

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tasmar 100 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de tolcapone.

Excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Tasmar 100 mg é um comprimido revestido por película, biconvexo, hexagonal, de cor amarelo pálido a amarelo claro. Tem a inscrição “TASMAR” e “100” numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Uma vez que Tasmar só deve ser usado em combinação com levodopa/benserazida e levodopa/carbidopa, a informação sobre prescrição destas preparações de levodopa é também aplicável ao seu uso concomitante com Tasmar.

4.1 Indicações terapêuticas

Tasmar está indicado em combinação com levodopa/benserazida ou com levodopa/carbidopa, em doentes com doença de Parkinson idiopática que respondem à levodopa e com flutuações motoras, que não respondam ou sejam intolerantes a outros inibidores da COMT (ver 5.1). Devido ao risco de lesão hepática aguda potencialmente fatal, Tasmar não deve ser considerado uma terapêutica adjuvante de primeira linha da levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa (ver 4.4 e 4.8). Se não forem observados benefícios clínicos substanciais nas 3 semanas seguintes ao início do tratamento, Tasmar deve ser suspenso.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração de Tasmar é restrita à prescrição e supervisão por médicos com experiência no tratamento da doença de Parkinson avançada.

Posologia

A dose recomendada de Tasmar é de 100 mg três vezes por dia, sempre como adjuvante da terapêutica com levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa. Apenas em circunstâncias excepcionais, quando o benefício clínico suplementar esperado justificar o risco acrescido de reacções hepáticas, deverá a dose ser aumentada para 200 mg três vezes por dia (Ver 4.4 e 4.8). Se não forem observados benefícios clínicos substanciais nas 3 semanas seguintes ao início do tratamento (independentemente da dose), Tasmar deve ser suspenso. Não deve ser excedida a dose terapêutica máxima de 200 mg três vezes por dia, uma vez que não há evidência de eficácia adicional com doses mais altas.

A função hepática deve ser verificada antes do início do tratamento com Tasmar e depois monitorizada de 2 em 2 semanas durante o primeiro ano de terapêutica, de 4 em 4 semanas nos 6 meses seguintes e de 8 em 8 semanas daí em diante. Se a dose for aumentada para 200 mg três vezes por dia, a monitorização das enzimas hepáticas deve ser realizada antes do aumento de dose e depois reiniciada, seguindo a mesma sequência de frequências acima descrita. (Ver 4.4 e 4.8).

O tratamento com Tasmар deverá também ser suspenso se a ALT (alanina aminotransferase) e/ou a AST (aspartato aminotransferase) excederem o limite superior do normal ou se sintomas ou sinais sugerirem desenvolvimento de insuficiência hepática (ver 4.4).

Ajustamentos de levodopa durante o tratamento com Tasmар:

Dado que Tasmар diminui a degradação da levodopa no organismo, podem ocorrer efeitos secundários no início do tratamento com Tasmар causados pelo aumento das concentrações de levodopa. Nos ensaios clínicos, mais de 70% dos doentes requereram uma redução da dose diária de levodopa se recebiam uma dose diária >600 mg de levodopa ou se tinham disquinésia moderada ou grave antes do início do tratamento.

A redução média na dose diária de levodopa foi cerca de 30 % naqueles doentes que tiveram necessidade de redução da dose de levodopa. Todos os doentes que iniciam a terapêutica com Tasmар devem ser informados dos sintomas de uma dosagem excessiva de levodopa e o que fazer nessa situação.

Ajustamentos de levodopa quando se suspende Tasmар:

As sugestões seguintes baseiam-se em considerações farmacológicas e não foram avaliadas em ensaios clínicos. A dose de levodopa não deve ser reduzida quando o tratamento com Tasmар é suspenso devido aos efeitos secundários relacionados com o excesso de levodopa. No entanto, quando a terapêutica com Tasmар é suspensa por outras razões que não sejam o excesso de levodopa, poderá ser necessário aumentar a dose de levodopa até níveis iguais ou superiores aos anteriores ao início do tratamento com Tasmар, especialmente se o doente tiver tido fortes reduções da dose de levodopa quando iniciou o Tasmар. Em todos os casos, os doentes devem ser educados quanto aos sintomas de um défice de levodopa e o que fazer nessa situação. É mais provável que os ajustamentos de dose de levodopa sejam requeridos 1 a 2 dias após a suspensão de Tasmар.

Doentes com insuficiência renal (ver 5.2): Não é recomendado nenhum ajustamento de dose de Tasmар em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada (depuração da creatinina de 30 ml/min ou superior).

Doentes com insuficiência hepática (ver 4.3): Tasmар é contra-indicado em doentes com doença hepática ou valores aumentados de enzimas hepáticas.

Doentes idosos: Não se recomenda nenhum ajustamento da dose de Tasmар para os doentes idosos.

Crianças: Tasmар não deve ser usado em crianças por não existir informação disponível. Não está identificada qualquer utilização potencial do tolcapone em doentes pediátricos.

Modo de administração

Tasmар é administrado por via oral três vezes por dia. A primeira dose diária de Tasmар deve ser tomada com a primeira dose do dia da preparação de levodopa e as doses subsequentes devem ser dadas aproximadamente 6 e 12 horas mais tarde.

Tasmар pode ser tomado com ou sem alimentos (ver 5.2).

Os comprimidos de Tasmар são revestidos por película e devem ser deglutidos inteiros, porque tolcapone tem um sabor amargo.

Tasmар pode ser combinado com todas as formas farmacêuticas de levodopa/benserazida e de levodopa/carbidopa (ver também 4.5).

4.3 Contra-indicações

Tasmар é contra-indicado em doentes com:

- Evidência de doença hepática ou aumento das enzimas hepáticas.

- Disquinésia grave.
- História anterior de complexo de sintomas Síndrome Maligno dos Neurolépticos (SMN) e/ou Rabdomiólise não traumática ou Hipertermia.
- Hipersensibilidade ao tolcapone ou a qualquer dos seus outros ingredientes.
- Feocromocitoma.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A terapêutica com Tasmar deve ser iniciada apenas por médicos com experiência no tratamento da doença de Parkinson avançada, a fim de garantir uma avaliação adequada do risco-benefício. Tasmar não deve ser prescrito sem que com o doente tenha havido uma discussão informativa completa dos riscos.

Tasmar deve ser suspenso se não forem observados benefícios clínicos substanciais nas 3 semanas seguintes ao início do tratamento, independentemente da dose.

Lesão hepática:

Devido ao risco de lesão hepática aguda, rara mas potencialmente fatal, Tasmar está indicado apenas em doentes com doença de Parkinson idiopática que respondem à levodopa e com flutuações motoras, que não respondam ou sejam intolerantes a outros inibidores da COMT. A monitorização periódica das enzimas hepáticas não permite prever com confiança a ocorrência de hepatite fulminante. No entanto, crê-se em geral que a detecção precoce de lesão hepática induzida por medicação, acompanhada da retirada imediata da medicação suspeita, aumente a probabilidade de recuperação. A lesão hepática ocorreu mais frequentemente entre 1 e 6 meses após o início do tratamento com Tasmar. Ademais, em raras ocasiões foram notificados casos de hepatites de manifestação tardia depois de aproximadamente 18 meses de tratamento.

Deve também salientar-se que no sexo feminino o risco de lesão hepática poderá ser maior (ver 4.8).

Antes do início do tratamento: Se as provas de função hepática estiverem fora do normal ou se existirem sinais de insuficiência hepática, Tasmar não deve ser prescrito. Se Tasmar tiver que ser prescrito, o doente deve ser informado dos sinais e sintomas que podem indicar lesão hepática e para contactar imediatamente o médico.

Durante o tratamento: A função hepática deve ser monitorizada de 2 em 2 semanas durante o primeiro ano de tratamento, de 4 em 4 semanas durante os 6 meses seguintes e de 8 em 8 semanas daí em diante. Se a dose for aumentada para 200 mg três vezes por dia, a monitorização das enzimas hepáticas deve ser feita antes do aumento de dose e depois reiniciada seguindo a sequência de frequências acima descrita. O tratamento deverá ser imediatamente suspenso se a ALT e/ou a AST excederem o limite superior do normal ou se aparecerem sintomas ou sinais sugestivos de desenvolvimento de insuficiência hepática (náuseas persistentes, fadiga, letargia, anorexia, icterícia, coloração escura da urina, prurido e sensibilidade no quadrante direito superior).

Se o tratamento for suspenso: Os doentes que apresentem indícios de lesão hepática aguda durante o tratamento com Tasmar e que sejam retirados do tratamento, poderão ter um maior risco de desenvolverem doença hepática caso o Tasmar lhes seja reinstituído. Por conseguinte, estes doentes não devem normalmente ser considerados para repetição do tratamento.

Síndrome Maligno dos Neurolépticos (SMN):

Nos doentes de Parkinson, o SMN tende a ocorrer quando se suspendem ou interrompem os medicamentos dopaminérgicos. Portanto, se ocorrerem sintomas após a suspensão de Tasmar, os médicos deverão considerar um aumento da dose de levodopa do doente (ver 4.2).

Casos isolados consistentes com SMN foram associados ao tratamento com Tasmар. Os sintomas tiveram geralmente início durante o tratamento com Tasmар ou pouco depois de Tasmар ter sido suspenso. O SMN é caracterizado por sintomas motores (rigidez, mioclonia e tremor), alterações mentais (agitação, confusão, estupor e coma), aumento da temperatura, alterações do sistema nervoso autónomo (pressão arterial instável, taquicardia) e aumento da creatina fosfoquinase sérica (CPK), que pode ser uma consequência da miólise. Um diagnóstico de SMN deve ser tido em consideração mesmo se nem todos os sintomas acima indicados estiverem presentes. Na presença deste diagnóstico, Tasmар deve ser imediatamente suspenso e o doente cuidadosamente vigiado.

Antes do início do tratamento: A fim de reduzir o risco de SMN, Tasmар não deve ser prescrito em doentes com disquinésia grave ou com história anterior de SMN incluindo rabdomiólise ou hipertermia (ver 4.3). Nos doentes que tomam diversos medicamentos com acção em diferentes vias do SNC (por exemplo, antidepressivos, neurolépticos, anticolinérgicos), o risco de desenvolverem SMN pode ser maior.

Disquinésia, náuseas e outras reacções adversas associadas à levodopa: Os doentes podem apresentar um aumento das reacções adversas associadas à levodopa. Estas reacções adversas podem muitas vezes ser atenuadas pela redução da dose de levodopa (ver 4.2).

Diarreia: Nos ensaios clínicos ocorreram diarreias em 16% e 18% dos doentes que receberam, respectivamente, 100 mg e 200 mg de Tasmар três vezes por dia, comparativamente a 8 % dos doentes que receberam placebo. As diarreias associadas ao Tasmар geralmente tiveram início 2 a 4 meses após o início da terapêutica. A diarreia levou a suspensão em 5% e 6% dos doentes tratados com, respectivamente, 100 mg e 200 mg de Tasmар três vezes por dia, comparativamente a 1% dos doentes que receberam placebo.

Interação com a benserazida: Devido à interacção entre doses altas de benserazida e o tolcapone (dando origem a um aumento dos níveis de benserazida), o médico prescritor, até que mais experiência seja obtida, deve estar vigilante quanto a acontecimentos adversos relacionados com a dose (ver 4.5).

Inibidores da MAO: Tasmар não deve ser administrado conjuntamente com inibidores da monoaminoxidase (MAO) não-selectivos (por exemplo, fenelzina e tranilcipromina). A combinação de inibidores da MAO-A e inibidores da MAO-B é equivalente a uma inibição não selectiva da MAO, portanto, não devem ambos ser administrados concomitantemente com Tasmар e com preparações de levodopa (ver também 4.5). Os inibidores selectivos da MAO-B não devem ser utilizados em doses superiores às recomendadas (por exemplo, 10 mg/dia de selegilina) quando se administrem concomitantemente com Tasmар.

Varfarina: Uma vez que é limitada a informação clínica sobre a combinação de varfarina e tolcapone, os parâmetros da coagulação devem ser monitorizados quando estes fármacos se administram concomitantemente.

Intolerância à lactose: Cada comprimido contém 7,5 mg de lactose; provavelmente esta quantidade não é suficiente para induzir sintomas de intolerância à lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Populações especiais: Doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) devem ser tratados com precaução. Não se dispõe de informação sobre a tolerabilidade do tolcapone nestas populações (ver 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sabe-se que Tasmart, sendo um inibidor da COMT, aumenta a biodisponibilidade da levodopa administrada concomitantemente. O aumento consequente da estimulação dopaminérgica pode levar aos efeitos secundários dopaminérgicos observados após tratamento com inibidores da COMT. Destes efeitos, os mais comuns são o aumento de disquinésia, náuseas, vômitos, dor abdominal, síncope, queixas ortostáticas, obstipação, distúrbios do sono, sonolência, alucinações.

A levodopa está associada a sonolência e a episódios de adormecimento súbito. Foi muito raramente relatado adormecimento súbito durante as actividades diárias, em alguns casos sem que tenha havido consciência disso ou sinais de aviso. Os doentes devem ser informados deste facto e aconselhados a tomarem precauções quando conduzirem ou utilizarem máquinas durante o tratamento com levodopa. Os doentes que sofreram de sonolência e/ou de um episódio de adormecimento súbito devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas. Além disso, deve ser considerada a redução posológica da levodopa ou a suspensão do tratamento.

Ligação às proteínas: Embora o tolcapone se ligue intensamente às proteínas, os estudos *in vitro* demonstraram que o tolcapone em concentrações terapêuticas não deslocou a varfarina, tolbutamida, digitoxina e fenitoína dos seus locais de ligação.

Catecóis e outros fármacos metabolizados pela catecol-O-metiltransferase (COMT): Tolcapone pode influenciar a farmacocinética dos fármacos metabolizados pela COMT. Não foram observados efeitos na farmacocinética da carbidopa, substrato da COMT. Foi observada interação com a benserazida que pode conduzir a níveis aumentados de benserazida e do seu metabolito activo. A amplitude do efeito foi dependente da dose de benserazida. As concentrações plasmáticas de benserazida observadas após administração concomitante de tolcapone e benserazida-25 mg/levodopa permaneceram ainda dentro do intervalo de valores observado com apenas levodopa/benserazida. Por outro lado, após administração concomitante de tolcapone e benserazida-50 mg/levodopa, as concentrações plasmáticas de benserazida aumentaram acima dos níveis normalmente observados com apenas levodopa/benserazida. Não foi avaliado o efeito do tolcapone na farmacocinética de outros fármacos metabolizados pela COMT, tais como a α -metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina e isoprenalina. O médico prescriptor deve estar vigilante quanto a efeitos adversos causados pelo suposto aumento dos níveis plasmáticos destes fármacos quando se combinem com Tasmart.

Efeito do tolcapone no metabolismo de outros fármacos: Devido à sua afinidade *in vitro* para o citocromo CYP2C9, tolcapone pode interferir com fármacos cuja depuração dependa desta via metabólica, tal como a tolbutamida e varfarina. Num estudo de interações, tolcapone não alterou a farmacocinética da tolbutamida. Portanto, parecem improváveis interações clinicamente relevantes envolvendo o citocromo CYP2C9.

Sendo limitada a informação clínica relativa à combinação de varfarina e o tolcapone, os parâmetros da coagulação devem ser monitorizados quando estes fármacos sejam administrados concomitantemente.

Tolcapone não alterou a farmacocinética da desipramina, se bem que ambos os fármacos partilhem a glucuronização como principal via metabólica.

Fármacos que aumentam as catecolaminas: Dado que o tolcapone interfere com o metabolismo das catecolaminas, são teoricamente possíveis interações com outros fármacos que alteram os níveis de catecolaminas.

Tolcapone não influenciou o efeito da efedrina, um simpaticomimético indirecto, ao nível dos parâmetros hemodinâmicos ou dos níveis plasmáticos de catecolaminas, quer em repouso quer durante o exercício. Uma vez que tolcapone não alterou a tolerabilidade da efedrina, estes fármacos podem ser administrados concomitantemente.

Quando Tasmar foi administrado em conjunto com levodopa/carbidopa e desipramina, não houve alteração significativa da pressão arterial, frequência do pulso e concentrações plasmáticas de desipramina. No total, a frequência de acontecimentos adversos aumentou ligeiramente. Estes acontecimentos adversos eram previsíveis, com base nas reacções adversas conhecidas de cada um dos três fármacos individualmente. Portanto, deve haver precaução quando se administrem inibidores potentes da captação da noradrenalina, tais como desipramina, maprotilina ou venlafaxina, em doentes com doença de Parkinson em tratamento com Tasmar e preparações de levodopa.

Nos ensaios clínicos, os doentes tratados com Tasmar/preparações de levodopa relataram um perfil semelhante de acontecimentos adversos, independentemente de serem ou não tratados concomitantemente com selegilina (um inibidor da MAO-B).

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez: Foi observada toxicidade embriofetal em ratos e coelhos, após administração de tolcapone (ver 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

Não existem dados adequados da utilização de tolcapone em mulheres grávidas. Portanto, Tasmar só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Aleitamento: Nos estudos em animais, tolcapone foi excretado no leite materno.

Desconhece-se a segurança do tolcapone em lactentes; portanto, as mães não devem amamentar durante o tratamento com Tasmar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Tasmar na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dos estudos clínicos não há evidência de que Tasmar influencie negativamente a capacidade dos doentes para conduzirem e utilizarem máquinas. No entanto, os doentes devem ser avisados de que a capacidade para conduzirem e utilizarem máquinas pode estar comprometida pelos sintomas da doença de Parkinson.

Sabe-se que Tasmar, sendo um inibidor da COMT, aumenta a biodisponibilidade da levodopa administrada concomitantemente. O aumento consequente da estimulação dopaminérgica pode levar aos efeitos secundários dopaminérgicos observados após tratamento com inibidores da COMT. Os doentes em tratamento com levodopa e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados da necessidade de se absterem de conduzir ou exercer actividades em que a redução da vigília acarrete risco de danos graves ou morte para eles ou outras pessoas (p.ex. utilizar máquinas), até que estes episódios recorrentes e a sonolência se resolvam (ver também Secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

São apresentados na tabela seguinte os eventos adversos mais frequentes associados ao uso de Tasmar, os quais ocorreram com maior frequência do que nos doentes tratados com placebo. Sabe-se, no entanto, que Tasmar, sendo um inibidor da COMT, aumenta a biodisponibilidade da levodopa administrada concomitantemente. O aumento consequente da estimulação dopaminérgica pode levar aos efeitos secundários dopaminérgicos observados após tratamento com inibidores da COMT. Destes efeitos, os mais comuns são o aumento de disquinésia, náuseas, vômitos, dor abdominal, síncope, queixas ortostáticas, obstipação, distúrbios do sono, sonolência, alucinações.

O único acontecimento adverso que habitualmente levou à suspensão de Tasmar nos ensaios clínicos foi a diarreia (ver 4.4).

Em 1% dos doentes que receberam 100 mg de Tasmar três vezes por dia e em 3% dos doentes que receberam 200 mg de Tasmar três vezes ao dia, ocorreram aumentos da alanina aminotransferase (ALT) até mais de três vezes o limite superior do normal (LSN). Estes aumentos foram aproximadamente duas vezes mais frequentes nas mulheres. Os aumentos surgiram geralmente 6 a 12 semanas após o início do tratamento, e não se lhes associaram quaisquer sinais ou sintomas clínicos. Em cerca de metade dos casos, os níveis de transaminases regressaram espontaneamente aos valores basais enquanto os doentes prosseguiam o tratamento com Tasmar. Nos restantes doentes, os níveis de transaminases regressaram aos níveis anteriores ao tratamento quando o mesmo foi suspenso.

Casos raros de lesão hepatocelular grave com desenlace fatal foram relatados durante a comercialização do produto (ver 4.4).

Foram relatados casos isolados de doentes com sintomas sugestivos de Síndrome Maligno dos Neurolépticos (ver 4.4) após redução ou suspensão de Tasmar e após introdução de Tasmar quando acompanhado de uma redução significativa de outros medicamentos dopaminérgicos administrados concomitantemente. Foi também observada rbdomiólise secundária ao SMN ou disquinésia grave.

Descoloração da urina: Tolcapone e os seus metabolitos são de cor amarela e podem causar uma inofensiva intensificação da cor da urina do doente.

Na tabela seguinte apresenta-se a experiência com Tasmar obtida em estudos paralelos, aleatorizados, controlados com placebo, em doentes com doença de Parkinson, enumerando as reacções adversas potencialmente relacionadas com Tasmar.

Resumo das reacções adversas potencialmente relacionadas com Tasmar, com taxas de incidência brutas dos estudos controlados com placebo de fase III:

Classe de Sistema de Órgãos	Incidência*	Efeitos Adversos	Placebo N=298 (%)	Tolcapone 100 mg 3xd N=296 (%)	Tolcapone 200 mg 3xd N=298 (%)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas	17,8	30,4	34,9
		Anorexia	12,8	18,9	22,8
		Diarreia	7,7	15,5	18,1
	Frequentes	Vómitos	3,7	8,4	9,7
		Obstipação	5,0	6,4	8,4
		Xerostomia	2,3	4,7	6,4
		Dor abdominal	2,7	4,7	5,7
		Dispepsia	1,7	4,1	3,0
		Dores no peito	1,3	3,4	1,0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes				
Infecções e infestações	Frequentes	Infecção das vias aéreas superiores	3,4	4,7	7,4
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Discinésia	19,8	41,9	51,3
		Distonia	17,1	18,6	22,1
		Cefaleias	7,4	9,8	11,4
		Tonturas	9,7	13,2	6,4
	Frequentes	Hipoquinésia	0,7	0,7	2,7
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Perturbações do sono	18,1	23,6	24,8

Classe de Sistema de Órgãos	Incidência*	Efeitos Adversos	Placebo N=298 (%)	Tolcapone 100 mg 3xd N=296 (%)	Tolcapone 200 mg 3xd N=298 (%)
		Sonhos excessivos	17,1	21,3	16,4
		Sonolência	13,4	17,9	14,4
		Confusão	8,7	10,5	10,4
		Alucinações	5,4	8,4	10,4
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Descoloração da urina	0,7	2,4	7,4
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Síndrome gripal	1,7	3,0	4,0
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Aumento da sudorese	2,3	4,4	7,4
Vasculopatias	Muito frequentes	Queixas ortostáticas	13,8	16,6	16,8
	Frequentes	Síncope	2,7	4,1	5,0

* Muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1.000 <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muito raras (<1/10.000)

4.9 Sobredosagem

Foram relatados casos isolados de sobredosagem acidental ou intencional com comprimidos de tolcapone. No entanto, as circunstâncias clínicas foram tão diversas que se não podem tirar conclusões gerais destes casos.

A dose mais elevada de tolcapone que foi administrada em seres humanos foi de 800 mg três vezes por dia, com e sem administração concomitante de levodopa, num estudo de uma semana em voluntários idosos saudáveis. O pico das concentrações plasmáticas de tolcapone com esta dose foi, em média, de 30 µg/ml (em comparação com 3 e 6 µg/ml para, respectivamente, 100 mg e 200 mg de tolcapone três vezes por dia). Foram observadas náuseas, vômitos e tonturas, particularmente em combinação com levodopa.

Tratamento da sobredosagem: Aconselha-se a hospitalização. Estão indicadas as medidas gerais de suporte. Com base nas propriedades físico-químicas do produto, é improvável que a hemodiálise seja de utilidade.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Tolcapone é um inibidor selectivo e reversível da catecol-*O*-metiltransferase (COMT), activo por via oral. Administrado concomitantemente com levodopa e um inibidor da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos (AADC-I), conduz a níveis plasmáticos mais estáveis de levodopa, através da redução do metabolismo da levodopa em 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina (3-OMD).

Níveis plasmáticos elevados de 3-OMD são associados a resposta fraca à levodopa nos doentes com doença de Parkinson. Tolcapone reduz marcadamente a formação de 3-OMD.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármaco antiparkinsonico; código ATC: N04BX01

Farmacologia clínica

Estudos realizados em voluntários saudáveis demonstraram que tolcapone administrado por via oral inibe reversivelmente a actividade da COMT nos eritrócitos humanos. A inibição está estreitamente relacionada com a concentração plasmática de tolcapone. Com 200 mg de tolcapone, a inibição máxima da actividade eritrocitária da COMT é, em média, superior a 80%. Durante o regime posológico de 200 mg de Tasmár três vezes por dia, a inibição da actividade eritrocitária da COMT no vale é de 30% a 45%, sem desenvolvimento de tolerância.

Após suspensão do tolcapone, foi observada uma elevação transitória da actividade eritrocitária da COMT acima dos níveis prévios ao tratamento. No entanto, um estudo em doentes com Parkinson confirmou que, após a suspensão do tratamento, não houve alteração significativa na farmacocinética da levodopa nem na resposta do doente à levodopa, em comparação com os níveis prévios ao tratamento.

Quando se administra Tasmár juntamente com levodopa, a biodisponibilidade relativa (AUC) da levodopa eleva-se aproximadamente para o dobro. Isto é devido a uma diminuição da depuração da L-dopa que dá lugar ao prolongamento da semi-vida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) da levodopa. Em geral, não foram afectados o pico médio da concentração plasmática de levodopa (C_{max}) nem o tempo para alcançá-lo (t_{max}). O efeito manifesta-se após a primeira administração. Os estudos em voluntários saudáveis e em doentes parkinsonianos confirmaram que o efeito máximo ocorre com 100-200 mg de tolcapone. Os níveis plasmáticos de 3-OMD diminuíram consideravelmente e em função da dose de tolcapone, quando este foi administrado com levodopa/AADC-I (inibidor da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos) (benserazida ou carbidopa).

O efeito do tolcapone na farmacocinética da levodopa é semelhante com todas as formulações farmacêuticas de levodopa/benserazida e de levodopa/carbidopa; é independente da dose de levodopa, da relação levodopa/AADC-I (benserazida ou carbidopa) e do uso de formulações de libertação prolongada.

Estudos clínicos

Os estudos clínicos de dupla ocultação, controlados com placebo, demonstraram uma redução significativa de aproximadamente 20% a 30% do tempo em OFF e um aumento semelhante do tempo em ON, acompanhados de redução da gravidade dos sintomas em doentes com flutuações tratados com Tasmár. As avaliações globais de eficácia realizadas pelo investigador revelaram também uma melhoria significativa.

Um ensaio clínico de dupla ocultação comparou Tasmár 100 mg com entacapone em doentes com doença de Parkinson que tinham tido pelo menos três horas de tempo em OFF por dia enquanto recebiam tratamento optimizado com levodopa. O resultado primário foi a proporção de doentes com um aumento do tempo em ON de 1 ou mais horas (ver Tabela 1).

Tab. 1 Resultado primário e secundário do ensaio de dupla ocultação

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	valor p	IC 95%
Resultado primário				
Número (proporção) com resposta \geq 1 hora no tempo ON	32 (43%)	40 (53%)	p=0,191	-5,2;26,6
Resultado secundário				
Número (proporção) com melhoria moderada ou marcada	19 (25%)	29 (39%)	p=0,080	-1,4;28,1
Número (proporção) com melhoria de ambos os resultados primário e secundário	13 (17%)	24 (32%)	NA	NA

5.2 Propriedades farmacocinéticas

No intervalo terapêutico, a farmacocinética do tolcapone é linear e independente da administração concomitante de levodopa/AADC-I (benserazida ou carbidopa).

Absorção: Tolcapone é absorvido rapidamente com um t_{max} de aproximadamente 2 horas. A biodisponibilidade absoluta de uma administração oral é cerca de 65%. Tolcapone não se acumula com a posologia de 100 ou 200 mg três vezes por dia. Nestas doses, a C_{max} é aproximadamente de 3 e 6 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Os alimentos retardam e reduzem a absorção de tolcapone, mas a biodisponibilidade relativa de uma dose de tolcapone tomada com uma refeição é ainda de 80% a 90%.

Distribuição: O volume de distribuição (V_{ss}) do tolcapone é pequeno (9 l). Tolcapone não se distribui amplamente nos tecidos devido à sua forte ligação às proteínas plasmáticas (>99,9%). Os ensaios in vitro revelaram que o tolcapone se liga principalmente à albumina sérica.

Metabolismo/Eliminação: Tolcapone é quase completamente metabolizado antes da sua excreção, com apenas uma quantidade muito pequena (0,5% da dose) detectada inalterada na urina. A principal via metabólica do tolcapone é a conjugação no seu glucuronido inactivo. Além disso, o composto é metilado pela COMT em 3-O-metil-tolcapone e metabolizado pelos citocromos P450 3A4 e P450 2A6 num álcool primário (hidroxilação do grupo metilo), o qual é em seguida oxidado a ácido carboxílico. A redução na amina correspondente seguida de N-acetilação, ocorre em menor grau. Após administração oral, 60% dos derivados do fármaco são excretados na urina e 40% nas fezes.

Tolcapone é um fármaco com um coeficiente de extracção baixo (coeficiente de extracção = 0,15) com depuração sistémica moderada de cerca de 7 l/h. O $t_{1/2}$ do tolcapone é aproximadamente de 2 horas.

Insuficiência hepática: Devido ao risco de lesão hepática observado na utilização pós-introdução no mercado, Tasmar é contra-indicado em doentes com doença hepática ou com valores aumentados das enzimas hepáticas. Um estudo realizado em doentes com insuficiência hepática demonstrou que uma doença hepática moderada não cirrótica não teve nenhum impacto na farmacocinética do tolcapone. No entanto, em doentes com cirrose hepática moderada, a depuração do tolcapone não ligado foi reduzida em quase 50%. Esta redução pode aumentar para o dobro a concentração média do fármaco não ligado.

Insuficiência renal: Não foi investigada a farmacocinética do tolcapone em doentes com insuficiência renal. No entanto, a relação entre a função renal e a farmacocinética do tolcapone foi investigada utilizando os dados de farmacocinética da população durante os ensaios clínicos. Os dados de mais de 400 doentes confirmaram que para um amplo intervalo de valores de depuração da creatinina (30 – 130 ml/min), a farmacocinética do tolcapone não é afectada pela função renal. Isto pode ser explicado pelo facto de apenas uma quantidade negligenciável de tolcapone inalterado ser excretado na urina e de o principal metabolito, o glucuronido do tolcapone, ser excretado tanto na urina como na biliar (fezes).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade por dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade na reprodução.

Carcinogénese, mutagénese: No estudo de carcinogenicidade de 24 meses foram demonstrados tumores renais epiteliais (adenomas ou carcinomas) em 3% e 5% dos ratos dos grupos de doses média e alta, respectivamente. No entanto, não foi observado nenhum indício de toxicidade renal no grupo de dose baixa. Foi observada uma incidência maior de adenocarcinomas do útero no grupo de dose alta no estudo de carcinogenicidade no rato. Não houve resultados renais semelhantes nos estudos de carcinogenicidade nos ratinhos ou nos cães.

Mutagênese: Numa série completa de estudos de mutagenicidade, foi evidenciado que o tolcapone não é genotóxico.

Toxicidade na reprodução: Tolcapone, quando administrado isoladamente, manifestou-se não teratogénico e sem quaisquer efeitos relevantes na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Hidrogenofosfato de cálcio (anidro)

Celulose microcristalina

Polividona K30

Glicolato sódico de amido

Lactose mono-hidratada

Talco

Estearato de magnésio

Revestimento por película:

Metil-hidroxipropilcelulose

Talco

Óxido amarelo de ferro (E 172)

Etilcelulose

Dióxido de titânio (E 171)

Triacetina

Lauril sulfato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não requer condições especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tasmar está disponível em blisters de PVC/PE/PVDC (embalagens de 30 e 60 comprimidos revestidos por película) e em frascos de vidro (embalagens de 30, 60 e 100 comprimidos revestidos por película).

Algumas embalagens poderão não ser comercializadas.

6.6 Instruções de utilização e manipulação e eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Valeant Pharmaceuticals Ltd.

Cedarwood, Chineham Business Park
Crockford Lane
Basingstoke
Hampshire, RG24 8WD

Reino Unido

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

27 de Agosto de 1997 / 31 de Agosto de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO