. È stata osservata un'interazione con la benserazide, che può portare a un aumento dei livelli della benserazide e del suo metabolita attivo. L'entità dell'effetto dipende dal dosaggio della benserazide. Le concentrazioni plasmatiche di benserazide osservate dopo la somministrazione concomitante di tolcapone e benserazide-25 mg/levodopa sono risultate ancora nel range di valori che si osserva con la levodopa/benserazide da sola. D'altra parte, dopo somministrazione di tolcapone e benserazide-50 mg/levodopa le concentrazioni plasmatiche di benserazide sono apparse a volte al di sopra dei livelli solitamente osservati con la levodopa/benserazide da sola. Gli effetti del tolcapone sulla farmacocinetica di altri farmaci metabolizzati dalle COMT, come l' $\alpha$ -metildopa, la dobutamina, l'apomorfina, l'adrenalina e l'isoprenalina non sono stati studiati. Chi prescrive il farmaco deve fare attenzione agli effetti avversi provocati da livelli plasmatici ipoteticamente aumentati di questi farmaci, quando associati a Tasmar.

*Effetto del tolcapone sul metabolismo di altri farmaci:* a causa della sua affinità *in vitro* per il citocromo *CYP2C9*, il tolcapone può interferire con farmaci la cui clearance sia dipendente da questa via metabolica, come la tolbutamide e il warfarin. In uno studio sulle interazioni, il tolcapone non ha modificato la farmacocinetica della tolbutamide, per cui interazioni di rilevanza clinica che interessino il citocromo *CYP2C9* sembrano improbabili.

Dal momento che i dati clinici relativi all'associazione tra warfarin e tolcapone sono limitati, quando si somministrano entrambi questi farmaci contemporaneamente è necessario tenere sotto controllo i parametri della coagulazione.

Il tolcapone non ha modificato la farmacocinetica della desipramina, anche se i due farmaci condividono la glucuronazione come principale via metabolica.

*Farmaci che incrementano le catecolamine:* poiché il tolcapone interferisce con il metabolismo delle catecolamine, sono teoricamente possibili interazioni con altri farmaci che influenzino i livelli delle catecolamine.

Il tolcapone non ha modificato, né a riposo né sotto sforzo, l'effetto dell'efedrina, un simpaticomimetico indiretto, sui parametri emodinamici o sui livelli plasmatici delle catecolamine. Dal momento che il tolcapone non ha alterato la tollerabilità dell'efedrina è possibile somministrare i due farmaci in concomitanza.

Quando Tasmar è stato somministrato insieme alla levodopa/carbidopa e alla desipramina, non sono state osservate variazioni significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e delle concentrazioni plasmatiche della desipramina. C'è stato un lieve aumento della frequenza complessiva degli eventi avversi. Si è trattato di eventi avversi prevedibili sulla base delle reazioni avverse note nei confronti di ognuno dei tre farmaci presi singolarmente. Dunque è necessario agire con cautela quando a pazienti affetti dal morbo di Parkinson in trattamento con Tasmar e con preparazioni a base di levodopa si somministrano potenti inibitori dell'uptake della noradrenalina come la desipramina, la maprotilina o la venlafaxina.

Negli studi clinici, i pazienti che assumevano Tasmar/preparazioni a base di levodopa hanno riportato un profilo di eventi avversi simile, indipendentemente dal fatto che allo stesso tempo fosse loro somministrata o meno la selegilina (un inibitore delle MAO-B).

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

**Gravidanza:** nei ratti e nei conigli è stata osservata tossicità embrio-fetale dopo somministrazione di tolcapone (vedere 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del tolcapone in donne in gravidanza, per cui in gravidanza Tasmar deve essere utilizzato solo se il potenziale vantaggio giustifica il rischio potenziale per il feto.

**Allattamento:** negli studi sugli animali il tolcapone è stato escreto nel latte materno.

La sicurezza del tolcapone nei neonati non è nota, per cui le donne non devono allattare durante il trattamento con Tasmar.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di Tasmar sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Sulla base degli studi clinici non ci sono prove che Tasmar influisca negativamente sulla capacità del paziente di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia si devono avvertire i pazienti che la loro capacità di guidare veicoli e azionare macchinari può essere compromessa a causa dei sintomi del morbo di Parkinson.

In quanto inibitore delle COMT, si sa che Tasmar aumenta la biodisponibilità della levodopa somministrata in contemporanea. L'aumento della stimolazione dopaminergica che ne consegue può indurre gli effetti indesiderati di tipo dopaminergico che si osservano dopo il trattamento con gli inibitori delle COMT. È necessario comunicare ai pazienti in trattamento con levodopa che presentano sonnolenza e/o attacchi di sonno improvviso che, fino alla risoluzione di tali attacchi ricorrenti e della sonnolenza, devono evitare di guidare o di intraprendere attività nelle quali una compromissione della vigilanza potrebbe mettere a rischio di lesioni gravi o di morte se stessi o gli altri (es. azionare macchinari) (vedere anche 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi associati all'uso di Tasmar di osservazione più comune, che si sono verificati con frequenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo, sono elencati nella tabella qui sotto. Tuttavia, in quanto inibitore delle COMT, si sa che Tasmar aumenta la biodisponibilità della levodopa somministrata in contemporanea. L'aumento della stimolazione dopaminergica che ne consegue può indurre gli effetti indesiderati di tipo dopaminergico che si osservano dopo il trattamento con gli inibitori delle COMT. Tra questi, i più comuni sono un aumento della discinesia, nausea, vomito, dolore addominale, sincope, disturbi relativi all'ortostatismo, stipsi, disturbi del sonno, sonnolenza, allucinazioni.

L'unico evento avverso che spesso ha portato alla sospensione di Tasmar negli studi clinici è stata la diarrea (vedere 4.4).

Incrementi di oltre tre volte il limite superiore del valore normale (ULN) dell'alanina aminotransferasi (ALT) si sono verificati nell'1% dei pazienti che assumevano 100 mg tre volte al giorno di Tasmar e nel 3% dei pazienti che assumevano 200 mg tre volte al giorno. Gli incrementi hanno avuto una frequenza circa doppia nelle donne e in genere sono comparsi tra 6 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento, in assenza di segni o sintomi clinici. Nella metà dei casi circa, i livelli di transaminasi sono tornati spontaneamente ai valori basali mentre i pazienti proseguivano il trattamento con Tasmar.

Negli altri casi, sospendendo il trattamento i livelli di transaminasi sono tornati ai valori pre-trattamento.

Durante l'uso del farmaco in commercio sono stati segnalati rari casi di gravi lesioni epatocellulari rivelatisi mortali (vedere 4. 4).

In seguito alla riduzione o alla sospensione di Tasmar e in seguito all'introduzione di Tasmar quando questa si è accompagnata a una significativa riduzione degli altri farmaci dopaminergici concomitanti, sono stati segnalati casi isolati di pazienti con sintomi suggestivi del complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (vedere 4.4). Inoltre è stata osservata rabdomiolisi, secondaria alla SNM o alla discinesia grave.

*Colorazione delle urine:* il tolcapone e i suoi metaboliti sono gialli e possono provocare una innocua intensificazione del colore delle urine del paziente.

L'esperienza con Tasmar ottenuta negli studi clinici randomizzati, a gruppi paralleli, controllati verso placebo in pazienti con morbo di Parkinson, è illustrata nella tabella qui sotto, che elenca le reazioni avverse potenzialmente correlate a Tasmar.

Riassunto delle reazioni avverse potenzialmente correlate a Tasmar, con i tassi grezzi di incidenza per gli studi di fase III controllati verso placebo:

| <b>Classificazione in base ai sistemi di organi</b>           | <b>Incidenza*</b> | <b>Eventi avversi</b>                      | <b>Placebo<br/>N=298<br/>(%)</b> | <b>100 mg tid<br/>Tolcapone<br/>N=296<br/>(%)</b> | <b>200 mg tid<br/>Tolcapone<br/>N=298<br/>(%)</b> |
|---|-------------------|--|----------------------------------|---|---|
| Alterazioni dell'apparato gastrointestinale                   | Molto comune      | Nausea                                     | 17,8                             | 30,4  | 34,9  |
|   |                   | Anoressia                                  | 12,8                             | 18,9  | 22,8  |
|   |                   | Diarrea                                    | 7,7                              | 15,5  | 18,1  |
|   |                   | Vomito                                     | 3,7                              | 8,4   | 9,7   |
|   | Comune            | Costipazione                               | 5,0                              | 6,4   | 8,4   |
|   |                   | Xerostomia                                 | 2,3                              | 4,7   | 6,4   |
|   |                   | Dolore addominale                          | 2,7                              | 4,7   | 5,7   |
|   |                   | Dispepsia                                  | 1,7                              | 4,1   | 3,0   |
| Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione | Comune            | Dolore toracico                            | 1,3                              | 3,4   | 1,0   |
| Infezioni e infestazioni                                      | Comune            | Infezione delle vie respiratorie superiori | 3,4                              | 4,7   | 7,4   |
| Alterazioni del sistema nervoso                               | Molto comune      | Discinesia                                 | 19,8                             | 41,9  | 51,3  |
|   |                   | Distonia                                   | 17,1                             | 18,6  | 22,1  |
|   |                   | Cefalea                                    | 7,4                              | 9,8   | 11,4  |
|   | Comune            | Capogiro                                   | 9,7                              | 13,2  | 6,4   |
|   |                   | Ipocinesia                                 | 0,7                              | 0,7   | 2,7   |
|   |                   | Disturbi psichiatrici                      | Molto comune                     | Disordini del sonno                               | 18,1  |
| Eccessiva attività onirica                                    | 17,1              | 21,3                                       |                                  | 16,4  |   |

|   |              |                                    |      |      |      |
|---|--------------|------------------------------------|------|------|------|
|   |              | Sonnolenza                         | 13,4 | 17,9 | 14,4 |
|   |              | Confusione                         | 8,7  | 10,5 | 10,4 |
|   |              | Allucinazioni                      | 5,4  | 8,4  | 10,4 |
| Alterazioni renali e delle vie urinarie                             | Comune       | Cambiamento del colore delle urine | 0,7  | 2,4  | 7,4  |
| Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino | Comune       | Influenza                          | 1,7  | 3,0  | 4,0  |
| Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo                   | Comune       | Aumento della sudorazione          | 2,3  | 4,4  | 7,4  |
| Alterazioni del sistema vascolare                                   | Molto comune | Problemi ortostatici               | 13,8 | 16,6 | 16,8 |
|   | Comune       | Sincope                            | 2,7  | 4,1  | 5,0  |

\* Molto comune (>1/10); comune (>1/100 <1/10); non comune (>1/1.000 <1/100); raro (1/10.000 <1/1.000); molto raro(<1/10.000)

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi isolati di sovradosaggio accidentale o intenzionale con le compresse di tolcapone. Tuttavia le circostanze cliniche nelle quali i casi si sono verificati erano così diverse che non è possibile trarne conclusioni generali.

La dose più alta di tolcapone somministrata nell'uomo è stata di 800 mg tre volte al giorno, con e senza somministrazione concomitante di levodopa, in uno studio di una settimana in volontari sani anziani. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di tolcapone a questo dosaggio è stato mediamente di 30 µg/ml (rispetto a 3 e 6 µg/ml rispettivamente con 100 mg x 3/die e con 200 mg x 3/die di tolcapone). Sono stati osservati nausea, vomito e vertigini, soprattutto in associazione alla levodopa.

*Gestione del sovradosaggio:* si consiglia l'ospedalizzazione. E' indicata una terapia di supporto generale. Sulla base delle proprietà fisicochimiche del composto è improbabile che la dialisi possa essere di qualche utilità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Il tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile delle catecol-*O*-metil transferasi (COMT), attivo per via orale. Somministrato in concomitanza con la levodopa e un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, determina una maggiore stabilità dei livelli plasmatici della levodopa riducendone la metabolizzazione a 3-metossi-4-idrossi-L-fenilalanina (3-OMD).

Livelli elevati di 3-OMD nel plasma sono stati messi in relazione con una risposta scadente alla levodopa nei pazienti con morbo di Parkinson. Il tolcapone riduce notevolmente la formazione di 3-OMD.

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco antiparkinsoniano, codice ATC: NO4BX01

*Farmacologia clinica:*

Studi condotti su volontari sani hanno dimostrato che dopo somministrazione per via orale il tolcapone inibisce in modo reversibile l'attività delle COMT eritrocitarie umane. L'inibizione è strettamente correlata alla concentrazione plasmatica di tolcapone. Con 200 mg di tolcapone l'inibizione massima delle COMT eritrocitarie è, mediamente, superiore all'80%. Somministrando Tasmar al dosaggio di

200 mg tre volte al giorno, l'inibizione delle COMT eritrocitarie alla concentrazione di valle va dal 30% al 45%, senza sviluppo di tolleranza.

Dopo la sospensione del tolcapone è stato osservato un innalzamento transitorio dell'attività delle COMT eritrocitarie al di sopra dei livelli pretrattamento. Tuttavia uno studio su pazienti con morbo di Parkinson ha confermato che dopo la sospensione del trattamento non si sono verificate variazioni significative nella farmacocinetica della levodopa o nella risposta dei pazienti alla levodopa rispetto ai livelli pretrattamento.

Tasmar, somministrato insieme alla levodopa, aumenta di circa due volte la biodisponibilità relativa (AUC) della levodopa. Ciò è dovuto alla riduzione della clearance della L-dopa che determina un prolungamento dell'emivita di eliminazione terminale ( $t_{1/2}$ ) della levodopa. In generale non ci sono state variazioni dei valori medi del picco di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) della levodopa e del tempo in cui questo si verifica ( $t_{max}$ ). La comparsa dell'effetto si osserva dopo la prima somministrazione. Studi su volontari sani e su pazienti con il morbo di Parkinson hanno confermato che l'effetto massimo si realizza con 100-200 mg di tolcapone. I livelli plasmatici di 3-OMD sono stati ridotti notevolmente e in modo dose-dipendente dal tolcapone somministrato insieme alla levodopa e a un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (benserazide o carbidopa).

L'effetto del tolcapone sulla farmacocinetica della levodopa è simile con tutte le formulazioni di levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa; è indipendente dal dosaggio della levodopa, dal rapporto levodopa/inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (benserazide o carbidopa) e dall'uso di formulazioni a lento rilascio.

#### *Studi clinici*

Studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo hanno dimostrato una riduzione significativa del 20-30% circa delle fasi OFF e un aumento analogo delle fasi ON, oltre a una riduzione della gravità dei sintomi, nei pazienti con fluttuazioni che assumevano Tasmar. Anche la valutazione globale dell'efficacia da parte dello sperimentatore ha mostrato un miglioramento significativo.

Uno studio in doppio cieco ha messo a confronto Tasmar ed entacapone in pazienti affetti da morbo di Parkinson con almeno 3 ore al giorno di fase OFF, in trattamento con una dose ottimale di levodopa. L'esito principale era la percentuale di pazienti con allungamento di almeno 1 ora della fase ON (vedere la Tabella 1).

**Tabella 1** Esiti principale e secondario dello studio in doppio cieco

|   | Entacapone<br>N=75 | Tolcapone<br>N=75 | valore di<br>p | IC al 95<br>% |
|---|--------------------|-------------------|----------------|---------------|
| <b>Esito principale</b>   |                    |                   |                |               |
| Numero (percentuale) di risposte (aumento di almeno 1 ora della fase ON)              | 32 (43 %)          | 40 (53 %)         | p=0,191        | -5,2;26,6     |
| <b>Esito secondario</b>   |                    |                   |                |               |
| Numero (percentuale) con miglioramento moderato o notevole                            | 19 (25 %)          | 29 (39 %)         | p=0,080        | -1,4;28,1     |
| Numero (percentuale) con miglioramento di entrambi gli esiti, principale e secondario | 13 (17 %)          | 24 (32 %)         | ND             | ND            |

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Nel range terapeutico la farmacocinetica del tolcapone è lineare e indipendente dalla somministrazione concomitante di levodopa/inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (benserazide o carbidopa).

*Assorbimento:* il tolcapone viene assorbito rapidamente con un  $t_{max}$  di circa 2 ore. La biodisponibilità assoluta di una somministrazione orale è del 65% circa. La posologia di 100 o 200 mg tre volte al

giorno non determina accumulo di tolcapone. A queste dosi la  $C_{max}$  è rispettivamente di 3 e 6  $\mu\text{g/ml}$  circa. Il cibo ritarda e riduce l'assorbimento del tolcapone, ma la biodisponibilità relativa di una dose di tolcapone assunta durante il pasto è ancora pari all'80-90%.

*Distribuzione:* il volume di distribuzione ( $V_{ss}$ ) del tolcapone è piccolo (9 l). A causa del suo elevato legame con le proteine plasmatiche (>99,9%), il tolcapone non ha un'ampia distribuzione tissutale. Le ricerche condotte *in vitro* hanno dimostrato che il tolcapone si lega principalmente all'albumina sierica.

*Metabolismo/Eliminazione:* prima dell'escrezione il tolcapone viene quasi totalmente metabolizzato, con soltanto una minima quantità (0,5% della dose) che si ritrova nelle urine immodificata. La principale via metabolica del tolcapone è la coniugazione che lo trasforma nel glucuronide inattivo. Inoltre il composto viene metilato dalle COMT a formare il 3-O-metil-tolcapone e metabolizzato dai citocromi P450 3A4 e P450 2A6 ad alcol primario (idrossilazione del gruppo metilico) che viene successivamente ossidato ad acido carbossilico. La possibile riduzione ad amina, così come la successiva N-acetilazione, si verificano in minor misura. Dopo somministrazione orale il 60% delle sostanze correlate al farmaco viene escreto nelle urine e il 40% nelle feci.

Il tolcapone è un farmaco con un basso rapporto di estrazione (rapporto di estrazione = 0,15), con una clearance sistemica moderata di circa 7 l/h. Il  $t_{1/2}$  del tolcapone è di circa 2 ore.

*Compromissione epatica:* a causa del rischio di lesioni epatiche osservato durante l'uso del prodotto in commercio, Tasmar è controindicato nei pazienti con epatopatia o con enzimi epatici elevati. Uno studio condotto su pazienti con compromissione della funzione epatica ha mostrato che una moderata epatopatia non cirrotica non ha alcun effetto sulla farmacocinetica del tolcapone. Tuttavia, nei pazienti con epatopatia cirrotica moderata, la clearance del tolcapone libero si è ridotta quasi del 50%. Tale riduzione può aumentare di due volte la concentrazione media del farmaco libero.

*Compromissione renale:* la farmacocinetica del tolcapone non è stata studiata in pazienti con compromissione della funzione renale. Tuttavia la correlazione tra funzionalità renale e farmacocinetica del tolcapone è stata esaminata negli studi clinici utilizzando la farmacocinetica per gruppi di pazienti. Dati relativi a più di 400 pazienti hanno confermato che per un ampio intervallo di valori della clearance della creatinina (30-130 ml/min) la funzionalità renale non influisce sulla farmacocinetica del tolcapone. Ciò si può spiegare con il fatto che solo una quantità trascurabile di tolcapone immodificato viene escreta nelle urine e che il metabolita principale, il tolcapone-glucuronide, viene escreto sia nelle urine, sia nella bile (feci).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva, i dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

*Cancerogenesi, mutagenesi:* nello studio sulla cancerogenesi a 24 mesi, rispettivamente il 3% e il 5% dei ratti nei gruppi a medio e ad alto dosaggio, ha mostrato di avere tumori dell'epitelio renale (adenomi o carcinomi). Comunque nessun segno di tossicità renale è stato osservato nel gruppo a basso dosaggio. Nel gruppo a dose elevata dello studio di cancerogenesi nel ratto è stato osservato un aumento dell'incidenza degli adenocarcinomi uterini. Negli studi di cancerogenesi sul topo o sul cane non sono stati osservati risultati simili a livello renale.

*Mutagenesi:* il tolcapone ha dimostrato di non essere genotossico in una serie completa di studi di mutagenicità.

*Tossicità riproduttiva:* somministrato da solo il tolcapone ha dimostrato di non essere teratogeno né di possedere effetti rilevanti sulla fertilità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### *Corpo della compressa:*

Calcio fosfato dibasico anidro  
Cellulosa microcristallina  
Polividone K30  
Sodio amido glicollato  
Lattosio monoidrato  
Talco  
Magnesio stearato

### *Film di rivestimento:*

Metilidrossipropilcellulosa  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E 172)  
Etilcellulosa  
Titanio diossido (E 171)  
Triacetina  
Sodio laurilsolfato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tasmar è disponibile in blister di PVC/PE/PVDC (confezioni da 30 e da 60 compresse rivestite con film) e in flaconi di vetro (confezioni da 100 compresse rivestite con film).  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

27 agosto 1997 / 31 agosto 2004

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**