

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tolcapone.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso di Tasmar è indicato in associazione con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con malattia di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle catecolo-o-metiltransferasi (COMT) (vedere paragrafo 5.1). A causa del rischio di lesioni epatiche acute, potenzialmente fatali, Tasmar non deve essere considerato un trattamento di prima linea in aggiunta a levodopa/benserazide o a levodopa/carbidopa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Poiché Tasmar si deve utilizzare solo in associazione a levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa, le informazioni relative alla prescrizione di queste preparazioni contenenti levodopa sono valide anche quando sono utilizzate insieme a Tasmar.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

L'uso di Tasmar non è raccomandato in bambini al di sotto di 18 anni di età, a causa dell'insufficienza di dati su sicurezza ed efficacia. Non sono disponibili indicazioni rilevanti per l'uso nei bambini e negli adolescenti.

Anziani

Non è raccomandata alcuna correzione della dose di Tasmar nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3)

Tasmar è controindicato nei pazienti con epatopatia o con innalzamento degli enzimi epatici.

Insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2)

Non è raccomandata alcuna correzione della dose di Tasmar nei pazienti con insufficienza lieve o moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). Pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) devono essere trattati con cautela. Non sono

disponibili informazioni relative alla tollerabilità di tolcapone in queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafo 5.2)

Modo di somministrazione

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

Tasmar viene somministrato per via orale tre volte al giorno.

Tasmar può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

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

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

La prima dose giornaliera di Tasmar deve essere assunta insieme alla prima dose giornaliera della preparazione contenente levodopa e le dosi successive devono essere somministrate a distanza di circa 6 e 12 ore dalla prima dose. Tasmar può essere assunto durante o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

Il trattamento con Tasmar deve essere interrotto qualora l'ALT (alanina aminotransferasi) e/o l'AST (aspartato aminotransferasi) dovessero superare il limite superiore del valore normale o si sviluppassero sintomi o segni che suggeriscono l'insorgenza di blocco epatico (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti della dose di levodopa durante il trattamento con Tasmar

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

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

Aggiustamenti della dose di levodopa quando si interrompe Tasmar

I consigli che seguono si basano su considerazioni di tipo farmacologico e non sono stati valutati in studi clinici. Quando si interrompe la terapia con Tasmar a causa degli effetti indesiderati connessi all'eccesso di levodopa non si deve ridurre la dose della levodopa. Tuttavia, quando si interrompe la terapia con Tasmar per motivi diversi dall'eccesso di levodopa, si deve aumentare la dose della levodopa a livelli uguali o superiori a quelli assunti prima di iniziare la terapia con Tasmar, soprattutto se il paziente aveva ridotto considerevolmente la levodopa all'inizio dell'assunzione di Tasmar. In tutti i casi si devono istruire i pazienti sui sintomi dovuti a una dose inferiore di levodopa e su cosa fare nel caso in cui ciò si

verifichi. È più probabile che le correzioni della dose della levodopa si rendano necessarie entro 1 o 2 giorni dalla sospensione di Tasmar.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a tolcapone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Segni di epatopatia o innalzamento degli enzimi epatici.
- Discinesia grave.
- Anamnesi positiva per il complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (SNM) e/o per la rabdomiolisi non traumatica o l'ipertermia.
- Feocromocitoma.
- Trattamento con inibitori non selettivi della monoammino ossidasi (MAO).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La terapia con Tasmar deve essere iniziata solo da medici esperti nella gestione della malattia di Parkinson in fase avanzata, per garantire una valutazione appropriata del rapporto rischio-beneficio. Non si deve prescrivere Tasmar prima di aver discusso che il paziente sia stato informato sui rischi.

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

Lesioni al fegato

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

Si deve anche notare che il rischio di lesioni epatiche può essere più elevato tra le pazienti di sesso femminile (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Nei pazienti con la malattia di Parkinson la SNM tende a manifestarsi nel momento in cui si sospendono o si interrompono i farmaci che incrementano l'attività dopaminergica. Quindi se i sintomi compaiono

dopo aver sospeso Tasmar, i medici devono prendere in considerazione l'ipotesi di aumentare la dose della levodopa dei pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Al trattamento con Tasmar sono stati associati casi isolati di sintomatologia compatibile con la SNM. In genere i sintomi sono comparsi durante il trattamento con Tasmar o poco dopo la sua sospensione. La SNM è caratterizzata da sintomi motori (rigidità, mioclono e tremore), alterazioni delle condizioni mentali (agitazione, confusione, stupore e coma), temperatura elevata, disfunzione del sistema autonomo (pressione arteriosa labile, tachicardia) e livelli elevati di creatinfosfochinasi (CPK) sierica, che può essere una conseguenza della miolisi. La diagnosi di SNM va presa in considerazione anche quando non tutti gli elementi riportati sopra sono presenti. In caso di tale diagnosi si deve sospendere immediatamente Tasmar e seguire attentamente il paziente.

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

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente controllati perché possono sviluppare disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e i loro tutori devono essere informati che durante il trattamento con dopamino agonisti e/o altri farmaci dopaminergici come Tasmar in associazione con levodopa, possono verificarsi sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi tra cui il gioco d'azzardo patologico, l'aumento della libido, l'ipersessualità, lo shopping compulsivo, l'alimentazione incontrollata e compulsiva. Nel caso in cui si dovessero evidenziare questi sintomi è consigliata una revisione del trattamento.

Discinesia, nausea e altre reazioni avverse legate alla levodopa

I pazienti possono subire un aumento delle reazioni avverse legate alla levodopa. Spesso le reazioni avverse possono essere mitigate riducendo la dose della levodopa (vedere paragrafo 4.2).

Diarrea

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

Interazione con la benserazide

A causa dell'interazione tra alte dosi di benserazide e tolcapone (che provoca un aumento dei livelli di benserazide), chi prescrive questi farmaci deve porre attenzione alle reazioni avverse correlate alla dose, fintanto che non sia stata accumulata una più vasta esperienza (vedere 4.5).

Inibitori delle MAO

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

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

Speciali gruppi di pazienti

Si deve esercitare cautela nel trattare pazienti con grave insufficienza della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Non sono disponibili dati sulla tollerabilità del tolcapone in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Tasmar contiene lattosio e sodio

I pazienti affetti da problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

La levodopa è stata correlata con la sonnolenza e con attacchi di sonno improvviso. Molto raramente sono stati segnalati improvvisi attacchi di sonno durante le attività quotidiane, a volte inconsapevoli o in assenza di segni di avvertimento. Di ciò devono essere informati i pazienti e si deve raccomandare loro cautela nella guida o nell'utilizzo di macchinari durante il trattamento con levodopa. I pazienti che hanno avuto sonnolenza e/o un attacco di sonno improvviso devono evitare di guidare o di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.7). Oltre a ciò si può prendere in considerazione una riduzione della dose della levodopa o la conclusione del trattamento.

Catecolamine e altri farmaci metabolizzati dalle catecol-o-metiltransferasi (COMT)

Il tolcapone può influenzare la farmacocinetica dei farmaci metabolizzati dalle COMT. Non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica del substrato delle COMT carbidopa. È stata osservata un'interazione con la benserazide, che può portare a un aumento dei livelli della benserazide e del suo metabolita attivo. L'entità dell'effetto dipende dalla dose della benserazide. Le concentrazioni plasmatiche di benserazide osservate dopo la somministrazione concomitante di tolcapone e benserazide-25 mg/levodopa sono risultate ancora nel range di valori che si osserva con la levodopa/benserazide da sola. D'altra parte, dopo somministrazione di tolcapone e benserazide-50 mg/levodopa le concentrazioni plasmatiche di benserazide sono state a volte al di sopra dei livelli solitamente osservati con la levodopa/benserazide da sola. Gli effetti del tolcapone sulla farmacocinetica di altri farmaci metabolizzati dalle COMT, come l' α -metildopa, la dobutamina, l'apomorfina, l'adrenalina e l'isoprenalina non sono stati studiati. Chi prescrive il farmaco deve fare attenzione alle reazioni avverse provocate da livelli plasmatici ipoteticamente aumentati di questi farmaci, quando associati a Tasmar.

Effetto del tolcapone sul metabolismo di altri farmaci

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

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

Farmaci che incrementano le catecolamine

Poiché il tolcapone interferisce con il metabolismo delle catecolamine, sono teoricamente possibili interazioni con altri farmaci che influenzino i livelli delle catecolamine.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Negli studi sugli animali il tolcapone è stato escreto nel latte materno.

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

Fertilità

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

L'unica reazione avversa che spesso ha portato alla sospensione di Tasmar negli studi clinici è stata la diarrea (vedere paragrafo 4.4).

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Sintesi delle reazioni avverse potenzialmente correlate a Tasmar, con tassi d'incidenza generici per gli studi di fase III controllati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Eventi avversi
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione delle alte vie respiratorie
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Disturbi del sonno
		Eccessiva attività onirica
		Confusione
		Allucinazioni
	Raro	Disturbi del controllo degli impulsi* (Aumento della libido, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva (vedere paragrafo 4.4))
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Discinesia
		Distonia
		Cefalea
		Capogiri
		Sonnolenza
		Disturbi ortostatici
	Raro	Complesso sintomatico della Sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4)
	Comune	Ipocinesia
		Sincope
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
		Diarrea
	Comune	Vomito
		Stipsi
		Xerostomia
		Dolore addominale
		Dispepsia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Anoressia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Aumento della sudorazione
Patologie renali e urinarie	Comune	Discromia delle urine

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Eventi avversi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore toracico
Patologie epatobiliari	Non comune	Influenza tipo malessere
Esami diagnostici	Comune	Lesione epatocellulare, in rari casi con esito fatale * (vedere paragrafo 4.4)
		Aumento di alanina aminotransferasi (ALT)

** Le reazioni avverse per le quali dagli studi clinici non può essere ricavata alcuna frequenza (cioè dove una specifica reazione avversa non è stata osservata nello studio clinico ma riportata solo post-marketing) sono indicate con un asterisco (*), e l'incidenza è stata calcolata in accordo alle linee guida UE.*

Aumento di alanina aminotransferasi

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

Lesione epatocellulare

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

Complesso sintomatico della Sindrome neurolettica maligna

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

Colorazione delle urine

Il tolcapone e i suoi metaboliti sono gialli e possono provocare una innocua intensificazione del colore delle urine del paziente.

Disturbi del controllo degli impulsi

In pazienti trattati con dopamino agonisti e/o altri trattamenti dopaminergici come Tasmar in associazione con levodopa si possono manifestare gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva (vedere paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Gestione del sovradosaggio

Si consiglia l'ospedalizzazione. È indicata una terapia di supporto generale. Sulla base delle proprietà fisicochimiche del composto è improbabile che la dialisi possa essere di qualche utilità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, altri agenti dopaminergici, codice ATC: NO4BX01

Meccanismo d'azione

Tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile della catecolo-O-metiltransferasi (COMT), attivo per via orale. Somministrato insieme a levodopa e a un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC-I), favorisce la stabilizzazione dei livelli plasmatici di levodopa, riducendone il metabolismo a 3-metossi-4-idrossi-L-fenilalanina (3-OMD).

Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson elevati livelli plasmatici di 3-OMD sono stati associati a una scarsa risposta alla levodopa. Tolcapone riduce in maniera considerevole la formazione di 3-OMD.

Effetti farmacodinamici

Studi condotti su volontari sani hanno dimostrato che dopo somministrazione per via orale il tolcapone inibisce in modo reversibile l'attività delle COMT eritrocitarie umane. L'inibizione è strettamente correlata alla concentrazione plasmatica di tolcapone. Con 200 mg di tolcapone l'inibizione massima delle COMT eritrocitarie è, mediamente, superiore all'80%. Somministrando Tasmar alla dose di 200 mg tre volte al giorno, l'inibizione delle COMT eritrocitarie alla concentrazione di valle va dal 30% al 45%, senza sviluppo di tolleranza.

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

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

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

Efficacia e Sicurezza Clinica

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

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

Tabella 1 Esiti principale e secondario dello studio in doppio cieco

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Il tolcapone viene assorbito rapidamente con un t_{max} di circa 2 ore. La biodisponibilità assoluta di una somministrazione orale è del 65% circa. La posologia di 100 o 200 mg tre volte al giorno non determina accumulo di tolcapone. A queste dosi la C_{max} è rispettivamente di 3 e 6 µg/ml circa. Il cibo ritarda e riduce l'assorbimento del tolcapone, ma la biodisponibilità relativa di una dose di tolcapone assunta durante il pasto è ancora pari all'80-90%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione/Eliminazione

Prima dell'escrezione il tolcapone viene quasi totalmente metabolizzato, con soltanto una minima quantità (0,5% della dose) che si ritrova nelle urine immodificata. La principale via metabolica del tolcapone è la coniugazione che lo trasforma nel glucuronide inattivo. Inoltre, il composto viene metilato dalle COMT a formare il 3-O-metil-tolcapone e metabolizzato dai citocromi *P*450 3A4 e *P*450 2A6 ad alcol primario (idrossilazione del gruppo metilico) che viene successivamente ossidato ad acido carbossilico. La possibile riduzione ad amina, così come la successiva N-acetilazione, si verificano in minor misura. Dopo somministrazione orale il 60% delle sostanze correlate al farmaco viene escreto nelle urine e il 40% nelle feci.

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

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Cancerogenesi, mutagenesi

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

Mutagenesi

Il tolcapone ha dimostrato di non essere genotossico in una serie completa di studi di mutagenicità.

Tossicità della riproduzione

Somministrato da solo il tolcapone ha dimostrato di non essere teratogeno né di possedere effetti rilevanti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Corpo della compressa

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

Film di rivestimento

Idrossipropilmetilcellulosa

Talco
Ossido di ferro giallo
Etilcellulosa
Titanio diossido (E171)
Triacetina
Sodio laurilsolfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC (confezioni da 30 o 60 compresse rivestite con film).
Flaconi di vetro ambrato senza disidratante (confezioni da 30, 60, 100 o 200 compresse rivestite con film).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/044/001-3, 7, 8, 10
AIC n. 033280025 (EU/1/97/044/001 - 100 mg compressa rivestita con film BLISTER PVC/PE/PVDC 30 compresse)
AIC n. 033280037 (EU/1/97/044/002 - 100 mg compressa rivestita con film BLISTER PVC/PE/PVDC 60 C compresse)
AIC n. 033280049 (EU/1/97/044/003 - 100 mg compressa rivestita con film flacone in vetro 100 compresse)
AIC n. 033280114 (EU/1/97/044/010 - 100 mg compressa rivestita con film flacone in vetro 200 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 agosto 1997

Rinnovo dell'autorizzazione: 31 agosto 2004
Data del rinnovo più recente: 21 luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di tolcapone.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film biconvessa, esagonale, di colore tra il giallo arancio e il giallo scuro, con le scritte "TASMAR" e "200" incise su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso di Tasmar è indicato in associazione con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con malattia di Parkinson idiopatica responsiva alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle catecolo-o-metiltransferasi (COMT) (vedere paragrafo 5.1). A causa del rischio di lesioni epatiche acute, potenzialmente fatali, Tasmar non deve essere considerato un trattamento di prima linea in aggiunta a levodopa/benserazide o a levodopa/carbidopa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Poiché Tasmar si deve utilizzare solo in associazione a levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa, le informazioni relative alla prescrizione di queste preparazioni contenenti levodopa sono valide anche quando sono utilizzate insieme a Tasmar.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

L'uso di Tasmar non è raccomandato in bambini al di sotto di 18 anni di età, a causa dell'insufficienza di dati su sicurezza ed efficacia. Non sono disponibili indicazioni rilevanti per l'uso nei bambini e negli adolescenti.

Anziani

Non è raccomandata alcuna correzione della dose di Tasmar nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3)

Tasmar è controindicato nei pazienti con epatopatia o con innalzamento degli enzimi epatici.

Insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2)

Non è raccomandata alcuna correzione della dose di Tasmar nei pazienti con insufficienza lieve o moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). Pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) devono essere trattati con cautela. Non sono

disponibili informazioni relative alla tollerabilità di tolcapone in queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafo 5.2)

Modo di somministrazione

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

Tasmar viene somministrato per via orale tre volte al giorno.

Tasmar può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

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

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

La prima dose giornaliera di Tasmar deve essere assunta insieme alla prima dose giornaliera della preparazione contenente levodopa e le dosi successive devono essere somministrate a distanza di circa 6 e 12 ore dalla prima dose. Tasmar può essere assunto durante o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

Il trattamento con Tasmar deve essere interrotto qualora l'ALT (alanina aminotransferasi) e/o l'AST (aspartato aminotransferasi) dovessero superare il limite superiore del valore normale o si sviluppasse sintomi o segni che suggeriscono l'insorgenza di blocco epatico (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti della dose di levodopa durante il trattamento con Tasmar

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

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

Aggiustamenti della dose di levodopa quando si interrompe Tasmar

I consigli che seguono si basano su considerazioni di tipo farmacologico e non sono stati valutati in studi clinici. Quando si interrompe la terapia con Tasmar a causa degli effetti indesiderati connessi all'eccesso di levodopa non si deve ridurre la dose della levodopa. Tuttavia, quando si interrompe la terapia con Tasmar per motivi diversi dall'eccesso di levodopa, si deve aumentare la dose della levodopa a livelli uguali o superiori a quelli assunti prima di iniziare la terapia con Tasmar, soprattutto se il paziente aveva ridotto considerevolmente la levodopa all'inizio dell'assunzione di Tasmar. In tutti i casi si devono istruire i pazienti sui sintomi dovuti a una dose inferiore di levodopa e su cosa fare nel caso in cui ciò si

verifichi. È più probabile che le correzioni della dose della levodopa si rendano necessarie entro 1 o 2 giorni dalla sospensione di Tasmar.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a tolcapone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Segni di epatopatia o innalzamento degli enzimi epatici.
- Discinesia grave.
- Anamnesi positiva per il complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (SNM) e/o per la rabdomiolisi non traumatica o l'ipertermia.
- Feocromocitoma.
- Trattamento con inibitori non selettivi della monoammino ossidasi (MAO).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

La terapia con Tasmar deve essere iniziata solo da medici esperti nella gestione della malattia di Parkinson in fase avanzata, per garantire una valutazione appropriata del rapporto rischio-beneficio. Non si deve prescrivere Tasmar prima che con il paziente sia stato informato sui rischi.

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

Lesioni al fegato

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

Si deve anche notare che il rischio di lesioni epatiche può essere più elevato tra le pazienti di sesso femminile (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

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

Al trattamento con Tasmar sono stati associati casi isolati di sintomatologia compatibile con la SNM. In genere i sintomi sono comparsi durante il trattamento con Tasmar o poco dopo la sua sospensione. La SNM è caratterizzata da sintomi motori (rigidità, mioclono e tremore), alterazioni delle condizioni mentali (agitazione, confusione, stupore e coma), temperatura elevata, disfunzione del sistema autonomo (pressione arteriosa labile, tachicardia) e livelli elevati di creatinfosfochinasi (CPK) sierica, che può essere una conseguenza della miolisi. La diagnosi di SNM va presa in considerazione anche quando non tutti gli elementi riportati sopra sono presenti. In caso di tale diagnosi si deve sospendere immediatamente Tasmar e seguire attentamente il paziente.

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

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente controllati perché possono sviluppare disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e i loro tutori devono essere informati che durante il trattamento con dopamino agonisti e/o altri farmaci dopaminergici come Tasmar in associazione con levodopa, possono verificarsi sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi tra cui il gioco d'azzardo patologico, l'aumento della libido, l'ipersessualità, lo shopping compulsivo, l'alimentazione incontrollata e compulsiva. Nel caso in cui si dovessero evidenziare questi sintomi è consigliata una revisione del trattamento.

Discinesia, nausea e altre reazioni avverse legate alla levodopa

I pazienti possono subire un aumento delle reazioni avverse legate alla levodopa. Spesso le reazioni avverse possono essere mitigate riducendo la dose della levodopa (vedere paragrafo 4.2).

Diarrea

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

Interazione con la benserazide

A causa dell'interazione tra alte dosi di benserazide e tolcapone (che provoca un aumento dei livelli di benserazide), chi prescrive questi farmaci deve porre attenzione alle reazioni avverse correlate alla dose, fintanto che non sia stata accumulata una più vasta esperienza (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori delle MAO

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

Warfarin

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

Speciali gruppi di pazienti

Si deve esercitare cautela nel trattare pazienti con grave insufficienza della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Non sono disponibili dati sulla tollerabilità del tolcapone in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Tasmar contiene lattosio e sodio

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

La levodopa è stata correlata con la sonnolenza e con attacchi di sonno improvviso. Molto raramente sono stati segnalati improvvisi attacchi di sonno durante le attività quotidiane, a volte inconsapevoli o in assenza di segni di avvertimento. Di ciò devono essere informati i pazienti e si deve raccomandare loro cautela nella guida o nell'utilizzo di macchinari durante il trattamento con levodopa. I pazienti che hanno avuto sonnolenza e/o un attacco di sonno improvviso devono evitare di guidare o di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.7). Oltre a ciò si può prendere in considerazione una riduzione della dose della levodopa o la conclusione del trattamento.

Catecolamine e altri farmaci metabolizzati dalle catecol-o-metiltransferasi (COMT)

Il tolcapone può influenzare la farmacocinetica dei farmaci metabolizzati dalle COMT. Non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica del substrato delle COMT carbidopa. E' stata osservata un'interazione con la benserazide, che può portare a un aumento dei livelli della benserazide e del suo metabolita attivo. L'entità dell'effetto dipende dalla dose della benserazide. Le concentrazioni plasmatiche di benserazide osservate dopo la somministrazione concomitante di tolcapone e benserazide-25 mg/levodopa sono risultate ancora nel range di valori che si osserva con la levodopa/benserazide da sola. D'altra parte, dopo somministrazione di tolcapone e benserazide-50 mg/levodopa le concentrazioni plasmatiche di benserazide sono state a volte al di sopra dei livelli solitamente osservati con la levodopa/benserazide da sola. Gli effetti del tolcapone sulla farmacocinetica di altri farmaci metabolizzati dalle COMT, come l' α -metildopa, la dobutamina, l'apomorfina, l'adrenalina e l'isoprenalina non sono stati studiati. Chi prescrive il farmaco deve fare attenzione alle reazioni avverse provocate da livelli plasmatici ipoteticamente aumentati di questi farmaci, quando associati a Tasmar.

Effetto del tolcapone sul metabolismo di altri farmaci

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

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

Farmaci che incrementano le catecolamine

Poiché il tolcapone interferisce con il metabolismo delle catecolamine, sono teoricamente possibili interazioni con altri farmaci che influenzino i livelli delle catecolamine.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Negli studi sugli animali il tolcapone è stato escreto nel latte materno.

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

Fertilità

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse associate all'uso di Tasmar di osservazione più comune, che si sono verificate con frequenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo, sono elencate nella tabella qui sotto. Tuttavia, in quanto inibitore delle COMT, si sa che Tasmar aumenta la biodisponibilità della levodopa

somministrata in contemporanea. L'aumento della stimolazione dopaminergica che ne consegue può indurre gli effetti indesiderati di tipo dopaminergico che si osservano dopo il trattamento con gli inibitori delle COMT. Tra questi, i più comuni sono un aumento della discinesia, nausea, vomito, dolore addominale, sincope, disturbi relativi all'ortostatismo, stipsi, disturbi del sonno, sonnolenza, allucinazioni.

L'unica reazione avversa che spesso ha portato alla sospensione di Tasmar negli studi clinici è stata la diarrea (vedere paragrafo 4.4).

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Sintesi delle reazioni avverse potenzialmente correlate a Tasmar, con tassi d'incidenza generici per gli studi di fase III controllati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Eventi avversi
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione delle alte vie respiratorie
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Disturbi del sonno
		Eccessiva attività onirica
		Confusione
		Allucinazioni
	Raro	Disturbi del controllo degli impulsi* (Aumento della libido, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva (vedere paragrafo 4.4))
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Discinesia
		Distonia
		Cefalea
		Capogiri
		Sonnolenza
		Disturbi ortostatici
	Raro	Complesso sintomatico della Sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4)
	Comune	Ipocinesia
		Sincope
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
		Diarrea
	Comune	Vomito
		Stipsi
		Xerostomia
		Dolore addominale
		Dispepsia

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Eventi avversi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Anoressia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Aumento della sudorazione
Patologie renali e urinarie	Comune	Discromia delle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore toracico
		Influenza tipo malessere
Patologie epatobiliari	Non comune	Lesione epatocellulare, in rari casi con esito fatale * (vedere paragrafo 4.4)
Esami diagnostici	Comune	Aumento di alanina aminotransferasi (ALT)

** Le reazioni avverse per le quali dagli studi clinici non può essere ricavata alcuna frequenza (cioè dove una specifica reazione avversa non è stata osservata nello studio clinico ma riportata solo post-marketing) sono indicate con un asterisco (*), e l'incidenza è stata calcolata in accordo alle linee guida UE.*

Aumento di alanina aminotransferasi

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

Lesione epatocellulare

Durante l'uso del farmaco in commercio sono stati segnalati rari casi di gravi lesioni epatocellulari rivelatisi mortali (vedere paragrafo 4.4).

Complesso sintomatico della Sindrome neurolettica maligna

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

Colorazione delle urine

Il tolcapone e i suoi metaboliti sono gialli e possono provocare una innocua intensificazione del colore delle urine del paziente.

Disturbi del controllo degli impulsi

In pazienti trattati con dopamino agonisti e/o altri trattamenti dopaminergici come Tasmar in associazione con levodopa si possono manifestare gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva (vedere paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Gestione del sovradosaggio

Si consiglia l'ospedalizzazione. È indicata una terapia di supporto generale. Sulla base delle proprietà fisicochimiche del composto è improbabile che la dialisi possa essere di qualche utilità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, altri agenti dopaminergici, codice ATC: NO4BX01

Meccanismo d'azione

Tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile della catecolo-O-metiltransferasi (COMT), attivo per via orale. Somministrato insieme a levodopa e a un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC-I), favorisce la stabilizzazione dei livelli plasmatici di levodopa, riducendone il metabolismo a 3-metossi-4-idrossi-L-fenilalanina (3-OMD).

Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson elevati livelli plasmatici di 3-OMD sono stati associati a una scarsa risposta alla levodopa. Tolcapone riduce in maniera considerevole la formazione di 3-OMD.

Effetti farmacodinamici

Studi condotti su volontari sani hanno dimostrato che dopo somministrazione per via orale il tolcapone inibisce in modo reversibile l'attività delle COMT eritrocitarie umane. L'inibizione è strettamente correlata alla concentrazione plasmatica di tolcapone. Con 200 mg di tolcapone l'inibizione massima delle COMT eritrocitarie è, mediamente, superiore all'80%. Somministrando Tasmar alla dose di 200 mg tre volte al giorno, l'inibizione delle COMT eritrocitarie alla concentrazione di valle va dal 30% al 45%, senza sviluppo di tolleranza.

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

Tasmar, somministrato insieme alla levodopa, aumenta di circa due volte la biodisponibilità relativa (AUC) della levodopa. Ciò è dovuto alla riduzione della clearance della L-dopa che determina un prolungamento dell'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) della levodopa. In generale non ci sono state variazioni dei valori medi del picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) della levodopa e del tempo in cui questo si verifica (t_{max}). La comparsa dell'effetto si osserva dopo la prima somministrazione. Studi su volontari sani e su pazienti con la malattia di Parkinson hanno confermato che l'effetto massimo si

realizza con 100-200 mg di tolcapone. I livelli plasmatici di 3-OMD sono stati ridotti notevolmente e in modo dose-dipendente dal tolcapone somministrato insieme alla levodopa e a un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (benserazide o carbidopa).

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

Efficacia e Sicurezza Clinica

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

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

Tabella 1 Esiti principale e secondario dello studio in doppio cieco

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Il tolcapone viene assorbito rapidamente con un t_{max} di circa 2 ore. La biodisponibilità assoluta di una somministrazione orale è del 65% circa. La posologia di 100 o 200 mg tre volte al giorno non determina accumulo di tolcapone. A queste dosi la C_{max} è rispettivamente di 3 e 6 µg/ml circa. Il cibo ritarda e riduce l'assorbimento del tolcapone, ma la biodisponibilità relativa di una dose di tolcapone assunta durante il pasto è ancora pari all'80-90%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione/ Eliminazione

Prima dell'escrezione il tolcapone viene quasi totalmente metabolizzato, con soltanto una minima quantità (0,5% della dose) che si ritrova nelle urine immodificata. La principale via metabolica del tolcapone è la coniugazione che lo trasforma nel glucuronide inattivo. Inoltre, il composto viene metilato dalle COMT a formare il 3-O-metil-tolcapone e metabolizzato dai citocromi *P450 3A4* e *P450 2A6* ad alcol primario (idrossilazione del gruppo metilico) che viene successivamente ossidato ad acido

carbossilico. La possibile riduzione ad amina, così come la successiva N-acetilazione, si verificano in minor misura. Dopo somministrazione orale il 60% delle sostanze correlate al farmaco viene escreto nelle urine e il 40% nelle feci.

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

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Cancerogenesi, mutagenesi

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

Mutagenesi

Il tolcapone ha dimostrato di non essere genotossico in una serie completa di studi di mutagenicità.

Tossicità della riproduzione

Somministrato da solo il tolcapone ha dimostrato di non essere teratogeno né di possedere effetti rilevanti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Corpo della compressa

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

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Idrossipropilmetilcellulosa

Talco

Ossido di ferro giallo

Etilcellulosa

Titanio diossido (E171)

Triacetina

Sodio laurilsolfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC (confezioni da 30 o 60 compresse rivestite con film).

Flaconi di vetro ambrato senza disidratante (confezioni da 100 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/044/004-6

AIC n° 033280064 (EU/1/97/044/004 - 200 mg compressa rivestita con film BLISTER PVC/PE/PVDC 30 compresse)

AIC n° 033280076 (EU/1/97/044/005 - 200 mg compressa rivestita con film BLISTER PVC/PE/PVDC 60 compresse)

AIC n°033280088 (EU/1/97/044/006 - 200 mg compressa rivestita con film flacone in vetro 100 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 agosto 1997

Rinnovo dell'autorizzazione: 31 agosto 2004

Data del rinnovo più recente: 21 luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-105 Rzeszów
Polonia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Titolare AIC) deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Titolare AIC) deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione dello PSUR e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Questo medicinale prevede misure aggiuntive di minimizzazione del rischio per i seguenti rischi: eventi epatici gravi e sindrome simil-neurolettica maligna (NMS).

Le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio consistono in: diario del paziente per la registrazione dei valori e delle date degli esami epatici. Questo fornisce inoltre informazioni a pazienti e caregiver sulle condizioni mediche in termini di lesione epatica e sindrome simil-neurolettica maligna.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A.ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Astuccio ed etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 100 mg compresse rivestite con film
Tolcapone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tolcapone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
200 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale.
Le compresse devono essere inghiottite intere. Non rompere o schiacciare la compressa.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

-

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tasmar 100 mg (applicabile solo per il confezionamento secondario)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 100 mg compresse rivestite con film
Tolcapone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tolcapone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale.
Le compresse devono essere inghiottite intere. Non rompere o schiacciare la compressa.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

-

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

-

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

-

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-

16. INFORMATION IN BRAILLE

Tasmar 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIPS

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Tasmar 100 mg compresse rivestite con film
Tolcapone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Astuccio ed etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 200 mg compresse rivestite con film
Tolcapone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di tolcapone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale.
Le compresse devono essere inghiottite intere. Non rompere o schiacciare la compressa.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/044/006 100 compresse.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tasmar 200mg (applicabile solo per il confezionamento secondario)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**Astuccio per blister****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tasmar 200 mg compresse rivestite con film
Tolcapone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di tolcapone
tolcapone 200 mg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale.
Le compresse devono essere inghiottite intere. Non rompere o schiacciare la compressa.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

-

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

-

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/044/004 30 compresse
EU/1/97/044/005 60 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tasmar 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIPS

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Tasmar 200 mg compresse rivestite con film
Tolcapone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tasmar 100 mg compresse rivestite con film
Tolcapone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tasmar e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tasmar
3. Come prendere Tasmar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tasmar
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Tasmar e a cosa serve

Per il trattamento della malattia di Parkinson, Tasmar si utilizza insieme al medicinale levodopa (come levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa).

Tasmar viene utilizzato quando nessun altro farmaco alternativo riesce a stabilizzare la malattia di Parkinson.

Per il trattamento della sua malattia di Parkinson sta già assumendo levodopa.

Una proteina (enzima) naturale presente nell'organismo, la catecol-o-metiltransferasi (COMT) degrada il farmaco a base di levodopa. Tasmar blocca questo enzima e rallenta la degradazione della levodopa. Ciò significa che prendendolo insieme alla levodopa (come levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa) i suoi sintomi della malattia di Parkinson dovrebbero migliorare.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tasmar

Non prenda Tasmar:

- se ha una malattia del fegato o un innalzamento degli enzimi epatici
- se ha gravi movimenti involontari (discinesia)
- se ha avuto in precedenza gravi sintomi di rigidità muscolare, febbre o confusione mentale (complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (SNM)) e/o se ha un danno del tessuto muscolare scheletrico (rabdomiolisi non traumatica) o febbre (ipertermia).
- se è allergico al principio attivo tolcapone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Tasmar
- se è affetto da un tipo particolare di tumore della midollare surrenalica (feocromocitoma)
- se assume alcuni medicinali per curare depressione ed ansia, chiamati inibitori non selettivi della monoammino ossidasi (MAO)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Tasmar.

Non deve incominciare a prendere Tasmar fino a quando il medico

- non le abbia descritto i rischi del trattamento con Tasmar,
- non le abbia spiegato le misure necessarie per ridurre al minimo tali rischi,
- non avrà risposto alle eventuali domande da lei poste.

- se è in gravidanza o intende programmare una gravidanza. Il suo medico esaminerà i rischi ed i benefici dell'assunzione di Tasmar in gravidanza. Gli effetti di Tasmar non sono stati studiati nei bambini. Non deve allattare al seno durante il trattamento con Tasmar.

Informi il suo medico nel caso in cui Lei o i suoi familiari/tutori notate un crescente forte desiderio di comportarsi in modo per lei inusuale o di non poter resistere all'impulso o alla tentazione di effettuare azioni che potrebbero nuocere a Lei o agli altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e comprendono dipendenza dal gioco, alimentazione eccessiva, spese economiche eccessive, comportamenti sessuali eccessivi o preoccupazione per l'insorgenza di crescenti pensieri o desideri sessuali. Il Suo medico può decidere di rivedere la sua terapia.

Deve prendere Tasmar solo se la malattia di Parkinson non è sufficientemente controllata dall'impiego di altre terapie.

Inoltre, il medico interromperà il trattamento con Tasmar se dopo 3 settimane non ci saranno miglioramenti tali da giustificare i rischi connessi alla prosecuzione del trattamento.

Lesioni del fegato

Tasmar può provocare lesioni del fegato rare ma potenzialmente letali. Le lesioni del fegato si sono verificate con maggiore frequenza dopo 1 mese e prima di 6 mesi. Deve anche essere considerato che il rischio di lesioni al fegato è più elevato fra le pazienti di sesso femminile. Perciò deve considerare le seguenti misure preventive.

Prima di iniziare il trattamento:

Per ridurre il rischio di lesioni al fegato, non deve usare Tasmar se

- ha una malattia al fegato
- gli esami del sangue eseguiti prima di iniziare il trattamento mostrano qualche anomalia a carico del fegato (esami dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST)).

Durante l'assunzione del trattamento:

Durante il trattamento dovrà eseguire gli esami del sangue nei seguenti intervalli di tempo:

- ogni 2 settimane nei primi 12 mesi di terapia,
- ogni 4 settimane nei successivi 6 mesi di terapia,
- successivamente ogni 8 settimane.

Il trattamento sarà interrotto in presenza di valori anormali degli esami del sangue.

A volte il trattamento con Tasmar può indurre dei disturbi nel funzionamento del fegato. Quindi se prova dei sintomi come nausea, vomito, dolore allo stomaco (in particolare a livello del fegato, nella zona in alto a destra), perdita dell'appetito, debolezza, febbre, urine scure, ittero (colorazione gialla della cute o degli occhi) o se si stanca con maggiore facilità, deve contattare immediatamente il medico.

Se ha già assunto Tasmar sviluppando lesioni acute al fegato durante il trattamento, non deve riutilizzare Tasmar.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Durante il trattamento con Tasmar possono svilupparsi i sintomi della sindrome neurolettica maligna.

La SNM si manifesta con alcuni o tutti i seguenti sintomi:

- grave rigidità muscolare, movimenti a scatto di muscoli, braccia o gambe e dolore muscolare. Talvolta, le lesioni muscolari possono provocare una colorazione scura dell'urina.
- altri sintomi importanti sono febbre alta e uno stato di confusione mentale.

Raramente, dopo una brusca riduzione o interruzione di Tasmar o di altri farmaci antiparkinsoniani, lei può sviluppare gravi sintomi di rigidità muscolare, febbre o confusione mentale. Se ciò dovesse accadere, informi il medico.

Deve considerare le seguenti misure preventive.

Prima di iniziare il trattamento:

Per ridurre il rischio di SNM, non deve utilizzare Tasmar se secondo il medico lei è affetto/a da grave movimento involontario (discinesia) o ha avuto in precedenza una malattia che potrebbe essere stata la SNM.

Informi il medico di tutti i farmaci soggetti a prescrizione e non che sta assumendo, dal momento che il rischio di SNM può aumentare con l'assunzione di specifici farmaci.

Durante l'assunzione del trattamento:

Se sviluppa sintomi come quelli descritti in precedenza, e pensa che si tratti di SNM, deve riferirli immediatamente al medico.

Non sospenda Tasmar né qualunque altro farmaco per il trattamento del Parkinson senza dirlo al medico, perché può aumentare il rischio di SNM.

Informi il medico anche:

- se ha altre malattie oltre alla malattia di Parkinson,
- se è allergico/a ad altri farmaci, a cibi o coloranti,
- se subito dopo l'inizio dell'assunzione e durante il trattamento con Tasmar ha sviluppato sintomi causati dalla levodopa, come movimento involontario (discinesia) e nausea.

Se non si sente bene, deve contattare il medico perché è possibile che debba assumere una dose inferiore di levodopa.

Bambini ed adolescenti

Tasmar non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza o efficacia. Non ci sono indicazioni rilevanti per l'uso nei bambini ed adolescenti.

Altri medicinali e Tasmar

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non prescritti (farmaci che si possono avere senza ricetta medica e medicinali erboristici).

Informi il medico di tutti i medicinali che sta prendendo, soprattutto:

- antidepressivi,
- *alfa*-metildopa (usata per il trattamento della pressione alta),
- apomorfina (utilizzata per la malattia di Parkinson),
- dobutamina (usata per le malattie cardiache croniche),
- adrenalina e isoprenalina (entrambe usate per gli attacchi cardiaci),
- anticoagulanti del tipo warfarin (che prevengono la coagulazione del sangue). In questo caso può darsi che periodicamente il medico le faccia fare degli esami del sangue per tenere sotto controllo la capacità del sangue di coagulare.

Se si ricovera in ospedale o se le viene prescritto un nuovo medicinale, avverta il medico che sta prendendo Tasmar.

Tasmar con cibi e bevande e alcool

Tasmar può essere assunto con o senza cibo.

Tasmar deve essere assunto con 1 bicchiere d'acqua.

Gravidanza e allattamento e fertilità

Se è in gravidanza o intende programmare una gravidanza deve informare il medico. Il medico prenderà in esame i rischi e i benefici dell'assunzione di Tasmar in gravidanza.

Gli effetti di Tasmar non sono stati studiati nei neonati. Non deve allattare durante il trattamento con Tasmar.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dal momento che la malattia di Parkinson può incidere sulla capacità di guidare un'automobile o di azionare macchinari, deve parlarne con il medico.

Tasmar influisce sui sintomi della malattia di Parkinson.

L'utilizzo di Tasmar insieme ad altri medicinali che lei prende per il Parkinson può indurre torpore eccessivo (sonnolenza) e attacchi di sonno improvviso (è possibile che si addormenti improvvisamente). Perciò fino alla risoluzione di tali attacchi ricorrenti e della sonnolenza deve evitare di guidare o di utilizzare macchinari.

Tasmar contiene lattosio e sodio

Se le è stato detto dal medico di avere un'intolleranza per qualche tipo di zucchero, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compresse, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Tasmar

Prenda Tasmar seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose e frequenza di somministrazione

Il medico deve iniziare sempre il trattamento con la dose standard di 1 compressa tre volte al giorno (100 mg (1 compressa)).

Si deve sospendere Tasmar se non si manifestano miglioramenti entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

Per migliorare l'efficacia, il medico deve solamente aumentare la dose a 2 compresse tre volte al giorno (200 mg tre volte al giorno) solo se il miglior controllo dei sintomi della malattia di Parkinson controbilancia l'incremento previsto degli effetti indesiderati. Spesso con la dose più elevata gli effetti indesiderati possono essere gravi e colpire il fegato. In assenza di un miglioramento con la dose più elevata, dopo un totale di 3 settimane, il medico deve interrompere il trattamento con Tasmar.

All'inizio e durante il trattamento con Tasmar può essere necessario modificare la dose della levodopa. Il medico le consiglierà cosa fare.

Come prendere il medicinale:

Inghiunga Tasmar con una quantità pari ad un bicchiere di acqua.

Non spezzi e non frantumi le compresse.

La prima compressa di Tasmar va presa al mattino insieme all'altro medicinale antiparkinson "levodopa".

Le altre dosi di Tasmar vanno prese all'incirca 6 e 12 ore dopo.

Momento della giornata	Dose	Note
Mattino	1 compressa rivestita con film di Tasmar	Insieme con la prima dose giornaliera di "levodopa"
Pomeriggio	1 compressa rivestita con film di Tasmar	
Sera	1 compressa rivestita con film di Tasmar	

Se prende più Tasmar di quanto deve

Contatti immediatamente il suo medico, il farmacista o l'ospedale perché può aver bisogno di cure mediche urgenti.

Se qualcun altro prende accidentalmente il medicinale, contatti immediatamente il medico o l'ospedale perché questa persona può aver bisogno di cure mediche urgenti.

Tra i sintomi del sovradosaggio possono comparire nausea, vomito, capogiri e difficoltà respiratorie.

Se dimentica di prendere Tasmar

Lo assuma appena si ricorda, poi continui ad assumerlo alle ore abituali. Comunque, se prendendo la dose successiva la situazione rimane normale, non compensi per la dose dimenticata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se ha dimenticato diverse dosi, informi il medico e segua i consigli che le vengono dati.

Se interrompe il trattamento con Tasmar

Non riduca né interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non sia il medico a dirlo. Segua sempre le istruzioni del medico per quanto riguarda la durata del trattamento con Tasmar.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati, elencata qui di seguito, viene definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune	può interessare più di 1 persona su 10
Comune	può interessare fino a 1 persona su 10
Non comune	può interessare fino a 1 persona su 100
Raro	può interessare fino a 1 persona su 1.000
Molto raro	può interessare fino a 1 persona su 10.000
Non noto	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Informi il medico o il farmacista il prima possibile

- se **non si sente bene** mentre assume Tasmar
- se ha sintomi come **nausea, vomito, dolore addominale, perdita di appetito, debolezza, febbre, colorazione scura dell'urina o ittero**, dal momento che non comunemente sono stati osservati disturbi della funzionalità del fegato, talvolta epatiti gravi.
- se nota la comparsa di **urine scure** perché potrebbe essere un segno di lesione muscolare o epatica. Qualsiasi altra colorazione gialla delle urine è normalmente innocua.
- se accusa **diarrea persistente o intensa**

Poco dopo l'inizio e durante il trattamento con Tasmar può darsi che abbia dei sintomi provocati dalla levodopa, come movimenti involontari e nausea. Quindi, se non si sente bene, contatti il medico dal momento che potrebbe essere necessario modificare la dose della levodopa.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comuni:

- movimenti involontari (discinesia)
- nausea, riduzione dell'appetito, diarrea
- mal di testa, capogiri
- disturbi del sonno, sonnolenza
- sensazione di stordimento quando si alza in piedi, (disturbi ortostatici), confusione mentale e allucinazioni
- movimento disordinato con spasmi muscolari involontari o scoordinato (distonia)
- sognare in modo eccessivo

Comuni:

- dolore toracico,
- costipazione, dispepsia, mal di stomaco, vomito, bocca secca
- svenimento
- aumento della sudorazione
- sintomi parainfluenzali
- ridotto movimento volontario e involontario (ipocinesia)
- infezioni del tratto respiratorio superiore
- aumento di specifici enzimi epatici
- decolorazione delle urine

Non Comuni:

- lesione epatica, in rari casi con esito fatale

Rari:

- gravi sintomi di rigidità muscolare, febbre o confusione mentale (sindrome neurolettica maligna), quando i trattamenti antiparkinson vengono ridotti o interrotti bruscamente
- disturbi del controllo degli impulsi (incapacità di resistere all'impulso di effettuare un'azione che può essere dannosa). Questo può includere:
 - Forte impulso al gioco d'azzardo nonostante le serie conseguenze personali e familiari.
 - Interesse sessuale alterato o aumentato e relativi comportamenti imbarazzanti per Lei e per gli altri, come ad esempio un'aumentata pulsione sessuale.
 - Desiderio incontrollabile di effettuare spese o acquisti eccessivi.
 - Alimentazione incontrollata (assunzione di grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o compulsiva (assunzione di una quantità di cibo superiore a quella che determina sazietà).

Informi il Suo medico se dovesse presentare uno di questi comportamenti, così da discutere i modi di gestire o ridurre i sintomi.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tasmar

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi Tasmar se nota che le compresse sono danneggiate.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni**Cosa contiene Tasmar**

- Il principio attivo è il tolcapone (100 mg in ogni compressa rivestita con film)
- Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: calcio fosfato, cellulosa microcristallina, povidone K30, sodio amido glicollato, lattosio monoidrato (vedere paragrafo2 “Tasmar contiene lattosio”), talco, magnesio stearato.

Film di rivestimento: idrossipropilmetilcellulosa, talco, ossido di ferro giallo, etilcellulosa, titanio diossido (E171), triacetina, sodio laurilsolfato.

Descrizione dell’aspetto di Tasmar e contenuto della confezione

Tasmar è una compressa rivestita con film, di forma ovale, di colore tra il pallido e il giallo chiaro, con le scritte “TASMAR” e “100” incise su un lato. Tasmar viene fornito sotto forma di compresse rivestite con film contenenti 100 mg di tolcapone. È disponibile in blister in confezioni da 30 o 60 compresse e in flaconi di vetro in confezioni da 30, 60, 100 o 200 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

Produttore:

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-105 Rzeszów
Polonia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viatris UAB
Tel: + 370 52051288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország Kft.

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

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +210 010 0002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatis Santé
e
Tél : +33 140 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 18711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited Τηλ: +357 2220
7700

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 67616137

Norge

Viatis AS
Hagaløkkveien 26
N-1383 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tasmar 200 mg compresse rivestite con film
Tolcapone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compreso quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tasmar e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tasmar
3. Come prendere Tasmar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tasmar
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Tasmar e a cosa serve

Per il trattamento della malattia di Parkinson, Tasmar si utilizza insieme al medicinale levodopa (come levodopa/benserazide o alla levodopa/carbidopa).

Tasmar viene utilizzato quando nessun altro farmaco alternativo riesce a stabilizzare la malattia di Parkinson.

Per il trattamento della sua malattia di Parkinson sta già assumendo levodopa.

Una proteina (enzima) naturale presente nell'organismo, la catecol-o-metiltransferasi (COMT) degrada il farmaco a base di levodopa. Tasmar blocca questo enzima e rallenta la degradazione della levodopa. Ciò significa che prendendolo insieme alla levodopa (come levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa) i suoi sintomi della malattia di Parkinson dovrebbero migliorare.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tasmar

Non prenda Tasmar:

- se ha una malattia del fegato o un'innalzamento degli enzimi epatici
- se ha gravi movimenti involontari (discinesia)
- se ha avuto in precedenza gravi sintomi di rigidità muscolare, febbre o confusione mentale (complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (SNM)) e/o se ha un danno del tessuto muscolare scheletrico (una rhabdomiolisi non traumatica) o febbre (ipertermia).
- se è allergico al principio attivo tolcapone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Tasmar
- se è affetto(a) da un tipo particolare di tumore della midollare surrenalica (feocromocitoma)
- se assume alcuni medicinali per curare depressione ed ansia, chiamati inibitori non selettivi della monoammina ossidasi (MAO)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Tasmar.

Non deve incominciare a prendere Tasmar fino a quando il medico

- non le abbia descritto i rischi del trattamento con Tasmar,
- non le abbia spiegato le misure necessarie per ridurre al minimo tali rischi,
- non avrà risposto alle eventuali domande da lei poste.

- se è in gravidanza o intende programmare una gravidanza. Il suo medico esaminerà i rischi ed i benefici dell'assunzione di Tasmar in gravidanza. Gli effetti di Tasmar non sono stati studiati nei bambini. Non deve allattare durante il trattamento con Tasmar.

Informi il suo medico nel caso in cui Lei o i suoi familiari/tutori notate un crescente forte desiderio di comportarsi in modo per lei inusuale o di non poter resistere all'impulso o alla tentazione di effettuare azioni che potrebbero nuocere a Lei o agli altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e comprendono dipendenza dal gioco, alimentazione eccessiva, spese economiche eccessive, comportamenti sessuali eccessivi o preoccupazione per l'insorgenza di crescenti pensieri o desideri sessuali. Il Suo medico può decidere di rivedere la sua terapia.

Deve prendere Tasmar solo se la malattia di Parkinson non è sufficientemente controllata dall'impiego di altre terapie.

Inoltre, il medico interromperà il trattamento con Tasmar se dopo 3 settimane non ci saranno miglioramenti tali da giustificare i rischi connessi alla prosecuzione del trattamento.

Lesioni del fegato

Tasmar può provocare lesioni del fegato rare ma potenzialmente letali. Le lesioni del fegato si sono verificate con maggiore frequenza dopo 1 mese e prima di 6 mesi. Deve anche essere considerato che il rischio di lesioni al fegato è più elevato fra le pazienti di sesso femminile. Perciò deve considerare le seguenti misure preventive.

Prima di iniziare il trattamento:

Per ridurre il rischio di lesioni al fegato, non deve usare Tasmar se

- ha una malattia al fegato
- gli esami del sangue eseguiti prima di iniziare il trattamento mostrano qualche anomalia a carico del fegato (esami dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST)).

Durante l'assunzione del trattamento:

Durante il trattamento dovrà eseguire gli esami del sangue nei seguenti intervalli di tempo:

- ogni 2 settimane nei primi 12 mesi di terapia,
- ogni 4 settimane nei successivi 6 mesi di terapia,
- successivamente ogni 8 settimane.

Il trattamento sarà interrotto in presenza di valori anormali degli esami del sangue.

A volte il trattamento con Tasmar può indurre dei disturbi nel funzionamento del fegato. Quindi se prova dei sintomi come nausea, vomito, dolore allo stomaco (in particolare a livello del fegato, nella zona in alto a destra), perdita dell'appetito, debolezza, febbre, urine scure, ittero (colorazione gialla della cute o degli occhi) o se si stanca con maggiore facilità, deve contattare immediatamente il medico. Se ha già assunto Tasmar sviluppando lesioni acute al fegato durante il trattamento, non deve riutilizzare Tasmar.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Durante il trattamento con Tasmar possono svilupparsi i sintomi della sindrome neurolettica maligna.

La SNM si manifesta con alcuni o tutti i seguenti sintomi:

- grave rigidità muscolare, movimenti a scatto di muscoli, braccia o gambe e dolore muscolare. Talvolta, le lesioni muscolari possono provocare una colorazione scura dell'urina.
- altri sintomi importanti sono febbre alta e uno stato di confusione mentale.

Raramente, dopo una brusca riduzione o interruzione di Tasmar o di altri farmaci antiparkinsoniani, lei può sviluppare gravi sintomi di rigidità muscolare, febbre o confusione mentale. Se ciò dovesse accadere, informi il medico.

Deve considerare le seguenti misure preventive.

Prima di iniziare il trattamento:

Per ridurre il rischio di SNM, non deve utilizzare Tasmar se secondo il medico lei è affetto/a da grave movimento involontario (discinesia) o ha avuto in precedenza una malattia che potrebbe essere stata la SNM.

Informi il medico di tutti i farmaci soggetti a prescrizione e non che sta assumendo, dal momento che il rischio di SNM può aumentare con l'assunzione di specifici farmaci.

Durante l'assunzione del trattamento:

Se sviluppa sintomi come quelli descritti in precedenza, e pensa che si tratti di SNM, deve riferirli immediatamente al medico.

Non sospenda Tasmar né qualunque altro farmaco per il trattamento del Parkinson senza dirlo al medico, perché può aumentare il rischio di SNM.

Informi il medico anche:

- se ha altre malattie oltre alla malattia di Parkinson,
- se è allergico/a ad altri farmaci, a cibi o coloranti,
- se subito dopo l'inizio dell'assunzione e durante il trattamento con Tasmar, ha sviluppato sintomi causati dalla levodopa, come movimento involontario (discinesia) e nausea.

Se non si sente bene, deve contattare il medico perché è possibile che debba assumere una dose inferiore di levodopa.

Bambini ed adolescenti

Tasmar non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza o efficacia. Non ci sono indicazioni rilevanti per l'uso nei bambini ed adolescenti.

Altri medicinali e Tasmar

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non prescritti (farmaci che si possono avere senza ricetta medica e medicinali erboristici).

Informi il medico di tutti i medicinali che sta prendendo, soprattutto:

- antidepressivi,
- *alfa*-metildopa (usata per il trattamento della pressione alta),
- apomorfina (utilizzata per la malattia di Parkinson),
- dobutamina (usata per le malattie cardiache croniche),
- adrenalina e isoprenalina (entrambe usate per gli attacchi cardiaci),
- anticoagulanti del tipo warfarin (che prevengono la coagulazione del sangue). In questo caso può darsi che periodicamente il medico le faccia fare degli esami del sangue per tenere sotto controllo la capacità del sangue di coagulare.

Se si ricovera in ospedale o se le viene prescritto un nuovo medicinale, avverta il medico che sta prendendo Tasmar.

Tasmar con cibi e bevande e alcool

Tasmar può essere assunto con o senza cibo.

Tasmar deve essere assunto con 1 bicchiere d'acqua.

Gravidanza e allattamento e fertilità

Se è in gravidanza o intende programmare una gravidanza deve informare il medico. Il medico prenderà in esame i rischi e i benefici dell'assunzione di Tasmar in gravidanza.

Gli effetti di Tasmar non sono stati studiati nei neonati. Non deve allattare durante il trattamento con Tasmar.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dal momento che la malattia di Parkinson può incidere sulla capacità di guidare un'automobile o di azionare macchinari, deve parlarne con il medico.

Tasmar influisce sui sintomi della malattia di Parkinson.

L'utilizzo di Tasmar insieme ad altri medicinali che lei prende per il Parkinson può indurre torpore eccessivo (sonnolenza) e attacchi di sonno improvviso (è possibile che si addormenti improvvisamente). Perciò fino alla risoluzione di tali attacchi ricorrenti e della sonnolenza deve evitare di guidare o di utilizzare macchinari.

Tasmar contiene lattosio e sodio

Se le è stato detto dal medico di avere un'intolleranza per qualche tipo di zucchero, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Tasmar

Prenda Tasmar seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose e frequenza di somministrazione

Il medico deve iniziare sempre il trattamento con la dose standard di 1 compressa tre volte al giorno (100 mg (1 compressa)).

Si deve sospendere Tasmar se non si manifestano miglioramenti entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

Per migliorare l'efficacia, il medico deve utilizzare il dosaggio più alto (200 mg tre volte al giorno) solo se il miglior controllo dei sintomi della malattia di Parkinson controbilancia l'incremento previsto degli effetti indesiderati. Spesso con la dose più elevata gli effetti indesiderati possono essere gravi e colpire il fegato. In assenza di un miglioramento con la dose più elevata, dopo un totale di 3 settimane, il medico deve interrompere il trattamento con Tasmar.

All'inizio e durante il trattamento con Tasmar può essere necessario modificare la dose della levodopa. Il medico le consiglierà cosa fare.

Come prendere il medicinale:

Inghiunga Tasmar con una quantità pari ad un bicchiere acqua.

Non spezzi e non frantumi le compresse.

La prima compressa di Tasmar va presa al mattino insieme all'altro medicinale antiparkinson "levodopa".

Le altre dosi di Tasmar vanno prese all'incirca 6 e 12 ore dopo.

Momento della giornata	Dose	Note
Mattino	1 compressa rivestita con film di Tasmar	Insieme con la prima dose giornaliera di levodopa
Pomeriggio	1 compressa rivestita con film di Tasmar	
Sera	1 compressa rivestita con film di Tasmar	

Se prende più Tasmar di quanto deve

Contatti immediatamente il suo medico, il farmacista o l'ospedale perché può aver bisogno di cure mediche urgenti.

Se qualcun altro prende accidentalmente il medicinale, contatti immediatamente il medico o l'ospedale perché questa persona può aver bisogno di cure mediche urgenti.

Tra i sintomi del sovradosaggio possono comparire nausea, vomito, capogiri e difficoltà respiratorie.

Se si dimentica di prendere Tasmar

Lo assuma appena si ricorda, poi continui ad assumerlo alle ore abituali. Comunque, se prendendo la dose successiva la situazione rimane normale, non compensi per la dose dimenticata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se ha dimenticato diverse dosi, informi il medico e segua i consigli che le vengono dati.

Se interrompe il trattamento con Tasmar

Non riduca né interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non sia il medico a dirlo. Segua sempre le istruzioni del medico per quanto riguarda la durata del trattamento con Tasmar.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati, elencata qui di seguito, viene definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune	può interessare più di 1 persona su 10
Comune	può interessare fino a 1 persona su 10
Non comune	può interessare fino a 1 persona su 100
Raro	può interessare fino a 1 persona su 1.000
Molto raro	può interessare fino a 1 persona su 10.000
Non noto	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Informi il medico o il farmacista il prima possibile

- se **non si sente bene** mentre assume Tasmar
- se ha sintomi come **nausea, vomito, dolore addominale, perdita di appetito, debolezza, febbre, colorazione scura dell'urina o ittero**, dal momento che non comunemente sono stati osservati disturbi della funzionalità del fegato, talvolta epatiti gravi,
- se nota la comparsa di **urine scure** perché potrebbe essere un segno di lesione muscolare o epatica. Qualsiasi altra colorazione gialla delle urine è normalmente innocua,
- se accusa **diarrea persistente o intensa**

Poco dopo l'inizio e durante il trattamento con Tasmar può darsi che abbia dei sintomi provocati dalla levodopa, come movimenti involontari e nausea. Quindi, se non si sente bene, contatti il medico dal momento che potrebbe essere necessario modificare la dose della levodopa.

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comuni:

- movimenti involontari (discinesia)
- nausea, riduzione dell'appetito, diarrea
- mal di testa, capogiri
- disturbi del sonno, sonnolenza
- sensazione di stordimento quando si alza in piedi, (disturbi ortostatici)
- confusione mentale e allucinazioni
- movimento disordinato con spasmi muscolari involontari o scoordinato (distonia)
- sognare il modo eccessivo

Comuni:

- dolore toracico

- costipazione, dispepsia, mal di stomaco, vomito, bocca secca
- svenimento
- aumento della sudorazione
- sintomi parainfluenzali
- ridotto movimento volontario e involontario (ipocinesia)
- infezioni del tratto respiratorio superiore
- aumento di specifici enzimi epatici
- decolorazione delle urine

Non Comuni:

- lesione epatica, in rari casi con esito fatale

Rari:

- gravi sintomi di rigidità muscolare, febbre o confusione mentale (sindrome neurolettica maligna), quando i trattamenti antiparkinson vengono ridotti o interrotti bruscamente
- disturbi del controllo degli impulsi (incapacità di resistere all'impulso di effettuare un'azione che può essere dannosa). Questo può includere:
 - forte impulso al gioco d'azzardo nonostante le serie conseguenze personali e familiari
 - interesse sessuale alterato o aumentato e relativi comportamenti imbarazzanti per Lei e per gli altri, come ad esempio un'aumentata pulsione sessuale
 - desiderio incontrollabile di effettuare spese o acquisti eccessivi
 - alimentazione incontrollata (assunzione di grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o compulsiva (assunzione di una quantità di cibo superiore a quella che determina sazietà)

Informi il Suo medico se dovesse presentare uno di questi comportamenti, così da discutere i modi di gestire o ridurre i sintomi.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tasmar

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi Tasmar se nota che le compresse sono danneggiate.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene Tasmar

- Il principio attivo è il tolcapone (200 mg in ogni compressa rivestita con film)
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: calcio fosfato, cellulosa microcristallina, povidone K30, sodio amido glicollato, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 "Tasmar contiene lattosio"), talco, magnesio stearato.

Film di rivestimento: idrossipropilmetilcellulosa, talco, ossido di ferro giallo, etilcellulosa, titanio diossido (E171), triacetina, sodio laurilsolfato.

Descrizione dell'aspetto di Tasmar e contenuto della confezione

Tasmar è una compressa rivestita con film, di forma ovale, di colore tra il giallo arancio e il giallo scuro, con le scritte "TASMAR" e "200" incise su un lato. Tasmar viene fornito sotto forma di compresse rivestite con film contenenti 200 mg di tolcapone. È disponibile in blister in confezioni da 30 o 60 compresse e in flaconi di vetro in confezioni da 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

Produttore:

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-105 Rzeszów
Polonia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

Lietuva

Viartis UAB
Tel: + 370 52059367

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44
55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország Kft.

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: + 49 8000700800

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
NL-1186 DM Amstelveen
Tel: +31 20 7426 33 00

Eesti

Viatis OÜ
Tel: +372 62 61 025

Norge

Viatis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 010 0002

Österreich

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

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

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

Hrvatska

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 18711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Viatis Italia
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Tel: +39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 67616137

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.