ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tasmar 100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tolcapone.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 7,5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, hexagonal, biconvexe, jaune pâle à jaune clair sur lequel sont gravées, sur une face, les mentions "TASMAR" et "100".

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tasmar est indiqué en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la catéchol-*O*-méthyltransférase COMT (voir rubrique 5.1). En raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë, potentiellement mortelle, Tasmar ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa de première intention (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Etant donné que Tasmar doit être utilisé uniquement en association avec la lévodopa/bensérazide ou la lévodopa/carbidopa, les informations concernant la prescription de ces spécialités à base de lévodopa s'appliquent également lors de leur utilisation concomitante avec Tasmar.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

L'utilisation de Tasmar n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données sur la sécurité d'emploi, ou l'efficacité. Il n'y a pas d'indication pertinente chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose de Tasmar n'est recommandé chez les personnes âgées.

Insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3)

Tasmar est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique ou une élévation des enzymes hépatiques.

Insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2)

Aucun ajustement de la dose de Tasmar n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) doivent être traités avec précaution. Aucune information sur la tolérance de ces populations à la tolcapone n'est disponible (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

L'administration de Tasmar est réservée à la prescription et la surveillance des médecins expérimentés dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée.

Tasmar est administré par voie orale en trois prises quotidiennes. Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Les comprimés de Tasmar sont pelliculés et doivent être avalés entiers à cause du goût amer de la tolcapone.

Tasmar peut être associé à toutes les formes pharmaceutiques de lévodopa/bensérazide et de lévodopa/carbidopa (voir également rubrique 4.5).

La première prise de Tasmar de la journée doit être associée à la première prise quotidienne de la lévodopa ; les prises suivantes doivent être administrées environ 6 et 12 heures après. Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

La dose recommandée de Tasmar est de 100 mg trois fois par jour, toujours en association à la thérapie par la lévodopa/bensérazide ou par la lévodopa/carbidopa. Dans des cas exceptionnels seulement, quand un bénéfice clinique supplémentaire escompté justifie le risque accru de réactions hépatiques, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.8). En l'absence d'une amélioration clinique nette dans les trois semaines suivant le début du traitement (indépendamment de la dose), Tasmar doit être arrêté.

La dose thérapeutique maximale de 200 mg trois fois par jour ne doit pas être dépassée, car une efficacité supplémentaire n'a pas été démontrée à des doses plus élevées.

La fonction hépatique doit être contrôlée avant le début du traitement par Tasmar, puis surveillée toutes les 2 semaines pendant la première année de traitement, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants et toutes les 8 semaines ensuite. Si la posologie est augmentée à 200 mg 3 fois par jour, un contrôle des enzymes hépatiques doit être pratiqué avant d'augmenter la dose, puis recommencé suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le traitement par Tasmar doit être également arrêté si le taux d'ALAT (alanine amino transférase) et/ou le taux d'ASAT (aspartate amino transférase) dépasse(nt) la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Ajustements de la dose de lévodopa à effectuer durant le traitement par Tasmar :

Compte tenu que Tasmar diminue la dégradation de la lévodopa dans l'organisme, des effets indésirables dus à l'augmentation de la concentration de lévodopa peuvent survenir au début du traitement par Tasmar. Dans les essais cliniques, la dose quotidienne de lévodopa a dû être réduite chez plus de 70 % des patients quand celle-ci était supérieure à 600 mg ou si les patients présentaient des dyskinésies modérées ou sévères avant le début du traitement.

La diminution moyenne de la dose quotidienne de lévodopa a été de 30% environ chez les patients pour lesquels un ajustement s'est révélé nécessaire. Lors de l'instauration du traitement par Tasmar, tous les patients doivent être informés des symptômes de surdosage en lévodopa et de la conduite à tenir dans un tel cas.

Ajustements de la dose de lévodopa à effectuer à l'arrêt de Tasmar :

Les recommandations qui suivent sont basées sur des considérations pharmacologiques et n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques. La dose de lévodopa ne doit pas être diminuée quand Tasmar est arrêté en raison d'effets indésirables liés à un surdosage en lévodopa. Cependant, si le traitement par Tasmar est interrompu pour une autre raison que le surdosage en lévodopa, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de celle-ci à une valeur égale ou supérieure à ce qu'elle était avant de commencer le traitement par Tasmar, en particulier si elle avait été fortement réduite à l'instauration de Tasmar. Dans tous les cas, les patients doivent être avertis des symptômes liés à un sous dosage en

lévodopa et de la conduite à tenir s'ils apparaissent. Les ajustements de la lévodopa pourront être nécessaires surtout dans les 1 ou 2 jour(s) suivant l'arrêt de Tasmar.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la tolcapone ou à l'un des constituants du produit mentionnés à la rubrique 6.1.
- Signes d'atteinte hépatique ou élévation des enzymes hépatiques.
- Dyskinésies sévères.
- Antécédents de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique ou d'hyperthermie.
- Pheochromocytome.
- Traitement par des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Tasmar ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée, afin de permettre une évaluation appropriée du rapport bénéfices/risque. Tasmar ne doit être prescrit qu'après une information complète du patient sur les risques encourus.

Tasmar doit être arrêté si on n'observe pas de bénéfices cliniques nets dans les 3 semaines suivant le début du traitement quelle que soit la dose.

Atteinte hépatique :

En raison du risque d'atteinte hépatique aiguë, rare, mais potentiellement mortelle, Tasmar n'est indiqué que chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT. Le contrôle régulier des enzymes hépatiques ne permet pas de prévoir de façon fiable la survenue d'une hépatite fulminante. Cependant, il est communément admis que le dépistage précoce d'une atteinte hépatique médicamenteuse associé à l'arrêt immédiat du médicament suspect augmente les chances de guérison. Les hépatites ont le plus souvent été observées entre 1 et 6 mois après le début du traitement par Tasmar. Egalement, des rares cas d'hépatite tardive ont été reportés après 18 mois de traitement. Il faut également noter que les femmes semblent avoir un risque plus élevé d'atteinte hépatique (voir rubrique 4.8).

Avant d'instaurer le traitement : si les tests fonctionnels hépatiques sont anormaux ou en cas de signes d'altération de la fonction hépatique, Tasmar ne doit pas être prescrit. En cas de prescription de Tasmar, le patient doit être informé sur les signes et les symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique et sur le fait de contacter immédiatement son médecin.

Pendant le traitement : la fonction hépatique doit être contrôlée toutes les 2 semaines pendant la première année de traitement, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants et toutes les 8 semaines ensuite. Si la posologie est augmentée à 200 mg 3 fois par jour, les enzymes hépatiques doivent être contrôlées avant d'augmenter la dose et les contrôles doivent être répétés suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus. Le traitement doit être interrompu immédiatement si le taux d'ALAT et/ou d'ASAT dépasse la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique (nausées persistantes, fatigue, léthargie, anorexie, ictère, urines foncées, prurit et sensibilité de l'hypochondre droit).

Si le traitement est arrêté : les patients présentant des signes d'atteinte hépatique aiguë sous Tasmar chez qui ce traitement a été arrêté peuvent courir un risque accru d'insuffisance hépatique en cas de réintroduction de Tasmar. En conséquence, la reprise de ce traitement ne doit pas être envisagée chez ces patients.

Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) :

Chez les patients parkinsoniens, le SMN a tendance à survenir quand on interrompt ou arrête les médicaments renforçant les effets dopaminergiques. Par conséquent, si des signes apparaissent après la diminution ou l'arrêt de Tasmar, le médecin doit envisager d'augmenter la dose de lévodopa du patient (voir rubrique 4.2).

Des cas isolés compatibles avec un SMN ont été associés à un traitement par Tasmar. Les symptômes ont le plus souvent débuté durant le traitement par Tasmar ou peu de temps après son arrêt. Le SMN se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonies et tremblements), des modifications de la conscience (agitation, confusion, stupeur et coma), une élévation de la température, une dysautonomie (labilité tensionnelle, tachycardie) et une élévation du taux sérique de créatine-phosphokinase (CPK) pouvant résulter de la myolyse. Un diagnostic de SMN doit être envisagé même si tous ces symptômes ne sont pas présents. A la suite de ce diagnostic, Tasmar doit être immédiatement arrêté et le patient surveillé étroitement.

Avant l'instauration du traitement : pour réduire le risque de SMN, Tasmar ne doit pas être prescrit chez des patients présentant des dyskinésies sévères ou ayant des antécédents de SMN, avec rhabdomyolyse ou hyperthermie (voir rubrique 4.3). Les patients prenant plusieurs médicaments exerçant des effets sur diverses voies du système nerveux central (SNC) (par exemple, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les anticholinergiques) peuvent présenter un risque augmenté de développement d'un SMN.

Troubles du contrôle des impulsions : Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, consommation excessive de nourriture (binge eating) et alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tels que le Tasmar en association avec la lévodopa. La réévaluation du traitement est alors recommandée si de tels symptômes apparaissent.

Dyskinésies, nausées et autres réactions indésirables liées à la lévodopa : certains patients peuvent présenter une augmentation d'effets indésirables associées à la lévodopa. La diminution de la dose de lévodopa (voir rubrique 4.2) permet souvent de diminuer ces effets indésirables.

Diarrhées : lors des essais cliniques, 16% et 18% des patients recevant respectivement Tasmar 100 mg et 200 mg trois fois par jour ont souffert de diarrhées, comparativement à 8% des patients recevant le placebo. Les diarrhées associées à Tasmar sont généralement apparues 2 à 4 mois après l'initiation du traitement. Les diarrhées ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5% et 6% des patients recevant respectivement Tasmar 100 mg et 200 mg trois fois par jour, comparativement à 1% des patients recevant le placebo.

Interactions avec le bensérazide : en raison de l'interaction entre le bensérazide à forte dose et la tolcapone (se traduisant par une augmentation des concentrations de bensérazide), le prescripteur devra, jusqu'à plus ample expérience, surveiller les réactions indésirables dépendantes de la dose (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la MAO : Tasmar ne doit pas être administré en association à des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) (tels que la phénelzine ou la tranylcypromine). L'association d'inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B équivaut à une inhibition non sélective de la MAO et ils ne doivent donc pas être administrés en même temps que Tasmar et de la lévodopa associée (voir également rubrique 4.5). Les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B ne doivent pas être utilisés à des doses supérieures à celles recommandées (par exemple, sélégiline 10 mg/jour) quand ils sont administrés en association à Tasmar.

Warfarine : compte tenu que l'information clinique sur l'association de la warfarine et de la tolcapone est limitée, les paramètres de la coagulation doivent être surveillés en cas de co-administration.

Populations particulières : la prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). On ne dispose d'aucune donnée sur la tolérance du tolcapone chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Tasmar contient du lactose et du sodium. Les patients ayant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Tasmar en tant qu'inhibiteur de la COMT, est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique ainsi obtenue est responsable des réactions indésirables dopaminergiques observées après l'instauration du traitement par des inhibiteurs de la COMT. Les plus fréquentes de ces réactions indésirables sont : augmentation des dyskinésies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syncope, apparition de symptômes en position orthostatique, constipation, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations.

La lévodopa a été associée à une somnolence et à des accès de sommeil d'apparition soudaine. Un endormissement soudain pendant des activités quotidiennes, dans certains cas sans signes avant-coureurs, a été très rarement signalé. Les patients doivent être informés de la survenue de ces effets et doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines pendant le traitement par lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines (voir rubrique 4.7). Par ailleurs, une réduction des doses de lévodopa ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Catécholamines et autres médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) : la tolcapone peut influencer sur la pharmacocinétique de médicaments métabolisés par la COMT. Aucun effet n'a été observé sur la pharmacocinétique de la carbidopa, substrat de la COMT. Une interaction avec le bensérazide a été observée, pouvant conduire à une augmentation des taux de bensérazide et de son métabolite actif. L'importance de l'effet a varié avec la dose de bensérazide. Les concentrations plasmatiques de bensérazide observées après la co-administration de tolcapone et de bensérazide -25 mg/lévodopa sont restées dans l'intervalle des valeurs observées avec l'association lévodopa/bensérazide seule. D'autre part, la co-administration de tolcapone et de bensérazide -50 mg/lévodopa pourrait entraîner des concentrations plasmatiques de bensérazide supérieures aux concentrations généralement observées avec l'association lévodopa/bensérazide seule. Les effets de la tolcapone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par la COMT, tels que l'alpha- méthyl dopa, la dobutamine, l'apomorphine, l'adrénaline et l'isoprénaline, n'ont pas été évalués. Le prescripteur doit être vigilant quant aux réactions indésirables causées par une éventuelle augmentation des taux plasmatiques de ces médicaments quand ils sont associés à Tasmar.

Effets de la tolcapone sur le métabolisme d'autres médicaments : en raison de son affinité *in vitro* pour le cytochrome *CYP2C9*, la tolcapone peut interférer avec le métabolisme des médicaments comme le tolbutamide et la warfarine dont la clairance dépend de cette voie métabolique. Dans une étude d'interaction, la tolcapone n'a pas modifié la pharmacocinétique du tolbutamide. Des interactions significatives sur le plan clinique impliquant le cytochrome *CYP2C9* paraissent donc improbables.

Les informations cliniques relatives à l'association de warfarine et de tolcapone étant limitées, les paramètres de la coagulation doivent être contrôlés en cas de co-administration de ces médicaments.

Médicaments augmentant les taux de catécholamines : étant donné que la tolcapone interfère avec le métabolisme des catécholamines, des interactions avec d'autres médicaments modifiant les taux de catécholamines sont théoriquement possibles.

Lors de l'administration de Tasmar en association avec la lévodopa/carbidopa et la désipramine, aucune modification significative de la pression artérielle, du pouls et des concentrations plasmatiques de la désipramine n'a été rapportée. Au total, la fréquence des réactions indésirables a légèrement augmenté. Ces effets indésirables étaient prévisibles, compte tenu des réactions indésirables connues de chacun de ces trois produits. La prudence est donc de rigueur lorsque de puissants inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline tels que la désipramine, la maprotiline ou la venfalaxine sont administrés à des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par Tasmar et la lévodopa associée.

Lors des essais cliniques, les patients traités par Tasmar et la lévodopa associée ont présenté un profil de réactions indésirables similaire, indépendamment de la prise concomitante ou non de sélégiline (un inhibiteur de la MAO-B).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de tolcapone chez les femmes enceintes. Aussi Tasmar ne doit-il être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel encouru par le fœtus.

Allaitement

Dans les études chez l'animal, la tolcapone est excrétée dans le lait maternel.

L'innocuité de la tolcapone chez le nourrisson n'est pas établie ; par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Tasmar.

Fécondité

Chez le rat et le lapin, une embryofœtotoxicité a été observée après l'administration de tolcapone (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets de Tasmar sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été réalisée. Les essais cliniques ne permettent pas de conclure que Tasmar peut entraîner une inaptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Toutefois, les patients doivent être informés que cette aptitude peut être compromise par leurs symptômes parkinsoniens.

En tant qu'inhibiteur de la COMT, Tasmar est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique ainsi obtenue est responsable des effets indésirables dopaminergiques observés après le traitement par des inhibiteurs de la COMT. Les patients traités par lévodopa et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'exercer une activité (par exemple l'utilisation de machines) où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou exposer d'autres personnes à un risque d'accidents graves ou de décès, jusqu'à la disparition de ces effets (voir également rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, observés à une fréquence plus élevée que chez les patients traités avec un placebo, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. Tasmar, en tant qu'inhibiteur de la COMT, est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique résultante peut conduire à des effets indésirables dopaminergiques observés après l'instauration du traitement par des inhibiteurs de la COMT. Les plus fréquents de ces effets indésirables sont : augmentation des dyskinésies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syncope, apparition de symptômes en position orthostatique, constipation, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations.

Lors des essais cliniques, la seule réaction indésirable entraînant fréquemment un arrêt du traitement par Tasmar a été la diarrhée (voir rubrique 4.4).

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$), inconnu (la fréquence ne peut être estimée avec les données disponibles)

Le tableau ci-dessus résume les effets indésirables avec un lien potentiel de causalité avec Tasmar, signalés dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en groupes parallèles, contrôlés par placebo, chez des patients atteints de maladie de Parkinson.

Résumé des réactions indésirables potentiellement liées à Tasmar avec leurs incidences dans les essais de phase III contrôlés par placebo :

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
Affections psychiatriques	Très fréquent	Troubles du sommeil
		Augmentation de rêves
		Somnolence
		Confusion
	Hallucinations	
Rare	Troubles du contrôle des impulsions* (Augmentation de la libido, hypersexualité, jeu pathologique, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture (binge eating), alimentation compulsive (voir rubrique 4.4))	
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dyskinésie
		Dystonie
		Céphalées
		Étourdissements
		Somnolence
	Symptômes orthostatiques	
Rare	Complexe de Symptômes du Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4)	
Fréquent	Hypokinésie	
	Syncope	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
		Diarrhée
	Fréquent	Vomissements
		Constipation
		Xérostomie
		Douleurs abdominales
Dyspepsie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hypersudation
Affections du rein et des voies	Fréquent	Décoloration des urines

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
urinaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleurs thoraciques
		Influenza
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Lésion hépatocellulaire, dans de rares cas avec une évolution fatale* (voir rubrique 4.4)
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT)

* Les réactions indésirables pour lesquelles aucune fréquence ne peut être déterminée à partir des études cliniques (à savoir les cas où une réaction indésirable n'était pas observée lors des études cliniques mais rapportée seulement lors de la période de commercialisation) sont indiquées par un astérisque (*) et la catégorie de fréquence a été estimée selon le Guideline européen.

Augmentation de l'alanine aminotransférase

1% des patients traités par trois administrations quotidiennes de 100 mg de TASMAR et 3% des patients traités par trois administrations quotidiennes de 200 mg ont présenté une augmentation – jusqu'à plus de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) - du taux d'alanine aminotransférase (ALAT). Cette augmentation a été approximativement deux fois plus fréquente chez les femmes. Elle est généralement apparue 6 à 12 semaines après le début du traitement et n'était pas associée à des symptômes ou à des signes cliniques. Dans la moitié des cas environ, les taux de transaminases sont revenus spontanément à leur valeur initiale alors que les patients étaient encore sous traitement. Dans les autres cas, le traitement a été interrompu et les taux de transaminases sont revenus à leur valeur initiale.

Lésion hépatocellulaire

De rares cas d'atteinte hépato-cellulaire sévère aboutissant au décès ont été signalés après la commercialisation du produit (voir rubrique 4.4).

Complexe de Symptômes du Syndrome Malin des Neuroleptiques

Des cas isolés de patients présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4) ont été signalés après l'arrêt ou la diminution des doses de Tasmar et après l'introduction de Tasmar lorsque celle-ci s'accompagnait d'une diminution significative d'autres agonistes dopaminergiques associés. De plus, une rhabdomyolyse secondaire à un SMN ou à des dyskinésies sévères a été observée.

Décoloration de l'urine : la tolcapone et ses métabolites sont de couleur jaune et peuvent provoquer une coloration jaune intense de l'urine, sans signification clinique.

Troubles du contrôle des impulsions: Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tels que le Tasmar en association avec la lévodopa (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage accidentel ou intentionnel avec tolcapone ont été signalés. Cependant, les manifestations cliniques de ces cas étant très diverses, aucune conclusion globale n'a pu en être tirée.

La dose la plus élevée de tolcapone qui a été administrée à l'être humain a été de 800 mg trois fois par jour, avec et sans administration concomitante de lévodopa, au cours d'une étude d'une semaine menée chez des volontaires sains âgés. Les concentrations plasmatiques maximales de tolcapone à cette posologie ont été de 30 µg/ml en moyenne (en comparaison à 3 et 6 µg/ml pour respectivement 100 et 200 mg de tolcapone trois fois par jour). Nausées, vomissements et vertiges ont été observés, en particulier lors d'associations avec la lévodopa.

Conduite à tenir en cas de surdosage : l'hospitalisation est recommandée. Il est nécessaire de prendre les mesures générales visant à préserver les fonctions vitales. Compte tenu des propriétés physico-chimiques du produit, il est peu probable que l'hémodialyse soit bénéfique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antiparkinsoniens, autres dopaminergiques ; code ATC : N04BX01

Mécanisme d'action :

La tolcapone est un inhibiteur, sélectif et réversible, de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), actif par voie orale. Administré en même temps que la lévodopa et qu'un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (AADC-I), il stabilise les concentrations plasmatiques de lévodopa en réduisant sa transformation métabolique en 3-méthoxy-4-hydroxy-L-phénylalanine (3-OMD).

Des taux plasmatiques élevés de 3-OMD ont été associés à une réponse médiocre à la lévodopa chez des patients atteints de maladie de Parkinson. La tolcapone réduit fortement la formation de 3-OMD.

Effets pharmacodynamiques :

Des études menées chez des volontaires sains ont montré que le tolcapone administré par voie orale induit une inhibition réversible de l'activité de la COMT dans les érythrocytes humains. Cette inhibition est étroitement liée à la concentration plasmatique de tolcapone. Avec 200 mg de tolcapone, l'inhibition maximale de l'activité érythrocytaire de la COMT est en moyenne supérieure à 80%. A la posologie de trois administrations quotidiennes de 200 mg de Tasmar, l'inhibition de l'activité érythrocytaire de la COMT est de 30 à 45%, sans développement d'une accoutumance.

Une augmentation transitoire de l'activité érythrocytaire de la COMT, supérieure au niveau mesuré avant traitement, a été observée après l'arrêt de la tolcapone. Toutefois, une étude menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson a confirmé qu'il n'y avait, après l'arrêt du traitement, aucune modification significative de la pharmacocinétique de la lévodopa ou de la réponse du patient à la lévodopa par rapport aux données recueillies avant le traitement.

Lorsque Tasmar est administré en même temps que la lévodopa, il accroît d'environ deux fois la biodisponibilité relative (ASC) de la lévodopa. Ceci est dû à une diminution de la clairance de la lévodopa, impliquant ainsi un allongement de sa demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$). En général, la concentration plasmatique maximale moyenne de la lévodopa (C_{max}) et le temps nécessaire pour l'atteindre (t_{max}) n'ont pas été modifiés. L'effet se manifeste dès la première prise. Les études menées chez des volontaires sains et des patients atteints de maladie de Parkinson ont confirmé que l'effet maximal est obtenu avec 100-200 mg de tolcapone. La tolcapone a entraîné une baisse marquée et dose-dépendante des taux plasmatiques de 3-OMD lorsqu'elle a été administrée en association avec la lévodopa et un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (AADC-I) (bensérazide ou carbidopa).

L'effet de la tolcapone sur la pharmacocinétique de la lévodopa est similaire, quelle que soit la forme pharmaceutique de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa ; il est indépendant de la dose de lévodopa, du rapport quantitatif entre lévodopa et AADC-I (bensérazide ou carbidopa) et de l'utilisation de formes à libération prolongée.

Efficacité et Sécurité Clinique:

Des études cliniques contrôlées avec placebo en double insu ont montré une réduction significative de 20 à 30 % des périodes OFF et une augmentation équivalente des périodes ON, accompagnée d'une diminution de la sévérité des symptômes chez les patients fluctuants recevant Tasmar. L'évaluation globale de l'efficacité par les investigateurs a également montré une amélioration significative.

Une étude en double insu a comparé Tasmar avec l'entacapone chez des patients atteints de maladie de Parkinson qui présentaient au moins 3 heures de période OFF par jour alors qu'ils recevaient un traitement par lévodopa optimisé. Le critère principal était le pourcentage de patients avec une amélioration des périodes ON passant de 1 heure à 3 heures (voir tableau 1).

Tableau 1 : Critère principal et secondaire de l'étude en double insu

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	p valeur	95% IC
Critère principal				
Nombre (pourcentage) avec réponse ≥ 1 heure de période ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0.191	-5.2;26.6
Critère secondaire				
Nombre (pourcentage) avec amélioration modérée ou importante	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0.080	-1.4;28.1
Nombre (pourcentage) d'amélioration à la fois du critère primaire et secondaire	13 (17 %)	24 (32 %)	S/O	S/O

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aux doses thérapeutiques, la pharmacocinétique de la tolcapone est linéaire et indépendante de l'administration concomitante d'une association de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (bensérazide ou carbidopa).

Absorption: la tolcapone est rapidement absorbée, le t_{max} étant de 2 heures environ. La biodisponibilité absolue après administration orale est d'environ 65 %. Aucune accumulation de la tolcapone n'est observée à la posologie de 100 ou 200 mg trois fois par jour. A ces doses, la C_{max} est approximativement de 3 $\mu\text{g/ml}$ et 6 $\mu\text{g/ml}$, respectivement. La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption du tolcapone, mais la biodisponibilité relative d'une dose de tolcapone prise avec un repas reste de 80 à 90%.

Distribution : le volume de distribution (V_{ss}) de la tolcapone est faible (9 l). La tolcapone diffuse peu dans les tissus en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (> 99,9%). Des études *in vitro* ont montré que la tolcapone est principalement liée à l'albumine sérique.

Biotransformation/élimination : la tolcapone est presque totalement métabolisé avant son excrétion. Seule une très faible quantité de substance (0,5% de la dose) se retrouve sous forme inchangée dans l'urine. La principale voie métabolique de la tolcapone est sa conjugaison en glucuronide inactif. De plus, le composé est méthylé par la COMT en 3-O-méthyl-tolcapone et métabolisé par les cytochromes P450 3A4 et P450 2A6 en un alcool primaire (hydroxylation du groupe méthyle), lequel est ensuite oxydé en acide carboxylique. La formation de l'amine correspondante par réduction, ainsi que la N-acétylation subséquente, sont faibles. Après administration orale, 60% des substances dérivées du produit sont éliminées dans les urines et 40% dans les fèces.

La tolcapone est un médicament à faible coefficient d'extraction (coefficient d'extraction = 0,15), présentant une clairance systémique modérée, de 7 l/h environ. Le $t_{1/2}$ de la tolcapone est de 2 heures environ.

Insuffisance hépatique : en raison du risque d'atteinte hépatique observé après la commercialisation, Tasmart est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique ou d'élévation des enzymes hépatiques. Une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique a montré qu'une hépatopathie modérée non cirrhotique n'avait aucun impact sur la pharmacocinétique de la tolcapone. Toutefois, chez les patients présentant une cirrhose modérée, la clairance de la tolcapone non liée a été réduite de presque 50%. Cette diminution pourrait accroître de deux fois la concentration moyenne de produit non lié.

Insuffisance rénale : la pharmacocinétique de la tolcapone n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, la relation entre la fonction rénale et la pharmacocinétique de la tolcapone a été évaluée en pharmacocinétique de population au cours des essais cliniques. Les données issues de plus de 400 patients ont confirmé que la pharmacocinétique de la tolcapone n'est pas modifiée par la fonction rénale dans un large intervalle de valeurs de clairance de la créatinine (30-130 ml/min). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que seulement une quantité négligeable de tolcapone inchangé est excrétée dans l'urine et que le métabolite principal, la tolcapone-glucuronide, est éliminée à la fois dans l'urine et la bile (fèces).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Cancérogenèse, mutagenèse : au cours d'une étude de cancérogenèse d'une durée de 24 mois, 3% et 5% des rats traités respectivement à dose moyenne et à haute dose ont présenté des tumeurs épithéliales rénales (adénomes et carcinomes). Cependant, il n'a pas été observé de toxicité rénale dans le groupe traité à faible dose. Dans l'étude de cancérogenèse chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins a été observée chez les rats traités à haute dose. Il n'y a pas eu de résultats similaires dans les études de cancérogenèse chez la souris ou chez le chien.

Mutagenèse : la tolcapone ne s'est pas avérée génotoxique dans une série complète d'études de mutagénicité.

Toxicité sur la reproduction : lorsque la tolcapone est administrée seul, aucun effet tératogène ni effet significatif sur la fertilité n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hydrogénophosphate de calcium (anhydre)
Cellulose microcristalline
Povidone K30
Glycolate d'amidon sodique
Lactose monohydraté
Talc
Stéarate de magnésium

Enrobage :

Méthylhydroxypropylcellulose
Talc
Oxyde de fer jaune (E 172)
Ethylcellulose
Dioxyde de titane (E 171)
Triacétine

Laurylsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PVC/PE/PVDC (boîtes de 30 ou 60 comprimés pelliculés).

Flacons de verre brun sans dessicant (de 30, 60, 100 ou 200 comprimés pelliculés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/044/001-3,7, 8, 10

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 août 1997

Renouvellement de l'autorisation : 31 août 2004

Date du dernier renouvellement: 21 juillet 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tasmar 200 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de tolcapone.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, hexagonal, biconvexe, jaune orangé à brun jaune sur lequel sont gravées, sur une face, les mentions "TASMAR" et "200".

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tasmar est indiqué en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase COMT (voir rubrique 5.1). En raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë, potentiellement mortelle, Tasmar ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa de première intention (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Etant donné que Tasmar doit être utilisé uniquement en association avec la lévodopa/bensérazide ou la lévodopa/carbidopa, les informations concernant la prescription de ces spécialités à base de lévodopa s'appliquent également lors de leur utilisation concomitante avec Tasmar.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

L'utilisation de Tasmar n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données sur la sécurité d'emploi, ou l'efficacité. Il n'y a pas d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas d'indication pertinente chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose de Tasmar n'est recommandé chez les personnes âgées.

Insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3)

Tasmar est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique ou une élévation des enzymes hépatiques.

Insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2)

Aucun ajustement de la dose de Tasmar n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) doivent être traités avec précaution. Aucune information sur la tolérance de ces populations à la tolcapone n'est disponible (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

L'administration de Tasmar est réservée à la prescription et la surveillance des médecins expérimentés dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée.

Tasmar est administré par voie orale en trois prises quotidiennes. Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Les comprimés de Tasmar sont pelliculés et doivent être avalés entiers à cause du goût amer de la tolcapone.

Tasmar peut être associé à toutes les formes pharmaceutiques de lévodopa/bensérazide et de lévodopa/carbidopa (voir également rubrique 4.5).

La première prise de Tasmar de la journée doit être associée à la première prise quotidienne de la lévodopa ; les prises suivantes doivent être administrées environ 6 et 12 heures après. Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

La dose recommandée de Tasmar est de 100 mg trois fois par jour, toujours en association à la thérapie par la lévodopa/bensérazide ou par la lévodopa/carbidopa. Dans des cas exceptionnels seulement, quand un bénéfice clinique supplémentaire escompté justifie le risque accru de réactions hépatiques, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.8). En l'absence d'une amélioration clinique nette dans les trois semaines suivant le début du traitement (indépendamment de la dose), Tasmar doit être arrêté.

La dose thérapeutique maximale de 200 mg trois fois par jour ne doit pas être dépassée, car une efficacité supplémentaire n'a pas été démontrée à des doses plus élevées.

La fonction hépatique doit être contrôlée avant le début du traitement par Tasmar, puis surveillée toutes les 2 semaines pendant la première année de traitement, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants et toutes les 8 semaines ensuite. Si la posologie est augmentée à 200 mg 3 fois par jour, un contrôle des enzymes hépatiques doit être pratiqué avant d'augmenter la dose, puis recommencé suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le traitement par Tasmar doit être également arrêté si le taux d'ALAT (alanine amino transférase) et/ou le taux d'ASAT (aspartate amino transférase) dépasse(nt) la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Ajustements de la dose de lévodopa à effectuer durant le traitement par Tasmar :

Compte tenu que Tasmar diminue la dégradation de la lévodopa dans l'organisme, des effets indésirables dus à l'augmentation de la concentration de lévodopa peuvent survenir au début du traitement par Tasmar. Dans les essais cliniques, la dose quotidienne de lévodopa a dû être réduite chez plus de 70 % des patients quand celle-ci était supérieure à 600 mg ou si les patients présentaient des dyskinésies modérées ou sévères avant le début du traitement.

La diminution moyenne de la dose quotidienne de lévodopa a été de 30% environ chez les patients pour lesquels un ajustement s'est révélé nécessaire. Lors de l'instauration du traitement par Tasmar, tous les patients doivent être informés des symptômes de surdosage en lévodopa et de la conduite à tenir dans un tel cas.

Ajustements de la dose de lévodopa à effectuer à l'arrêt de Tasmar :

Les recommandations qui suivent sont basées sur des considérations pharmacologiques et n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques. La dose de lévodopa ne doit pas être diminuée quand Tasmar est arrêté en raison d'effets indésirables liés à un surdosage en lévodopa. Cependant, si le traitement par Tasmar est interrompu pour une autre raison que le surdosage en lévodopa, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de celle-ci à une valeur égale ou supérieure à ce qu'elle était avant de commencer le traitement par Tasmar, en particulier si elle avait été fortement réduite à l'instauration de Tasmar. Dans tous les cas, les patients doivent être avertis des symptômes liés à un sous dosage en lévodopa et de la conduite à tenir s'ils apparaissent. Les ajustements de la lévodopa pourront être nécessaires surtout dans les 1 ou 2 jour(s) suivant l'arrêt de Tasmar.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la tolcapone ou à l'un des constituants du produit mentionnés à la rubrique 6.1.
- Signes d'atteinte hépatique ou élévation des enzymes hépatiques.
- Dyskinésies sévères.
- Antécédents de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique ou d'hyperthermie.
- Pheochromocytome.
- Traitement par des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Tasmar ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée, afin de permettre une évaluation appropriée du rapport bénéfices/risque. Tasmar ne doit être prescrit qu'après une information complète du patient sur les risques encourus.

Tasmar doit être arrêté si on n'observe pas de bénéfices cliniques nets dans les 3 semaines suivant le début du traitement quelle que soit la dose.

Atteinte hépatique :

En raison du risque d'atteinte hépatique aiguë, rare, mais potentiellement mortelle, Tasmar n'est indiqué que chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT. Le contrôle régulier des enzymes hépatiques ne permet pas de prévoir de façon fiable la survenue d'une hépatite fulminante. Cependant, il est communément admis que le dépistage précoce d'une atteinte hépatique médicamenteuse associé à l'arrêt immédiat du médicament suspect augmente les chances de guérison. Les hépatites ont le plus souvent été observées entre 1 et 6 mois après le début du traitement par Tasmar. Egalement, des rares cas d'hépatite tardive ont été reportés après 18 mois de traitement. Il faut également noter que les femmes semblent avoir un risque plus élevé d'atteinte hépatique (voir rubrique 4.8).

Avant d'instaurer le traitement : si les tests fonctionnels hépatiques sont anormaux ou en cas de signes d'altération de la fonction hépatique, Tasmar ne doit pas être prescrit. En cas de prescription de Tasmar, le patient doit être informé sur les signes et les symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique et sur le fait de contacter immédiatement son médecin.

Pendant le traitement : la fonction hépatique doit être contrôlée toutes les 2 semaines pendant la première année de traitement, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants et toutes les 8 semaines ensuite. Si la posologie est augmentée à 200 mg 3 fois par jour, les enzymes hépatiques doivent être contrôlées avant d'augmenter la dose et les contrôles doivent être répétés suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus. Le traitement doit être interrompu immédiatement si le taux d'ALAT et/ou d'ASAT dépasse la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique (nausées persistantes, fatigue, léthargie, anorexie, ictère, urines foncées, prurit et sensibilité de l'hypochondre droit).

Si le traitement est arrêté : les patients présentant des signes d'atteinte hépatique aiguë sous Tasmar chez qui ce traitement a été arrêté peuvent courir un risque accru d'insuffisance hépatique en cas de réintroduction de Tasmar. En conséquence, la reprise de ce traitement ne doit pas être envisagée chez ces patients.

Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) :

Chez les patients parkinsoniens, le SMN a tendance à survenir quand on interrompt ou arrête les médicaments renforçant les effets dopaminergiques. Par conséquent, si des signes apparaissent après la

diminution ou l'arrêt de Tasmar, le médecin doit envisager d'augmenter la dose de lévodopa du patient (voir rubrique 4.2).

Des cas isolés compatibles avec un SMN ont été associés à un traitement par Tasmar. Les symptômes ont le plus souvent débuté durant le traitement par Tasmar ou peu de temps après son arrêt. Le SMN se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonies et tremblements), des modifications de la conscience (agitation, confusion, stupeur et coma), une élévation de la température, une dysautonomie (labilité tensionnelle, tachycardie) et une élévation du taux sérique de créatine-phosphokinase (CPK) pouvant résulter de la myolyse. Un diagnostic de SMN doit être envisagé même si tous ces symptômes ne sont pas présents. A la suite de ce diagnostic, Tasmar doit être immédiatement arrêté et le patient surveillé étroitement.

Avant l'instauration du traitement : pour réduire le risque de SMN, Tasmar ne doit pas être prescrit chez des patients présentant des dyskinésies sévères ou ayant des antécédents de SMN, avec rhabdomyolyse ou hyperthermie (voir rubrique 4.3). Les patients prenant plusieurs médicaments exerçant des effets sur diverses voies du système nerveux central (SNC) (par exemple, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les anticholinergiques) peuvent présenter un risque augmenté de développement d'un SMN.

Troubles du contrôle des impulsions: Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, consommation excessive de nourriture (binge eating) et alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tels que le Tasmar en association avec la lévodopa. La réévaluation du traitement est alors recommandée si de tels symptômes apparaissent.

Dyskinésies, nausées et autres réactions indésirables liées à la lévodopa : certains patients peuvent présenter une augmentation d'effets indésirables associées à la lévodopa. La diminution de la dose de lévodopa (voir rubrique 4.2) permet souvent de diminuer ces effets indésirables.

Diarrhées : lors des essais cliniques, 16% et 18% des patients recevant respectivement Tasmar 100 mg et 200 mg trois fois par jour ont souffert de diarrhées, comparativement à 8% des patients recevant le placebo. Les diarrhées associées à Tasmar sont généralement apparues 2 à 4 mois après l'initiation du traitement. Les diarrhées ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5% et 6% des patients recevant respectivement Tasmar 100 mg et 200 mg trois fois par jour, comparativement à 1% des patients recevant le placebo.

Interactions avec le bensérazide : en raison de l'interaction entre le bensérazide à forte dose et la tolcapone (se traduisant par une augmentation des concentrations de bensérazide), le prescripteur devra, jusqu'à plus ample expérience, surveiller les réactions indésirables dépendantes de la dose (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la MAO : Tasmar ne doit pas être administré en association à des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) (tels que la phénelzine ou la tranylcypromine). L'association d'inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B équivaut à une inhibition non sélective de la MAO et ils ne doivent donc pas être administrés en même temps que Tasmar et de la lévodopa associée (voir également rubrique 4.5). Les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B ne doivent pas être utilisés à des doses supérieures à celles recommandées (par exemple, sélégiline 10 mg/jour) quand ils sont administrés en association à Tasmar.

Warfarine : compte tenu que l'information clinique sur l'association de la warfarine et de la tolcapone est limitée, les paramètres de la coagulation doivent être surveillés en cas de co-administration.

Populations particulières : la prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). On ne dispose d'aucune donnée sur la tolérance du tolcapone chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Tasmar contient du lactose et du sodium. Les patients ayant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose- galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Tasmar en tant qu'inhibiteur de la COMT, est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique ainsi obtenue est responsable des réactions indésirables dopaminergiques observées après l'instauration du traitement par des inhibiteurs de la COMT. Les plus fréquentes de ces réactions indésirables sont : augmentation des dyskinésies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syncope, apparition de symptômes en position orthostatique, constipation, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations.

La lévodopa a été associée à une somnolence et à des accès de sommeil d'apparition soudaine. Un endormissement soudain pendant des activités quotidiennes, dans certains cas sans signes avant-coureurs, a été très rarement signalé. Les patients doivent être informés de la survenue de ces effets et doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines pendant le traitement par lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines (voir rubrique 4.7). Par ailleurs, une réduction des doses de lévodopa ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Catécholamines et autres médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) : la tolcapone peut influencer sur la pharmacocinétique de médicaments métabolisés par la COMT. Aucun effet n'a été observé sur la pharmacocinétique de la carbidopa, substrat de la COMT. Une interaction avec le bensérazide a été observée, pouvant conduire à une augmentation des taux de bensérazide et de son métabolite actif. L'importance de l'effet a varié avec la dose de bensérazide. Les concentrations plasmatiques de bensérazide observées après la co-administration de tolcapone et de bensérazide -25 mg/lévodopa sont restées dans l'intervalle des valeurs observées avec l'association lévodopa/bensérazide seule. D'autre part, la co-administration de tolcapone et de bensérazide -50 mg/lévodopa pourrait entraîner des concentrations plasmatiques de bensérazide supérieures aux concentrations généralement observées avec l'association lévodopa/bensérazide seule. Les effets de la tolcapone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par la COMT, tels que l'alpha- méthyl dopa, la dobutamine, l'apomorphine, l'adrénaline et l'isoprénaline, n'ont pas été évalués. Le prescripteur doit être vigilant quant aux réactions indésirables causées par une éventuelle augmentation des taux plasmatiques de ces médicaments quand ils sont associés à Tasmar.

Effets de la tolcapone sur le métabolisme d'autres médicaments : en raison de son affinité *in vitro* pour le cytochrome *CYP2C9*, la tolcapone peut interférer avec le métabolisme des médicaments comme le tolbutamide et la warfarine dont la clairance dépend de cette voie métabolique. Dans une étude d'interaction, la tolcapone n'a pas modifié la pharmacocinétique du tolbutamide. Des interactions significatives sur le plan clinique impliquant le cytochrome *CYP2C9* paraissent donc improbables.

Les informations cliniques relatives à l'association de warfarine et de tolcapone étant limitées, les paramètres de la coagulation doivent être contrôlés en cas de co-administration de ces médicaments.

Médicaments augmentant les taux de catécholamines : étant donné que la tolcapone interfère avec le métabolisme des catécholamines, des interactions avec d'autres médicaments modifiant les taux de catécholamines sont théoriquement possibles.

Lors de l'administration de Tasmar en association avec la lévodopa/carbidopa et la désipramine, aucune modification significative de la pression artérielle, du pouls et des concentrations plasmatiques de la désipramine n'a été rapportée. Au total, la fréquence des réactions indésirables a légèrement augmenté. Ces effets indésirables étaient prévisibles, compte tenu des réactions indésirables connues de chacun de ces trois produits. La prudence est donc de rigueur lorsque de puissants inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline tels que la désipramine, la maprotiline ou la venfalaxine sont administrés à des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par Tasmar et la lévodopa associée.

Lors des essais cliniques, les patients traités par Tasmar et la lévodopa associée ont présenté un profil de réactions indésirables similaire, indépendamment de la prise concomitante ou non de sélégiline (un inhibiteur de la MAO-B).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de tolcapone chez les femmes enceintes. Aussi Tasmar ne doit-il être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel encouru par le fœtus.

Allaitement

Dans les études chez l'animal, la tolcapone est excrétée dans le lait maternel.

L'innocuité de la tolcapone chez le nourrisson n'est pas établie ; par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Tasmar.

Fécondité

Chez le rat et le lapin, une embryofœtotoxicité a été observée après l'administration de tolcapone (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets de Tasmar sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été réalisée. Les essais cliniques ne permettent pas de conclure que Tasmar peut entraîner une inaptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Toutefois, les patients doivent être informés que cette aptitude peut être compromise par leurs symptômes parkinsoniens.

En tant qu'inhibiteur de la COMT, Tasmar est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique ainsi obtenue est responsable des effets indésirables dopaminergiques observés après le traitement par des inhibiteurs de la COMT. Les patients traités par lévodopa et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'exercer une activité (par exemple l'utilisation de machines) où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou exposer d'autres personnes à un risque d'accidents graves ou de décès, jusqu'à la disparition de ces effets (voir également rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, observés à une fréquence plus élevée que chez les patients traités avec un placebo, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. Tasmar, en tant qu'inhibiteur de la COMT, est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique résultante peut conduire à des effets indésirables dopaminergiques observés après l'instauration du traitement par des inhibiteurs de la COMT. Les plus fréquents de ces effets indésirables sont : augmentation des dyskinésies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syncope, apparition de symptômes en position orthostatique, constipation, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations.

Lors des essais cliniques, la seule réaction indésirable entraînant fréquemment un arrêt du traitement par Tasmar a été la diarrhée (voir rubrique 4.4).

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$), inconnu (la fréquence ne peut être estimée avec les données disponibles)

Le tableau ci-dessus résume les effets indésirables avec un lien potentiel de causalité avec Tasmar, signalés dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en groupes parallèles, contrôlés par placebo, chez des patients atteints de maladie de Parkinson.

Résumé des réactions indésirables potentiellement liées à Tasmar avec leurs incidences dans les essais de phase III contrôlés par placebo :

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
Affections psychiatriques	Très fréquent	Troubles du sommeil
		Augmentation de rêves
		Somnolence
		Confusion
	Hallucinations	
Rare	Troubles du contrôle des impulsions* (Augmentation de la libido, hypersexualité, jeu pathologique, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture (binge eating), alimentation compulsive (voir rubrique 4.4))	
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dyskinésie
		Dystonie
		Céphalées
		Étourdissements
		Somnolence
	Symptômes orthostatiques	
	Rare	Complexe de Symptômes du Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4)
Fréquent	Hypokinésie Syncope	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
		Diarrhée
	Fréquent	Vomissements
		Constipation
		Xérostomie
		Douleurs abdominales
Dyspepsie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hypersudation

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Décoloration des urines
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleurs thoraciques
		Influenza
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Lésion hépatocellulaire, dans de rares cas avec une évolution fatale* (voir rubrique 4.4)
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT)

* Les réactions indésirables pour lesquelles aucune fréquence ne peut être déterminée à partir des études cliniques (à savoir les cas où une réaction indésirable n'était pas observée lors des études cliniques mais rapportée seulement lors de la période de commercialisation) sont indiquées par un astérisque (*) et la catégorie de fréquence a été estimée selon le Guideline européen.

Augmentation de l'alanine aminotransférase

1% des patients traités par trois administrations quotidiennes de 100 mg de TASMAR et 3% des patients traités par trois administrations quotidiennes de 200 mg ont présenté une augmentation – jusqu'à plus de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) - du taux d'alanine aminotransférase (ALAT). Cette augmentation a été approximativement deux fois plus fréquente chez les femmes. Elle est généralement apparue 6 à 12 semaines après le début du traitement et n'était pas associée à des symptômes ou à des signes cliniques. Dans la moitié des cas environ, les taux de transaminases sont revenus spontanément à leur valeur initiale alors que les patients étaient encore sous traitement. Dans les autres cas, le traitement a été interrompu et les taux de transaminases sont revenus à leur valeur initiale.

Lésion hépatocellulaire

De rares cas d'atteinte hépato-cellulaire sévère aboutissant au décès ont été signalés après la commercialisation du produit (voir rubrique 4.4).

Complexe de Symptômes du Syndrome Malin des Neuroleptiques

Des cas isolés de patients présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4) ont été signalés après l'arrêt ou la diminution des doses de Tasmar et après l'introduction de Tasmar lorsque celle-ci s'accompagnait d'une diminution significative d'autres agonistes dopaminergiques associés. De plus, une rhabdomyolyse secondaire à un SMN ou à des dyskinésies sévères a été observée.

Décoloration de l'urine : la tolcapone et ses métabolites sont de couleur jaune et peuvent provoquer une coloration jaune intense de l'urine, sans signification clinique.

Troubles du contrôle des impulsions: Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tels que le Tasmar en association avec la lévodopa (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage accidentel ou intentionnel avec tolcapone ont été signalés. Cependant, les manifestations cliniques de ces cas étant très diverses, aucune conclusion globale n'a pu en être tirée.

La dose la plus élevée de tolcapone qui a été administrée à l'être humain a été de 800 mg trois fois par jour, avec et sans administration concomitante de lévodopa, au cours d'une étude d'une semaine menée chez des volontaires sains âgés. Les concentrations plasmatiques maximales de tolcapone à cette posologie ont été de 30 µg/ml en moyenne (en comparaison à 3 et 6 µg/ml pour respectivement 100 et 200 mg de tolcapone trois fois par jour). Nausées, vomissements et vertiges ont été observés, en particulier lors d'associations avec la lévodopa.

Conduite à tenir en cas de surdosage : l'hospitalisation est recommandée. Il est nécessaire de prendre les mesures générales visant à préserver les fonctions vitales. Compte tenu des propriétés physico-chimiques du produit, il est peu probable que l'hémodialyse soit bénéfique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antiparkinsoniens, autres dopaminergiques ; code ATC : N04BX01

Mécanisme d'action:

La tolcapone est un inhibiteur, sélectif et réversible, de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), actif par voie orale. Administré en même temps que la lévodopa et qu'un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (AADC-I), il stabilise les concentrations plasmatiques de lévodopa en réduisant sa transformation métabolique en 3-méthoxy-4-hydroxy-L-phénylalanine (3-OMD).

Des taux plasmatiques élevés de 3-OMD ont été associés à une réponse médiocre à la lévodopa chez des patients atteints de maladie de Parkinson. La tolcapone réduit fortement la formation de 3-OMD.

Effets pharmacodynamiques:

Des études menées chez des volontaires sains ont montré que le tolcapone administré par voie orale induit une inhibition réversible de l'activité de la COMT dans les érythrocytes humains. Cette inhibition est étroitement liée à la concentration plasmatique de tolcapone. Avec 200 mg de tolcapone, l'inhibition maximale de l'activité érythrocytaire de la COMT est en moyenne supérieure à 80%. A la posologie de trois administrations quotidiennes de 200 mg de Tasmar, l'inhibition de l'activité érythrocytaire de la COMT est de 30 à 45%, sans développement d'une accoutumance.

Une augmentation transitoire de l'activité érythrocytaire de la COMT, supérieure au niveau mesuré avant traitement, a été observée après l'arrêt de la tolcapone. Toutefois, une étude menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson a confirmé qu'il n'y avait, après l'arrêt du traitement, aucune modification significative de la pharmacocinétique de la lévodopa ou de la réponse du patient à la lévodopa par rapport aux données recueillies avant le traitement.

Lorsque Tasmar est administré en même temps que la lévodopa, il accroît d'environ deux fois la biodisponibilité relative (ASC) de la lévodopa. Ceci est dû à une diminution de la clairance de la lévodopa, impliquant ainsi un allongement de sa demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$). En général, la concentration plasmatique maximale moyenne de la lévodopa (C_{max}) et le temps nécessaire pour l'atteindre (t_{max}) n'ont pas été modifiés. L'effet se manifeste dès la première prise. Les études menées chez des volontaires sains et des patients atteints de maladie de Parkinson ont confirmé que l'effet maximal est obtenu avec 100-200 mg de tolcapone. La tolcapone a entraîné une baisse marquée et dose-dépendante des taux plasmatiques de 3-OMD lorsqu'elle a été administrée en association avec la lévodopa et un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (AADC-I) (bensérazide ou carbidopa).

L'effet de la tolcapone sur la pharmacocinétique de la lévodopa est similaire, quelle que soit la forme pharmaceutique de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa ; il est indépendant de la dose

de lévodopa, du rapport quantitatif entre lévodopa et AADC-I (bensérazide ou carbidopa) et de l'utilisation de formes à libération prolongée.

Efficacité et Sécurité Clinique:

Des études cliniques contrôlées avec placebo en double insu ont montré une réduction significative de 20 à 30 % des périodes OFF et une augmentation équivalente des périodes ON, accompagnée d'une diminution de la sévérité des symptômes chez les patients fluctuants recevant Tasmar. L'évaluation globale de l'efficacité par les investigateurs a également montré une amélioration significative.

Une étude en double insu a comparé Tasmar avec l'entacapone chez des patients atteints de maladie de Parkinson qui présentaient au moins 3 heures de période OFF par jour alors qu'ils recevaient un traitement par lévodopa optimisé. Le critère principal était le pourcentage de patients avec une amélioration des périodes ON passant de 1 heure à 3 heures (voir tableau 1).

Tableau 1 : Critère principal et secondaire de l'étude en double insu

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	p valeur	95% IC
Critère principal				
Nombre (pourcentage) avec réponse ≥ 1 heure de période ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0.191	-5.2;26.6
Critère secondaire				
Nombre (pourcentage) avec amélioration modérée ou importante	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0.080	-1.4;28.1
Nombre (pourcentage) d'amélioration à la fois du critère primaire et secondaire	13 (17 %)	24 (32 %)	S/O	S/O

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aux doses thérapeutiques, la pharmacocinétique de la tolcapone est linéaire et indépendante de l'administration concomitante d'une association de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (bensérazide ou carbidopa).

Absorption: la tolcapone est rapidement absorbée, le t_{max} étant de 2 heures environ. La biodisponibilité absolue après administration orale est d'environ 65 %. Aucune accumulation de la tolcapone n'est observée à la posologie de 100 ou 200 mg trois fois par jour. A ces doses, la C_{max} est approximativement de 3 $\mu\text{g/ml}$ et 6 $\mu\text{g/ml}$, respectivement. La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption du tolcapone, mais la biodisponibilité relative d'une dose de tolcapone prise avec un repas reste de 80 à 90%.

Distribution : le volume de distribution (V_{ss}) de la tolcapone est faible (9 l). La tolcapone diffuse peu dans les tissus en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (> 99,9%). Des études *in vitro* ont montré que la tolcapone est principalement liée à l'albumine sérique.

Biotransformation/élimination : la tolcapone est presque totalement métabolisé avant son excrétion. Seule une très faible quantité de substance (0,5% de la dose) se retrouve sous forme inchangée dans l'urine. La principale voie métabolique de la tolcapone est sa conjugaison en glucuronide inactif. De plus, le composé est méthylé par la COMT en 3-O-méthyl-tolcapone et métabolisé par les cytochromes P450 3A4 et P450 2A6 en un alcool primaire (hydroxylation du groupe méthyle), lequel est ensuite oxydé en acide carboxylique. La formation de l'amine correspondante par réduction, ainsi que la N-acétylation subséquente, sont faibles. Après administration orale, 60% des substances dérivées du produit sont éliminées dans les urines et 40% dans les fèces.

La tolcapone est un médicament à faible coefficient d'extraction (coefficient d'extraction = 0,15), présentant une clairance systémique modérée, de 7 l/h environ. Le $t_{1/2}$ de la tolcapone est de 2 heures environ.

Insuffisance hépatique : en raison du risque d'atteinte hépatique observé après la commercialisation, Tasmar est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique ou d'élévation des enzymes hépatiques. Une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique a montré qu'une hépatopathie modérée non cirrhotique n'avait aucun impact sur la pharmacocinétique de la tolcapone. Toutefois, chez les patients présentant une cirrhose modérée, la clairance de la tolcapone non liée a été réduite de presque 50%. Cette diminution pourrait accroître de deux fois la concentration moyenne de produit non lié.

Insuffisance rénale : la pharmacocinétique de la tolcapone n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, la relation entre la fonction rénale et la pharmacocinétique de la tolcapone a été évaluée en pharmacocinétique de population au cours des essais cliniques. Les données issues de plus de 400 patients ont confirmé que la pharmacocinétique de la tolcapone n'est pas modifiée par la fonction rénale dans un large intervalle de valeurs de clairance de la créatinine (30-130 ml/min). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que seulement une quantité négligeable de tolcapone inchangé est excrétée dans l'urine et que le métabolite principal, la tolcapone-glucuronide, est éliminée à la fois dans l'urine et la bile (fèces).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Cancérogenèse, mutagenèse : au cours d'une étude de cancérogenèse d'une durée de 24 mois, 3% et 5% des rats traités respectivement à dose moyenne et à haute dose ont présenté des tumeurs épithéliales rénales (adénomes et carcinomes). Cependant, il n'a pas été observé de toxicité rénale dans le groupe traité à faible dose. Dans l'étude de cancérogenèse chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins a été observée chez les rats traités à haute dose. Il n'y a pas eu de résultats similaires dans les études de cancérogenèse chez la souris ou chez le chien.

Mutagenèse : la tolcapone ne s'est pas avérée génotoxique dans une série complète d'études de mutagénicité.

Toxicité sur la reproduction : lorsque la tolcapone est administrée seul, aucun effet tératogène ni effet significatif sur la fertilité n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hydrogénophosphate de calcium (anhydre)
Cellulose microcristalline
Povidone K30
Glycollate d'amidon sodique
Lactose monohydraté
Talc
Stéarate de magnésium

Enrobage :

Méthylhydroxypropylcellulose
Talc
Oxyde de fer jaune (E 172)
Ethylcellulose
Dioxyde de titane (E 171)
Triacétine
Laurylsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PVC/PE/PVDC (boîtes de 30 ou 60 comprimés pelliculés).
Flacons de verre brun sans dessiccant (de 100 comprimés pelliculés).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/044/004-6

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 août 1997
Renouvellement de l'autorisation : 31 août 2004
Date du dernier renouvellement: 21 juillet 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów
Pologne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des PSURs pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Ce médicament fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque pour les risques suivants : événements hépatiques graves et syndrome malin des neuroleptiques (SMN).

Les mesures additionnelles de réduction du risque consistent en un journal patient dans lequel sont consignées les valeurs des tests hépatiques et leurs dates. En outre, ce journal fournit des informations aux patients et aux soignants sur l'atteinte hépatique ainsi que sur le syndrome malin des neuroleptiques.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boîte du flacon et étiquette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tasmar 100 mg, comprimés pelliculés
Tolcapone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tolcapone

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas couper ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/044/007 30 comprimés
EU/1/97/044/008 60 comprimés
EU/1/97/044/003 100 comprimés
EU/1/97/044/0010 200 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Tasmar 100 mg (applicable uniquement sur l'emballage extérieur)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code produit]
SN: {numéro} [numéro de série]
NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]>

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boîte de plaquettes thermoformées

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tasmar 100 mg, comprimés pelliculés
Tolcapone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tolcapone

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas couper ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/044/001 30 comprimés
EU/1/97/044/002 60 comprimés

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Tasmar 100 mg (applicable uniquement sur l'emballage extérieur)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tasmar 100 mg, comprimés pelliculés
Tolcapone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viartis Healthcare Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Chacune des sous-unités fait partie du conditionnement multiple ne peut être vendue séparément

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte du flacon et étiquette, 100 comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tasmar 200 mg, comprimés pelliculés
Tolcapone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de tolcapone

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas couper ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Tasmar 200 mg (applicable uniquement sur l'emballage extérieur)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]>

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boîte de plaquettes thermoformées, 30 et 60 comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tasmar 200 mg, comprimés pelliculés
Tolcapone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de tolcapone

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas couper ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/044/004 30 comprimés

EU/1/97/044/005 60 comprimés

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Tasmar 200 mg (applicable uniquement sur l'emballage extérieur)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code produit]

SN: {numéro} [numéro de série]

NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tasmar 200 mg, comprimés pelliculés
Tolcapone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viartis Healthcare Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

TASMAR 100 mg, comprimés pelliculés Tolcapone

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionnée dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tasmar et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tasmar ?
3. Comment prendre Tasmar ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tasmar ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tasmar et dans quel cas est-il utilisé ?

Dans le traitement de la maladie de Parkinson, Tasmar est utilisé en association avec des médicaments contenant de la lévodopa (tels que lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa).

Tasmar est utilisé lorsqu'aucun autre médicament ne parvient à stabiliser votre maladie de Parkinson.

Pour le traitement de votre maladie de Parkinson, vous prenez déjà de la lévodopa.

Une protéine (enzyme) naturellement présente dans le corps humain, la catéchol-*O*-méthyltransférase (COMT) dégrade la lévodopa. Tasmar bloque l'activité de cette enzyme et ralentit ainsi la dégradation de la lévodopa. Cela signifie que lorsque vous le prenez en même temps que la lévodopa (sous forme de lévodopa/bensérazide ou de lévodopa/carbidopa), vous devriez ressentir une amélioration de vos symptômes parkinsoniens.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tasmar ?

Ne prenez jamais Tasmar :

- si vous êtes atteint d'une affection hépatique ou si vous présentez une élévation des enzymes hépatiques
- si vous présentez des mouvements involontaires (dyskinésies) sévères
- si vous avez des antécédents de symptômes sévères de rigidité musculaire, de fièvre ou de confusion mentale (syndrome malin des neuroleptiques (SMN)) et/ou de nécrose musculaire (rhabdomyolyse non traumatique) ou fièvre (hyperthermie)
- si vous êtes hypersensible (allergique) à la substance active, la tolcapone ou à l'un des autres composants de Tasmar
- si vous avez une tumeur de type particulier touchant la portion médullaire de la glande surrénale (phéochromocytome)
- si vous prenez certains médicaments utilisés dans le traitement de la dépression et de l'anxiété, appelés des inhibiteurs non sélectifs de la mono-oxydase (MAO)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Tasmar.

- Ne commencez pas le traitement par Tasmar avant que votre médecin :
- ne vous ait décrit les risques du traitement par Tasmar,
- ne vous ait expliqué les mesures nécessaires pour minimiser ces risques,
- ne vous ait répondu à toutes les questions que vous pourriez avoir.
- si vous êtes enceinte ou désirez le devenir. Votre médecin vous décrira les risques et les bénéfices liés à la prise de Tasmar pendant la grossesse. Les effets de Tasmar n'ont pas été étudiés chez le nourrisson. Vous ne devez donc pas allaiter votre enfant pendant que vous êtes sous traitement par Tasmar.

Informez votre médecin si vous remarquez ou si votre famille/soignant remarque l'apparition des envies ou des désirs de vous comporter de façons inhabituelles pour vous ou que vous ne pouvez pas résister à l'envie, à la pulsion ou à la tentation d'effectuer certaines activités qui pourraient vous affecter ou affecter d'autres personnes. Ces comportements sont appelés des troubles du contrôle des impulsions et peuvent comporter l'addiction aux jeux (d'argent), le fait de manger de façon excessive ou de faire des dépenses excessives, une augmentation anormale du désir sexuel ou une préoccupation avec des pensées ou des besoins sexuels plus importantes. Votre médecin peut avoir besoin de réévaluer vos traitements.

Vous ne devez prendre Tasmar que si votre maladie de Parkinson n'est pas correctement contrôlée par l'utilisation d'autres traitements.

De plus, votre médecin arrêtera le traitement par Tasmar si l'amélioration observée après 3 semaines n'est pas suffisante pour justifier les risques liés au traitement.

Atteinte hépatique :

Tasmar peut entraîner des atteintes hépatiques rares mais potentiellement fatales. Les atteintes hépatiques sont le plus souvent observées après 1 mois et avant 6 mois de traitement.

Il doit également être noté que les femmes semblent avoir un risque plus élevé d'atteinte hépatique.

Par conséquent, les mesures préventives suivantes doivent être considérées :

Avant de commencer le traitement :

Pour diminuer le risque d'atteinte hépatique, vous ne devez pas utiliser Tasmar :

- si vous avez déjà une maladie du foie
- si vos tests sanguins réalisés avant le début du traitement montrent une augmentation des tests de la fonction hépatique (tests de l'alanine-amino-transférase (ALAT) et de l'aspartate-amino-transférase (ASAT)).

Pendant le traitement :

Au cours du traitement, des tests sanguins seront effectués selon les intervalles suivants :

- toutes les 2 semaines durant les 12 premiers mois de traitement,
- puis toutes les 4 semaines durant les 6 mois suivants,
- puis toutes les 8 semaines.

Le traitement sera arrêté si les résultats deviennent anormaux.

Le traitement par Tasmar peut parfois être responsable des troubles dans le fonctionnement du foie.

Par conséquent, vous devez contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez des symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs à l'estomac (particulièrement dans la région supérieure droite en regard du foie), perte d'appétit, faiblesse, fièvre, urines foncées, jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux) ou si vous vous fatiguez plus facilement.

Si vous avez déjà pris Tasmar et présenté une insuffisance hépatique aiguë pendant le traitement, celui-ci ne doit pas être repris.

SMN (syndrome malin des neuroleptiques) :

Les symptômes du syndrome malin des neuroleptiques (SMN) peuvent apparaître durant le traitement par Tasmar.

Le SMN consiste en un ou plusieurs symptômes :

- rigidité musculaire sévère, tressautement des muscles, des bras ou des jambes et douleurs musculaires. L'atteinte musculaire peut parfois entraîner l'apparition d'urines foncées.
- d'autres symptômes importants sont une fièvre élevée et une confusion mentale.

Dans de très rares cas, après une réduction rapide ou l'arrêt de Tasmar, ou d'autres antiparkinsoniens, vous pouvez ressentir des symptômes sévères de rigidité musculaire, de fièvre ou de confusion mentale. Dans ce cas, prévenez votre médecin.

Les mesures préventives suivantes doivent être considérées.

Avant de commencer le traitement :

Pour réduire le risque de SMN, vous ne devez pas utiliser Tasmar si votre médecin vous a signalé que vous présentiez des mouvements involontaires sévères (dyskinésies) ou une maladie antérieure qui aurait pu être un SMN.

Informez votre médecin de tout médicament que vous prenez sur prescription ou non, car le risque de SMN peut être augmenté par certains médicaments spécifiques.

Pendant le traitement :

Si vous développez tout symptôme décrit ci-dessus qui peut être un SMN, vous devez les signaler immédiatement à votre médecin.

N'arrêtez pas Tasmar ni aucun autre traitement antiparkinsonien sans prévenir votre médecin, car cela pourrait augmenter le risque de SMN.

Informez votre médecin aussi :

- si vous êtes atteint d'autres maladies que la maladie de Parkinson,
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants,
- si peu de temps après l'instauration du traitement ou pendant le traitement par Tasmar, vous avez des symptômes qui pourraient être provoqués par la lévodopa comme des mouvements involontaires (dyskinésies) et des nausées.

Si vous ne vous sentez pas bien, vous devez contacter votre médecin car vous pourriez avoir besoin de moins de lévodopa.

Enfants et adolescents

Tasmar n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données de sécurité ou d'efficacité. Il n'y a pas d'indication pertinente chez les enfants et adolescents.

Autres médicaments et Tasmar

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance (médicaments en vente libre et plantes médicinales).

Veillez indiquer à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, en particulier :

- des antidépresseurs,
- de l'*alpha*-méthyldopa (utilisée pour traiter les augmentations de pression artérielle),
- de l'apomorphine (pour la maladie de Parkinson),
- de la dobutamine (pour le traitement de maladies cardiaques chroniques),
- de l'adrénaline ou de l'isoprénaline (pour le traitement des crises cardiaques),
- des anticoagulants de la classe de la warfarine (qui empêchent la coagulation du sang). Dans ce cas, des examens sanguins réguliers pour vérifier votre coagulation pourraient être demandés par votre médecin.

En cas d'hospitalisation ou si on vous prescrit un nouveau médicament, vous devez indiquer au médecin que vous êtes sous Tasmar.

Tasmar avec des aliments, boissons et de l'alcool

Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Tasmar doit être pris avec un verre d'eau.

Grossesse, allaitement et fécondité

Signalez à votre médecin si vous êtes enceinte ou désirez le devenir. Votre médecin vous décrira les risques et les bénéfices liés à la prise de Tasmar pendant la grossesse.

Les effets de Tasmar n'ont pas été étudiés chez le nourrisson. Vous ne devez donc pas allaiter votre enfant pendant que vous êtes sous traitement par Tasmar.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine peut être altérée par la maladie de Parkinson, vous devez en parler avec votre médecin.

Tasmar exerce un effet sur vos symptômes parkinsoniens.

Tasmar utilisé en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens peut entraîner un endormissement excessif (sommolence) et des accès de sommeil d'apparition soudaine (vous pouvez vous endormir soudainement). Par conséquent, vous devez vous abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que ces épisodes récurrents et l'endormissement excessif n'aient disparu.

Tasmar contient du lactose et du sodium.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Tasmar ?

Prenez toujours Tasmar conformément aux indications de votre médecin. Si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.

Posologie et fréquence d'administration

Votre médecin débutera toujours le traitement avec la posologie habituelle de 1 comprimé trois fois par jour (100 mg (1 comprimé)).

En l'absence d'amélioration dans les 3 semaines suivant le début du traitement, Tasmar doit être arrêté. Pour améliorer l'efficacité, votre médecin n'augmentera la posologie à 2 comprimés trois fois par jour (200 mg trois fois par jour) que si l'amélioration attendue de vos symptômes parkinsoniens est supérieure aux effets indésirables possibles. Les effets indésirables de la posologie supérieure peuvent souvent être sévères et affecter le foie. Si votre état ne s'est pas amélioré avec la posologie supérieure au bout de 3 semaines, le médecin devra arrêter votre traitement avec Tasmar.

Au début et pendant toute la durée du traitement par Tasmar, il est possible que votre dose de lévodopa ait besoin d'être modifiée. Votre médecin vous conseillera sur la conduite à tenir.

Comment prendre votre traitement :

Avalez les comprimés de Tasmar avec un verre d'eau.

Les comprimés ne doivent pas être coupés ou écrasés.

Le premier comprimé de Tasmar est à prendre le matin en même temps que l'autre médicament antiparkinsonien à base de « lévodopa » que vous utilisez. Les doses suivantes de Tasmar doivent être prises 6 et 12 heures plus tard.

Moment de la journée	Dose	Note
Matin	1 comprimé pelliculé de Tasmar	En même temps que la 1 ^{ère} dose quotidienne de « lévodopa ».
Durant la journée	1 comprimé pelliculé de Tasmar	
Soir	1 comprimé pelliculé de Tasmar	

Si vous avez pris plus de Tasmar que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin, un pharmacien ou un hôpital car vous pouvez avoir besoin de soins médicaux urgents. Si quelqu'un prend accidentellement votre médicament, contactez immédiatement un médecin ou un hôpital, car il peut avoir besoin de soins médicaux urgents.

Un surdosage peut se traduire par des nausées, des vomissements, des vertiges et des difficultés respiratoires.

Si vous oubliez de prendre Tasmar

Prenez-le dès que vous vous en souvenez, puis continuez à le prendre aux heures habituelles. Cependant, si vous vous en apercevez juste avant la prochaine prise, ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous avez omis plusieurs doses, veuillez le signaler à votre médecin et suivre ses consignes.

Si vous arrêtez de prendre Tasmar

Ne réduisez pas les doses de votre médicament ou n'arrêtez pas de le prendre sans avoir pris l'avis de votre médecin. Suivez toujours ses consignes sur la durée du traitement par Tasmar.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables possibles décrits ci-dessous est définie par la convention suivante :

Très fréquent	affecte plus de 1 patient sur 10
Fréquent	affecte jusqu'à 1 patient sur 10
Peu fréquent	affecte jusqu'à 1 patient sur 100
Rare	affecte jusqu'à 1 patient sur 1 000
Très rare	affecte jusqu'à 1 patient sur 10 000
Indéterminée	Fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Consultez votre médecin ou pharmacien dès que possible :

- si vous ne vous sentez pas bien alors que vous prenez Tasmar ;
- si vous ressentez des troubles à type **de nausées persistantes, de vomissements, de douleurs abdominales, de perte d'appétit, de faiblesse, de fièvre, d'urines foncées ou de jaunisse**, qui pourrait être un signe d'hépatite sévère (inflammation du foie);
- si vous remarquez **une coloration plus foncée de vos urines**, car ceci peut être le signe d'une atteinte musculaire ou hépatique.
Toute autre coloration jaune des urines est généralement sans danger ;
- si vous avez **des diarrhées persistantes ou sévères**.

Peu après le début du traitement par Tasmar et pendant toute la durée de celui-ci, vous pouvez présenter des symptômes dus à la lévodopa tels que des mouvements involontaires et des nausées. Si vous ne vous sentez pas bien, vous devez contacter votre médecin, car il est possible qu'il doive modifier votre dose de lévodopa.

Autres effets indésirables possibles : Très fréquents :

- mouvements involontaires (dyskinésies),
- nausées, perte de l'appétit, diarrhées,
- maux de tête, étourdissement,
- troubles du sommeil, somnolence,
- sensation d'étourdissement quand vous vous mettez debout (symptômes orthostatiques), confusion et hallucinations,

- trouble des mouvements avec des spasmes musculaires involontaires ou des anomalies de position (dystonie),
- augmentation de rêves.

Fréquents :

- douleurs thoraciques,
- constipation, dyspepsie, maux d'estomac, vomissements, bouche sèche,
- évanouissement,
- augmentation de la sudation, grippe et syndromes grippaux
- réduction des mouvements volontaires et involontaires (hypokinésie),
- affection du tractus respiratoire supérieur,
- augmentation des enzymes spécifiques du foie
- décoloration des urines.

Peu fréquents :

- lésion hépatique, dans de rares cas avec une évolution fatale.

Rares :

- symptômes sévères à type de rigidité musculaire, de fièvre ou de confusion mentale (syndrome malin des neuroleptiques) lorsque les traitements antiparkinsoniens sont diminués ou arrêtés rapidement.
- Troubles du contrôle des impulsions (incapacité de résister aux envies d'effectuer une action qui pourrait blesser).

Cela peut comporter :

- o Des impulsions fortes de jouer (de l'argent) de façon excessive en dépit des conséquences personnelles ou familiales graves.
- o Intérêt sexuel diminué ou augmenté et comportement suscitant des soucis importants pour vous ou à d'autres, par exemple une augmentation de la libido.
- o Des achats ou des dépenses excessifs incontrôlables.
- o Manger de façon excessive (binge eating) (manger des quantités importantes de nourriture dans une courte durée) ou manger de façon compulsive (manger plus de nourriture que normalement et plus que ce dont vous avez besoin pour vous rassasier).

Informez votre médecin si vous ressentez l'un de ces comportements ; il envisagera des moyens pour prendre en charge ou réduire les symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tasmar ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

Pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas Tasmar si vous constatez que les comprimés sont endommagés.

6. Contenu de l'emballage et autres informations Ce que contient Tasmar

- La substance active est la tolcapone (100 mg par comprimé pelliculé)
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : Hydrogénophosphate de calcium, Cellulose microcristalline, Povidone K30, Glycolate d'amidon sodique, Lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Tasmar contient du lactose »), Talc, Stéarate de magnésium
Enrobage : Méthylhydroxypropylcellulose, Talc, Oxyde de fer jaune, Ethylcellulose, Dioxyde de titane (E171), Triacétine, Laurylsulfate de sodium

Qu'est-ce que Tasmar et contenu de l'emballage extérieur ?

Tasmar est un comprimé pelliculé jaune pâle à jaune clair de forme ovale. L'un des côtés porte la marque « TASMAR » et « 100 ». Tasmar est un comprimé pelliculé contenant 100 mg de tolcapone. Il est présenté en plaquettes thermoformées en boîte de 30 et 60 comprimés et en flacon de verre de 30, 60, 100 ou 200 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

Fabricant :

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100
Belgique/Belgien

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
H-1138 Budapest,
Váci út 150.
Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

Mylan Healthcare B.V
Krijgsman 20
NL-1186 DM
Amstelveen
Tel: +31 20 426 33 00

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +210 010 0002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390

España

Viatriis Pharmaceuticals S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z.o.o.
ul. Postepu 21 B
02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 5466400

France

Viatriis Santé
1 bis place de la Défense
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda
Av. D. João II,
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa
Tel:+351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 18711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma
hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia. s. r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatrix Italia
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Tel: +39 0261246921

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 67616137

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Notice : Information de l'utilisateur

TASMAR 200 mg, comprimés pelliculés Tolcapone

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tasmar et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tasmar ?
3. Comment prendre Tasmar ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tasmar ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tasmar et dans quel cas est-il utilisé ?

Dans le traitement de la maladie de Parkinson, Tasmar est utilisé en association avec des médicaments contenant de la lévodopa (tels que lévodopa/bensérazide ou la lévodopa/carbidopa).

Tasmar est utilisé lorsqu'aucun autre médicament ne parvient à stabiliser votre maladie de Parkinson.

Pour le traitement de votre maladie de Parkinson, vous prenez déjà de la lévodopa.

Une protéine (enzyme) naturellement présente dans le corps humain, la catéchol-*O*-méthyltransférase (COMT) dégrade la lévodopa. Tasmar bloque l'activité de cette enzyme et ralentit ainsi la dégradation de la lévodopa. Cela signifie que lorsque vous le prenez en même temps que la lévodopa (sous forme de lévodopa/bensérazide ou de lévodopa/carbidopa), vous devriez ressentir une amélioration de vos symptômes parkinsoniens.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tasmar ?

Ne prenez jamais Tasmar :

- si vous êtes atteint d'une affection hépatique ou si vous présentez une élévation des enzymes hépatiques
- si vous présentez des mouvements involontaires (dyskinésies) sévères
- si vous avez des antécédents de symptômes sévères de rigidité musculaire, de fièvre ou de confusion mentale (syndrome malin des neuroleptiques (SMN)) et/ou de nécrose musculaire (rhabdomyolyse non traumatique) ou fièvre (hyperthermie)
- si vous êtes hypersensible (allergique) à la substance active, la tolcapone ou à l'un des autres composants de Tasmar
- si vous avez une tumeur de type particulier touchant la portion médullaire de la glande surrénale (phéochromocytome)
- si vous prenez certains médicaments utilisés dans le traitement de la dépression et de l'anxiété, appelés des inhibiteurs non sélectifs de la mono-oxydase (MAO)

- si vous êtes enceinte ou désirez le devenir. Votre médecin vous décrira les risques et les bénéfices liés à la prise de Tasmar pendant la grossesse. Les effets de Tasmar n'ont pas été étudiés chez le nourrisson. Vous ne devez donc pas allaiter votre enfant pendant que vous êtes sous traitement par Tasmar.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Tasmar.

-Ne commencez pas le traitement par Tasmar avant que votre médecin :

- ne vous ait décrit les risques du traitement par Tasmar,
- ne vous ait expliqué les mesures nécessaires pour minimiser ces risques,
- ne vous ait répondu à toutes les questions que vous pourriez avoir.

Informez votre médecin si vous remarquez ou si votre famille/soignant remarque l'apparition des envies ou des désirs de vous comporter de façons inhabituelles pour vous ou que vous ne pouvez pas résister à l'envie, à la pulsion ou à la tentation d'effectuer certaines activités qui pourraient vous affecter ou affecter d'autres personnes. Ces comportements sont appelés des troubles du contrôle des impulsions et peuvent comporter l'addiction aux jeux (d'argent), le fait de manger de façon excessive ou de faire des dépenses excessives, une augmentation anormale du désir sexuel ou une préoccupation avec des pensées ou des besoins sexuels plus importantes. Votre médecin peut avoir besoin de réévaluer vos traitements.

Vous ne devez prendre Tasmar que si votre maladie de Parkinson n'est pas correctement contrôlée par l'utilisation d'autres traitements.

De plus, votre médecin arrêtera le traitement par Tasmar si l'amélioration observée après 3 semaines n'est pas suffisante pour justifier les risques liés au traitement.

Atteinte hépatique :

Tasmar peut entraîner des atteintes hépatiques rares mais potentiellement fatales. Les atteintes hépatiques sont le plus souvent observées après 1 mois et avant 6 mois de traitement.

Il doit également être noté que les femmes semblent avoir un risque plus élevé d'atteinte hépatique. Par conséquent, les mesures préventives suivantes doivent être considérées :

Avant de commencer le traitement :

Pour diminuer le risque d'atteinte hépatique, vous ne devez pas utiliser Tasmar :

- si vous avez déjà une maladie du foie - si vos tests sanguins réalisés avant le début du traitement montrent une augmentation des tests de la fonction hépatique (tests de l'alanine- amino- transférase (ALAT) et de l'aspartate-amino- transférase (ASAT)).

Pendant le traitement :

Au cours du traitement, des tests sanguins seront effectués selon les intervalles suivants :

- toutes les 2 semaines durant les 12 premiers mois de traitement,
- puis toutes les 4 semaines durant les 6 mois suivants,
- puis toutes les 8 semaines.

Le traitement sera arrêté si les résultats deviennent anormaux.

Le traitement par Tasmar peut parfois être responsable des troubles dans le fonctionnement du foie.

Par conséquent, vous devez contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez des symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs à l'estomac (particulièrement dans la région supérieure droite en regard du foie), perte d'appétit, faiblesse, fièvre, urines foncées, jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux) ou si vous vous fatiguez plus facilement.

Si vous avez déjà pris Tasmar et présenté une insuffisance hépatique aiguë pendant le traitement, celui-ci ne doit pas être repris.

SMN (syndrome malin des neuroleptiques) :

Les symptômes du syndrome malin des neuroleptiques (SMN) peuvent apparaître durant le traitement

par Tasmar.

Le SMN consiste en un ou plusieurs symptômes :

- rigidité musculaire sévère, tressautement des muscles, des bras ou des jambes et douleurs musculaires. L'atteinte musculaire peut parfois entraîner l'apparition d'urines foncées.
- d'autres symptômes importants sont une fièvre élevée et une confusion mentale.

Dans de très rares cas, après une réduction rapide ou l'arrêt de Tasmar, ou d'autres antiparkinsoniens, vous pouvez ressentir des symptômes sévères de rigidité musculaire, de fièvre ou de confusion mentale. Dans ce cas, prévenez votre médecin.

Les mesures préventives suivantes doivent être considérées.

Avant de commencer le traitement :

Pour réduire le risque de SMN, vous ne devez pas utiliser Tasmar si votre médecin vous a signalé que vous présentiez des mouvements involontaires sévères (dyskinésies) ou une maladie antérieure qui aurait pu être un SMN.

Informez votre médecin de tout médicament que vous prenez sur prescription ou non, car le risque de SMN peut être augmenté par certains médicaments spécifiques.

Pendant le traitement :

Si vous développez tout symptôme décrit ci-dessus qui peut être un SMN, vous devez les signaler immédiatement à votre médecin.

N'arrêtez pas Tasmar ni aucun autre traitement antiparkinsonien sans prévenir votre médecin, car cela pourrait augmenter le risque de SMN.

Enfants et adolescents

Tasmar n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données de sécurité ou d'efficacité. Il n'y a pas d'indication pertinente chez les enfants et adolescents.

Informez votre médecin aussi :

- si vous êtes atteint d'autres maladies que la maladie de Parkinson,
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants,
- si peu de temps après l'instauration du traitement ou pendant le traitement par Tasmar, vous avez des symptômes qui pourraient être provoqués par la lévodopa comme des mouvements involontaires (dyskinésies) et des nausées.

Si vous ne vous sentez pas bien, vous devez contacter votre médecin car vous pourriez avoir besoin de moins de lévodopa.

Autres médicaments et Tasmar

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance (médicaments en vente libre et plantes médicinales).

Veillez indiquer à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, en particulier :

- des antidépresseurs,
- de l'*alpha*-méthyldopa (utilisée pour traiter les augmentations de pression artérielle),
- de l'apomorphine (pour la maladie de Parkinson),
- de la dobutamine (pour le traitement de maladies cardiaques chroniques),
- de l'adrénaline ou de l'isoprénaline (pour le traitement des crises cardiaques),
- des anticoagulants de la classe de la warfarine (qui empêchent la coagulation du sang). Dans ce cas, des examens sanguins réguliers pour vérifier votre coagulation pourraient être demandés par votre médecin.

En cas d'hospitalisation ou si on vous prescrit un nouveau médicament, vous devez indiquer au médecin que vous êtes sous Tasmar.

Tasmar avec des aliments, boissons et de l'alcool

Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas. Tasmar doit être pris avec un verre d'eau.

Grossesse, allaitement et fécondité

Signalez à votre médecin si vous êtes enceinte ou désirez le devenir. Votre médecin vous décrira les risques et les bénéfices liés à la prise de Tasmar pendant la grossesse.

Les effets de Tasmar n'ont pas été étudiés chez le nourrisson. Vous ne devez donc pas allaiter votre enfant pendant que vous êtes sous traitement par Tasmar.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine peut être altérée par la maladie de Parkinson, vous devez en parler avec votre médecin.

Tasmar exerce un effet sur vos symptômes parkinsoniens.

Tasmar utilisé en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens peut entraîner un endormissement excessif (sommolence) et des accès de sommeil d'apparition soudaine (vous pouvez vous endormir soudainement). Par conséquent, vous devez vous abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que ces épisodes récurrents et l'endormissement excessif n'aient disparu.

Tasmar contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Tasmar ?

Prenez toujours Tasmar conformément aux indications de votre médecin. Si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.

Posologie et fréquence d'administration

Votre médecin débutera toujours le traitement avec la posologie habituelle de (1 comprimé trois fois par jour (100 mg (1 comprimé))).

En l'absence d'amélioration dans les 3 semaines suivant le début du traitement, Tasmar doit être arrêté.

Pour améliorer l'efficacité, votre médecin n'augmentera la posologie à 2 comprimés trois fois par jour (200 mg trois fois par jour) que si l'amélioration attendue de vos symptômes parkinsoniens est supérieure aux effets indésirables possibles. Les effets indésirables de la posologie supérieure peuvent souvent être sévères et affecter le foie. Si votre état ne s'est pas amélioré avec la posologie supérieure au bout de 3 semaines, le médecin devra arrêter votre traitement avec Tasmar.

Au début et pendant toute la durée du traitement par Tasmar, il est possible que votre dose de lévodopa ait besoin d'être modifiée. Votre médecin vous conseillera sur la conduite à tenir.

Comment prendre votre traitement :

Avalez les comprimés de Tasmar avec un verre d'eau.

Les comprimés ne doivent pas être coupés ou écrasés.

Le premier comprimé de Tasmar est à prendre le matin en même temps que l'autre médicament antiparkinsonien à base de « lévodopa » que vous utilisez.

Les doses suivantes de Tasmar doivent être prises 6 et 12 heures plus tard.

Moment de la journée	Dose	Note
Matin	1 comprimé pelliculé de Tasmar	En même temps que la 1 ^{ère} dose quotidienne de « lévodopa ».
Durant la journée	1 comprimé pelliculé de Tasmar	
Soir	1 comprimé pelliculé de Tasmar	

Si vous avez pris plus de Tasmar que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin, un pharmacien ou un hôpital car vous pouvez avoir besoin de soins médicaux urgents. Si quelqu'un prend accidentellement votre médicament, contactez immédiatement un médecin ou un hôpital, car il peut avoir besoin de soins médicaux urgents.

Un surdosage peut se traduire par des nausées, des vomissements, des vertiges et des difficultés respiratoires.

Si vous oubliez de prendre Tasmar

Prenez-le dès que vous vous en souvenez, puis continuez à le prendre aux heures habituelles. Cependant, si vous vous en apercevez juste avant la prochaine prise, ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous avez omis plusieurs doses, veuillez le signaler à votre médecin et suivre ses consignes.

Si vous arrêtez de prendre Tasmar

Ne réduisez pas les doses de votre médicament ou n'arrêtez pas de le prendre sans avoir pris l'avis de votre médecin. Suivez toujours ses consignes sur la durée du traitement par Tasmar.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables possibles décrits ci-dessous est définie par la convention suivante :

Très fréquent	affecte plus de 1 patient sur 10
Fréquent	affecte jusqu'à 1 patient sur 10
Peu fréquent	affecte jusqu'à 1 patient sur 100
Rare	affecte jusqu'à 1 patient sur 1 000
Très rare	affecte jusqu'à 1 patient sur 10 000
Indéterminée	Fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Consultez votre médecin ou un pharmacien dès que possible:

- si vous ne vous sentez pas bien alors que vous prenez Tasmar ;
- si vous ressentez des troubles à type **de nausées persistantes, de vomissements, de douleurs abdominales, de perte d'appétit, de faiblesse, de fièvre, d'urines foncées ou de jaunisse** qui pourrait être un signe d'une hépatite sévère (inflammation du foie);
- si vous remarquez **une coloration plus foncée de vos urines**, car ceci peut être le signe d'une atteinte musculaire ou hépatique. Toute autre coloration jaune des urines est généralement sans danger ;
- si vous avez **des diarrhées persistantes ou sévères**.

Peu après le début du traitement par Tasmar et pendant toute la durée de celui-ci, vous pouvez présenter des symptômes dus à la lévodopa tels que des mouvements involontaires et des nausées. Si vous ne vous sentez pas bien, vous devez contacter votre médecin, car il est possible qu'il doive modifier votre dose de lévodopa.

Autres effets indésirables possibles :

Très fréquents :

- mouvements involontaires (dyskinésies),
- nausées, perte de l'appétit, diarrhées,

- maux de tête, étourdissement,
- troubles du sommeil, somnolence,
- sensation d'étourdissement quand vous vous mettez debout (symptômes orthostatiques), confusion et hallucinations,
- trouble des mouvements avec des spasmes musculaires involontaires ou des anomalies de position (dystonie),
- augmentation de rêves.

Fréquents :

- douleurs thoraciques,
- constipation, dyspepsie, maux d'estomac, vomissements, bouche sèche,
- évanouissement,
- augmentation de la sudation, grippe et syndromes grippaux
- réduction des mouvements volontaires et involontaires (hypokinésie),
- affection du tractus respiratoire supérieur,
- augmentation des enzymes spécifiques du foie
- décoloration des urines.

Peu fréquents :

- lésion hépatique, dans de rares cas avec une évolution fatale.

Rares :

- symptômes sévères à type de rigidité musculaire, de fièvre ou de confusion mentale (syndrome malin des neuroleptiques) lorsque les traitements antiparkinsoniens sont diminués ou arrêtés rapidement.
- Troubles du contrôle des impulsions (incapacité de résister aux envies d'effectuer une action qui pourrait blesser).

Cela peut comporter :

- o Des impulsions fortes de jouer (de l'argent) de façon excessive en dépit des conséquences personnelles ou familiales graves.
- o Intérêt sexuel diminué ou augmenté et comportement suscitant des soucis importants pour vous ou à d'autres, par exemple une augmentation de la libido.
- o Des achats ou des dépenses excessifs incontrôlables.
- o Manger de façon excessive (binge eating) (manger des quantités importantes de nourriture dans une courte durée) ou manger de façon compulsive (manger plus de nourriture que normalement et plus que ce dont vous avez besoin pour vous rassasier).

Informez votre médecin si vous ressentez l'un de ces comportements ; il envisagera des moyens pour prendre en charge ou réduire les symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tasmar ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

Pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas Tasmar si vous constatez que les comprimés sont endommagés.

6. Contenu de l'emballage et autres informations Ce que contient Tasmar

- La substance active est la tolcapone (200 mg par comprimé pelliculé)
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : Hydrogénophosphate de calcium, Cellulose microcristalline, Povidone K30, Glycolate d'amidon sodique, Lactose monohydraté (voir section 2 « Tasmar contient du lactose »), Talc, Stéarate de magnésium
Enrobage : Méthylhydroxypropylcellulose, Talc, Oxyde de fer jaune, Ethylcellulose, Dioxyde de titane (E171), Triacétine, Laurylsulfate de sodium

Qu'est-ce que Tasmar et contenu de l'emballage extérieur ?

Tasmar est un comprimé pelliculé jaune orangé à jaune brun de forme ovale. L'un des côtés porte la marque « TASMAR » et « 200 ». Tasmar est un comprimé pelliculé contenant 200 mg de tolcapone. Il est présenté en plaquettes thermoformées en boîte de 30 ou 60 comprimés et en flacon de verre de 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Viatri Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

Fabricant :

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatri UAB
Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tél/Tel: +32 (0) 26586100
Belgique/Belgien

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
H-1138 Budapest,
Váci út 150.
Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

Mylan Healthcare B.V
Krijgsman 20
NL-1186 DM
Amstelveen
Tel: +31 20 426 33 00

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 010 0002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390

España

Viatriis Pharmaceuticals S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp.z.o.o.
ul. Postepu 21 B
02-672 Warszawa
Tel.: +48 22 5466400

France

Viatriis Santé
1 bis place de la Défense
Tour Trinity
92400 Courbevoie
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda
Av. D. João II,
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa
Tel:+351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 (0) 18711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma
hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia. s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viartis Italia
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Tel: +39 0261246921

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viartis AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 67616137

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est: