ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 <30ml/min) devono essere trattati con cautela. Non sono

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 farmaco-indotta, 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 puo` 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 rabdomiolisi 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 perchè 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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,

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
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	Molto comune	Anoressia

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Eventi avversi
della nutrizione		
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 complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (vedere 4.4). Inoltre, è stata osservata rabdomiolisi, secondaria alla SNM o alla discinesia grave.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Svezia

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)

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 <30ml/min) devono essere trattati con cautela. Non sono

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 farmaco-indotta, 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 puo` 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 rabdomiolisi 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 perchè 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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 informarti 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Incidenza	Eventi avversi
		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
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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Svezia

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)

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
35-959 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.

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non applicabile

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco