

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tasmar 100 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tolcapone.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 7,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, biconvexo, hexagonal, de color amarillo pálido a claro. Por un lado lleva las inscripciones "TASMAR" y "100".

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tasmar está indicado en combinación con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras, que no responden o son intolerantes a otros inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (ver sección 5.1). Debido al riesgo de daño hepático agudo, potencialmente mortal, Tasmar no se debe considerar como un tratamiento de primera línea complementario a levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa (ver secciones 4.4 y 4.8).

Dado que Tasmar debe utilizarse solamente en combinación con levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa, la información sobre la prescripción de estas preparaciones de levodopa es también válida para su administración concomitante con Tasmar.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

##### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de Tasmar en niños menores de 18 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia. No está indicado para su uso en niños y adolescentes.

##### *Edad avanzada*

No se recomienda ajuste de la dosis de Tasmar para pacientes de edad avanzada.

##### *Alteración hepática (ver sección 4.3)*

Tasmar está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o enzimas hepáticas elevadas.

##### *Alteración renal (ver sección 5.2)*

Para los pacientes con alteración renal leve o moderada, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Tasmar (aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o superior). Los pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) deben ser tratados con precaución. No se dispone de

información sobre la tolerancia de tolcapone en esta población (ver sección 5.2)

#### Forma de administración

La administración de Tasmar está restringida a la prescripción y supervisión por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada.

Tasmar se administra por vía oral, tres veces al día.

Tasmar puede tomarse con o sin alimento (ver sección 5.2).

Los comprimidos de Tasmar son recubiertos y se deben tragar enteros debido al sabor amargo del tolcapone.

Tasmar puede combinarse con todas las formulaciones farmacéuticas de levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa (ver también sección 4.5).

La primera dosis diaria de Tasmar se tomará junto con la primera dosis del día del preparado de levodopa, y las dosis siguientes deberán administrarse aproximadamente 6 y 12 horas más tarde. Tasmar puede tomarse con o sin alimento (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de Tasmar es de 100 mg tres veces al día, siempre en combinación con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa. Sólo en circunstancias excepcionales se aumentará el tratamiento a 200 mg tres veces al día, cuando el incremento del beneficio clínico esperado justifique el aumento del riesgo de reacciones hepáticas (ver secciones 4.4 y 4.8). Tasmar se interrumpirá si no se aprecian beneficios clínicos importantes en las 3 semanas tras el inicio del tratamiento (sin tener en cuenta la dosis).

La dosis máxima terapéutica de 200 mg tres veces al día no debería excederse, ya que no hay evidencia de mayor eficacia a dosis más altas.

Se debe controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Tasmar y cada 2 semanas durante el primer año de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses y cada 8 semanas después. Si la dosis se aumenta a 200 mg 3 veces al día, es necesario un control hepático antes de aumentar la dosis y luego se reinicia el control hepático siguiendo la misma secuencia de frecuencias mencionada anteriormente (ver secciones 4.4 y 4.8).

También se debe interrumpir el tratamiento con Tasmar si la ALAT (alanina aminotransferasa) y/o ASAT (aspartato aminotransferasa) superan el límite superior del valor normal o los síntomas o signos sugieren el inicio de un fallo hepático (ver sección 4.4).

#### Ajustes de levodopa durante el tratamiento con Tasmar

Como Tasmar disminuye la degradación de levodopa en el cuerpo, al iniciarse el tratamiento con Tasmar pueden darse efectos adversos debidos al aumento de las concentraciones de levodopa. En los ensayos clínicos, más del 70% de los pacientes que recibían más de 600 mg diarios de levodopa o aquellos que presentaban discinesias de moderadas a graves, requirieron una reducción en la dosis diaria de levodopa.

La reducción media de la dosis diaria de levodopa fue de aproximadamente el 30 % en aquellos pacientes que requirieron una reducción en la dosis de levodopa. Cuando se empieza con Tasmar, se debe informar a todos los pacientes de los síntomas por exceso de levodopa y qué hacer si esto ocurre.

#### Ajustes de levodopa cuando se interrumpe Tasmar

Las siguientes sugerencias se basan en consideraciones farmacológicas y no se han evaluado en los ensayos clínicos. No se debe disminuir la dosis de levodopa cuando se está interrumpiendo el tratamiento con Tasmar por los efectos adversos relacionados con el exceso de levodopa. Sin embargo, cuando se interrumpe el tratamiento con Tasmar por razones diferentes al exceso de levodopa, puede que la dosis de levodopa se tenga que aumentar a niveles iguales o mayores a los de antes de iniciar el tratamiento con Tasmar, especialmente si el paciente tuvo grandes descensos en levodopa al comenzar con Tasmar. En todos los casos, los pacientes deben ser educados sobre los síntomas de escasez de levodopa y qué hacer si esto ocurre. Lo más probable es que sean necesarios ajustes de levodopa dentro de los 1-2 días tras discontinuar Tasmar.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al tolcapone o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Evidencia de enfermedad hepática o aumento de enzimas hepáticas.
- Discinesia grave.
- Antecedentes de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Síntoma Complejo y/o rabdomiólisis no traumática o hipertermia.
- Feocromocitoma.
- Tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La terapia con Tasmar sólo debe iniciarse por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad avanzada de Parkinson, para asegurar así una valoración apropiada del beneficio-riesgo. No se debe prescribir Tasmar hasta haberse realizado un análisis informativo completo de los riesgos con el paciente.

Tasmar debe interrumpirse si no se observan beneficios clínicos considerables dentro de las 3 semanas tras iniciar el tratamiento sin tener en cuenta la dosis.

#### Lesión hepática

Debido al riesgo, raro pero potencialmente mortal, de lesión hepática aguda, Tasmar está únicamente indicado para tratar pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras que no respondieron o son intolerantes a otros inhibidores de la COMT. Los controles periódicos de las enzimas hepáticas puede que no sean indicativos seguros de un caso de hepatitis fulminante. Sin embargo, en general se cree que el rápido descubrimiento del daño hepático inducido por el medicamento junto con la retirada inmediata de la medicación sospechosa hace que aumente la probabilidad de recuperación. El daño hepático ha ocurrido con mayor frecuencia entre el primer y sexto mes del inicio del tratamiento con Tasmar. Además, en raras ocasiones se han comunicado casos de hepatitis de aparición tardía tras aproximadamente 18 meses de tratamiento. Se debería también tener en cuenta que las mujeres pueden presentar mayor riesgo de lesión hepática (ver sección 4.8).

Antes de comenzar el tratamiento: No se debe prescribir Tasmar si las pruebas de función hepática son anómalas o hay signos de alteración de la función hepática. Si se prescribe Tasmar, se informará al paciente sobre los signos y síntomas que pudieran indicar lesión hepática, y que contacte con el médico inmediatamente.

Durante el tratamiento: La función hepática se controlará cada 2 semanas durante el primer año de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses y cada 8 semanas después. Si la dosis se aumenta a 200 mg 3 veces al día, es necesario un control de las enzimas hepáticas antes de aumentar la dosis, y luego se reinicia siguiendo la secuencia de frecuencias mencionada. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento si ALAT y/o ASAT sobrepasa el límite superior del valor normal o si los síntomas o signos sugiriesen el comienzo del desarrollo de la insuficiencia hepática (náusea persistente, cansancio, letargo, anorexia, ictericia, orina de color oscuro, prurito y dolor en el cuadrante superior derecho).

Si el tratamiento se interrumpe: Los pacientes que evidencien daño hepático agudo mientras están con Tasmar, y se suspenda el medicamento en ellos, podrían mostrar un aumento del riesgo de insuficiencia hepática si Tasmar se reestablece. Según esto, estos pacientes no se deben considerar para ser re-tratados.

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

En los pacientes de Parkinson, el SNM tiende a aparecer cuando se interrumpen o se dejan los medicamentos que intensifican la acción dopaminérgica. Por lo tanto, si los síntomas aparecen después

de interrumpir Tasmar, los médicos deberían evaluar el aumento de la dosis de levodopa a los pacientes (ver sección 4.2).

Se han asociado casos aislados de SNM con el tratamiento con Tasmar. Los síntomas han aparecido generalmente durante el tratamiento con Tasmar o al poco tiempo de interrumpirlo. El SNM se caracteriza por síntomas motores (rigidez, mioclonía y temblor), alteraciones del estado mental (agitación, confusión, estupor y coma), temperatura elevada, disfunción autonómica (tensión sanguínea inestable, taquicardia) y una elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) sérica, que puede ser consecuencia de la miólisis. Aunque no se presenten todos los hallazgos mencionados se considerará el diagnóstico de SNM. Ante tal diagnóstico Tasmar se debe interrumpir inmediatamente y hacer un seguimiento estrecho del paciente.

Antes de iniciar el tratamiento: Para reducir el riesgo de SNM, no se debe prescribir Tasmar a pacientes con discinesia grave o con antecedentes de SNM, incluyendo rabdomiólisis o hipertermia (ver sección 4.3). Los pacientes que reciben múltiples medicaciones con efecto sobre diferentes vías del sistema nervioso central (SNC) (p. ej.: antidepresivos, neurolépticos, anticolinérgicos) pueden suponer un mayor riesgo de desarrollo de SNM.

#### Trastornos del control de los impulsos

Se debe monitorizar de forma regular a los pacientes en relación a la aparición de trastornos del control de los impulsos. Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores de que en personas tratadas con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos tales como Tasmar en asociación con levodopa, pueden producirse síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos que incluyen juego patológico, incremento de la libido, hipersexualidad, afán compulsivo de gastar dinero o comprar, ingesta exagerada de alimentos y comer de forma compulsiva. En caso de aparición de estos síntomas, es recomendable revisar el tratamiento.

#### Discinesia, náuseas y otras reacciones adversas asociadas a levodopa

Los pacientes pueden experimentar un aumento de las reacciones adversas asociadas a la levodopa. Estas reacciones adversas suelen aliviarse reduciendo la dosis de levodopa (ver sección 4.2).

#### Diarrea

En los ensayos clínicos, presentaron diarrea el 16% y 18% de los pacientes que recibieron 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día de Tasmar respectivamente, frente al 8% de los pacientes que recibieron placebo. La diarrea asociada a Tasmar solía presentarse de 2 a 4 meses después del comienzo de la terapia. La diarrea llevó a la suspensión del tratamiento al 5% y 6% de los pacientes que recibieron Tasmar 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día respectivamente, frente al 1% de los pacientes que recibieron placebo.

#### Interacción con la Benserazida

Debido a la interacción existente entre dosis altas de benserazida y el tolcapone (dando lugar a un aumento en los niveles de benserazida), hasta que se haya obtenido más experiencia, el médico debe observar las reacciones adversas relacionadas con la dosis (ver sección 4.5).

#### Inhibidores de la MAO

No se administrará Tasmar junto con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO) (ej. fenelcina y tranilcipromina). La combinación de inhibidores de la MAO-A y MAO-B es equivalente a la inhibición no-selectiva de las MAO, por lo tanto no se deben administrar junto con Tasmar y preparaciones de levodopa (ver también sección 4.5). Los inhibidores selectivos de la MAO-B no se deben usar a dosis más altas de la recomendada (ej. selegilina 10 mg/día) cuando se administran con Tasmar.

#### Warfarina

Se deben monitorizar los parámetros de coagulación al administrar de forma conjunta warfarina y tolcapone ya que la información clínica sobre esta combinación es limitada.

#### Poblaciones especiales

Los pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) deben ser tratados con precaución. No se dispone de información sobre la tolerancia del tolcapone en estas poblaciones (ver sección 5.2).

#### Tasmar contiene lactosa y sodio

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se sabe que Tasmar, como inhibidor de la COMT, aumenta la biodisponibilidad de la levodopa al administrarla conjuntamente. El consecuente aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a las reacciones adversas dopaminérgicas observadas después del tratamiento con inhibidores de la COMT. Las más comunes son aumento de la discinesia, náusea, vómito, dolor abdominal, síncope, alteración ortostática, estreñimiento, trastornos del sueño, somnolencia, alucinaciones.

La levodopa se ha asociado con somnolencia y episodios de acceso de sueño repentino. Muy raramente se ha informado de acceso repentino de sueño durante las actividades cotidianas, en algunos casos sin señales de conciencia o aviso. Los pacientes deben ser informados de esta posibilidad y se les aconsejará precaución a la hora de conducir vehículos o utilizar maquinaria durante el tratamiento con levodopa. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de acceso repentino de sueño deben abstenerse de conducir o manejar máquinas (ver sección 4.7). Además, se puede considerar una reducción de la dosis de levodopa o fin del tratamiento.

#### Catecolaminas y otros medicamentos metabolizados por la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT)

El tolcapone puede modificar la farmacocinética de los fármacos metabolizados por la COMT. No se ha observado ningún efecto sobre la farmacocinética de la carbidopa, sustrato de la COMT. Se ha observado una interacción con la benserazida, que puede conducir a un aumento en los niveles de la benserazida y su metabolito activo. La magnitud del efecto fue dependiente de la dosis de benserazida. Las concentraciones plasmáticas de benserazida observadas tras la administración simultánea de tolcapone y benserazida-25 mg/levodopa permanecieron todavía dentro del rango de valores observados con levodopa/benserazida sola. Por otra parte, tras la administración simultánea de tolcapone y benserazida-50 mg/levodopa, las concentraciones plasmáticas de benserazida podían verse aumentadas por encima de los niveles observados normalmente con levodopa/benserazida sola. No se ha evaluado el efecto del tolcapone sobre la farmacocinética de otros medicamentos metabolizados por la COMT como la  $\alpha$ -metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina e isoprenalina. El médico debe observar las reacciones adversas causadas por el supuesto aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos cuando se combinan con Tasmar.

#### Efecto del tolcapone sobre el metabolismo de otros fármacos

Dada su afinidad por el citocromo *CYP2C9 in vitro*, el tolcapone puede interferir con fármacos cuyo aclaramiento dependa de esta vía metabólica, como tolbutamida y warfarina. En un estudio sobre interacción, el tolcapone no modificó la farmacocinética de la tolbutamida. Así pues, parece improbable que se desarrollen interacciones clínicamente importantes en las que esté implicado el citocromo *CYP2C9*.

Dado que la información clínica sobre la combinación de warfarina y tolcapone es limitada, se deberán monitorizar los parámetros de coagulación cuando se administren estos fármacos simultáneamente.

#### Medicamentos que aumentan las catecolaminas

Considerando que el tolcapone interfiere en el metabolismo de las catecolaminas, teóricamente son posibles interacciones con otros fármacos que alteren los niveles de catecolaminas.

Cuando Tasmar se administró junto con levodopa/carbidopa y desipramina, no hubo cambios significativos en la tensión arterial, la frecuencia del pulso, ni la concentración plasmática de

desipramina. En conjunto, la frecuencia de reacciones adversas aumentó ligeramente. Estas reacciones adversas eran previsible teniendo en cuenta las reacciones adversas conocidas para cada uno de los tres fármacos individualmente. Por consiguiente, se actuará con precaución cuando se administren inhibidores potentes de la captación de noradrenalina tales como la desipramina, maprotilina, o venlafaxina, en pacientes con la enfermedad de Parkinson tratados con Tasmар y preparados de levodopa.

En los ensayos clínicos, en los pacientes tratados con Tasmар/preparados de levodopa, se detectó un perfil similar de reacciones adversas independientemente de si eran o no tratados concomitantemente con selegilina (inhibidor de la MAO-B).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos adecuados del uso de tolcapone en las mujeres embarazadas. Por consiguiente, Tasmар sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

En los estudios con animales, el tolcapone se excretó en la leche materna.

Se desconoce la seguridad del tolcapone en niños; por ello, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Tasmар.

##### Fertilidad

En ratas y conejos, se observó toxicidad embriofetal tras la administración de tolcapone (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de Tasmар sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En los estudios clínicos no hay evidencia de que Tasmар influya negativamente en la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes que su capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria puede verse alterada por los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Se sabe que Tasmар, como inhibidor de la COMT, aumenta la biodisponibilidad de la levodopa cuando se administra conjuntamente. El consecuente aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a los efectos adversos dopaminérgicos observados después del tratamiento con inhibidores de la COMT. Se debe informar a los pacientes tratados con Levodopa y que presentan somnolencia y/o episodios repentinos de sueño que deben abstenerse de conducir o desempeñar actividades en las que un estado de alerta disminuido puede ponerles a ellos u a otros en un riesgo de daño grave o muerte (ej. manejo de máquinas) hasta que tales episodios recurrentes y somnolencia desaparezcan (ver también sección 4.4).

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas observadas habitualmente asociadas al uso de Tasmар que aparecieron con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, se detallan en la tabla incluida a continuación. Sin embargo, Tasmар, por ser inhibidor de la COMT, se sabe que aumenta la biodisponibilidad de la levodopa administrada de forma conjunta. El consecuente aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a los efectos adversos dopaminérgicos observados tras el tratamiento con los inhibidores de la COMT. Los más comunes son aumento de la discinesia, náusea, vómitos, dolor abdominal, síncope, molestias ortostáticas, estreñimiento, trastornos del sueño, somnolencia y alucinaciones.

La única reacción adversa que habitualmente llevó a la supresión de Tasmár en los ensayos clínicos fue la diarrea (ver sección 4.4).

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La experiencia con Tasmár obtenida en estudios paralelos, controlados con placebo y aleatorios, en pacientes con enfermedad de Parkinson, se muestra en la tabla siguiente donde se enumeran aquellas reacciones adversas con una relación potencial con Tasmár.

Resumen de las reacciones adversas potencialmente relacionadas con Tasmár, con tasas de incidencia brutas de los estudios controlados con placebo de la fase III:

Sistema de Clasificación de Órganos	Incidencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Trastornos del sueño
		Sueños excesivos
		Somnolencia
		Confusión
		Alucinaciones
	Raras	Trastornos del control de los impulsos* (incremento de la libido, hipersexualidad, juego patológico, afán compulsivo de gastar dinero o comprar, ingesta exagerada de alimentos, comer de forma compulsiva (ver sección 4.4))
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Discinesia
		Distonía
		Dolor de cabeza
		Mareos
		Somnolencia
		Problemas ortostáticos
	Raras	Síndrome Neuroléptico Maligno Síntoma Complejo (ver sección 4.4)
	Frecuentes	Hipocinesia
		Síncope
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
		Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
		Estreñimiento
		Xerostomía
		Dolor abdominal
		Dispepsia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Aumento de la sudoración
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Decoloración de la orina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Frecuentes	Dolor torácico

administración		
		Enfermedad de tipo gripal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Lesión hepatocelular, en raros casos con desenlace mortal* (ver sección 4.4)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)

*\*Las reacciones adversas para las que no se puede estimar la frecuencia a partir de los estudios clínicos (es decir, cuando no se observó una reacción adversa específica en ensayos clínicos y sólo se notificó durante la post-comercialización) se señalan con un asterisco (\*), y la categoría de frecuencia ha sido calculada de acuerdo con la directriz de la UE.*

#### Aumento de la alanina aminotransferasa

En el 1% de los pacientes que recibieron 100 mg de Tasmar tres veces al día, y en el 3% de los pacientes tratados con 200 mg tres veces al día, se registraron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) hasta más de tres veces el límite superior del valor normal (ULN). Estos aumentos fueron aproximadamente dos veces más frecuentes en las mujeres. Por lo general, las elevaciones se presentaron entre la 6ª y la 12ª semana después de haber comenzado el tratamiento, y no se asociaron con signos o síntomas clínicos. En aproximadamente la mitad de los casos, los niveles de las transaminasas regresaron espontáneamente a los valores basales sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Tasmar. En el resto de los casos, los niveles de transaminasas volvieron a los niveles previos al tratamiento tras la interrupción del mismo.

#### Lesión hepatocelular

Durante el uso comercial, se han notificado raros casos de lesión hepatocelular grave con resultado de muerte (ver sección 4.4).

#### Síndrome Neuroléptico Maligno Síntoma Complejo

Se han observado casos aislados de pacientes con síntomas que sugieren el Síndrome Neuroléptico Maligno Síntoma Complejo (ver sección 4.4) tras la reducción de la dosis o supresión de Tasmar y tras la administración de Tasmar cuando se acompaña de una reducción significativa de otras medicaciones dopaminérgicas concomitantes. Además, se ha observado rabdomiólisis, secundaria a SNM o discinesia grave.

#### Decoloración de la orina

El tolcapone y sus metabolitos son de color amarillo y pueden causar una intensificación inofensiva en el color de la orina del paciente.

#### Trastornos del control de los impulsos

Juego patológico, incremento de la libido, hipersexualidad, afán compulsivo de gastar dinero o comprar, ingesta exagerada de alimentos y comer de forma compulsiva pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos tales como Tasmar en asociación con levodopa (ver sección 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos aislados de sobredosis, bien accidental o intencionada, con comprimidos de tolcapone. Sin embargo, las circunstancias clínicas de estos casos fueron tan variadas, que no se dispone de una conclusión general que pueda ser aplicada.

La dosis más alta de tolcapone administrada a humanos ha sido de 800 mg tres veces al día, con y sin coadministración de levodopa, en un estudio en voluntarios ancianos sanos durante una semana. Los picos de concentraciones plasmáticas de tolcapone con esta dosis fueron un promedio de 30 µg/ml (frente a los 3 y 6 µg/ml alcanzados con 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día de tolcapone respectivamente). Se observaron náuseas, vómitos y vértigo, particularmente en combinación con levodopa.

#### Tratamiento de la sobredosis

Se aconseja hospitalizar al paciente. Se adoptarán medidas de apoyo general. Considerando las propiedades fisicoquímicas del compuesto, no es probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos, otros agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BX01

#### Mecanismo de acción

Tolcapone es un inhibidor selectivo y reversible de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), activo por vía oral. Administrado concomitantemente con levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC-I), da lugar a concentraciones plasmáticas de levodopa más estables al disminuir la metabolización de levodopa a 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina (3-OMD).

Se han asociado valores plasmáticos elevados de 3-OMD con una respuesta pobre a la levodopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Tolcapone reduce notablemente la formación de 3-OMD.

#### Efectos farmacodinámicos

Los estudios realizados en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que el tolcapone administrado por vía oral inhibe de manera reversible la actividad de la COMT en los eritrocitos humanos. Esta inhibición está estrechamente relacionada con la concentración plasmática de tolcapone. Con 200 mg de tolcapone, la inhibición máxima de la actividad eritrocitaria de la COMT es, en promedio, superior al 80%. La pauta de 200 mg de Tasmartres tres veces al día conlleva a una inhibición de la actividad eritrocitaria de la COMT del 30-45%, sin que se desarrolle tolerancia.

Tras la retirada del tolcapone se ha observado una elevación transitoria de la actividad eritrocitaria de la COMT por encima del nivel previo al tratamiento. Ahora bien, un estudio en pacientes con Parkinson confirmó que, tras la suspensión del tratamiento, no variaron significativamente ni la farmacocinética de la levodopa ni la respuesta del paciente a la levodopa, con respecto a la situación anterior al tratamiento.

Cuando Tasmart se administra con levodopa, se eleva la biodisponibilidad relativa (AUC) de la levodopa aproximadamente al doble. Ello se debe a una disminución del aclaramiento de L-dopa que da lugar a la prolongación de la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de la levodopa. En general, no se registraron cambios ni en el valor medio de la concentración plasmática máxima de levodopa ( $C_{max}$ ) ni en el tiempo que tarda en alcanzarse ( $t_{max}$ ). El efecto se instaura tras la primera administración. Los estudios en voluntarios sanos y en pacientes con Parkinson confirmaron que el máximo efecto se produce con 100-200 mg de tolcapone. Los valores plasmáticos de 3-OMD disminuyeron sensiblemente en función de la dosis de tolcapone cuando éste se administró en asociación con levodopa/AADC-I (inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos) (benserazida o carbidopa).

El efecto del tolcapone sobre la farmacocinética de la levodopa es similar con todas las formulaciones farmacéuticas de levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa: es independiente de la dosis de levodopa, de la relación levodopa/AADC-I (benserazida o carbidopa), así como del uso de formulaciones de liberación sostenida.

### Eficacia Clínica y Seguridad

Los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo han demostrado una reducción significativa de los períodos OFF de aproximadamente un 20% a un 30% y un incremento similar en el período ON, acompañado de una reducción de la gravedad de los síntomas en pacientes con fluctuaciones tratados con Tasmar. La evaluación global de la eficacia realizada por los investigadores también reveló una mejoría notable.

Un ensayo doble ciego comparó Tasmar con entacapone en pacientes con enfermedad de Parkinson que tuvieron al menos tres horas por día de período OFF mientras estaban recibiendo tratamiento optimizado con levodopa. El desenlace clínico primario fue la proporción de pacientes con un incremento de 1 ó más horas de período ON (ver Tabla 1).

**Tab. 1 Desenlace clínico principal, y secundario del ensayo doble ciego**

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	Valor p	95 %CI
<b>Desenlace clínico primario</b> Número (proporción) con $\geq$ de 1 hora de período de respuesta ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Desenlace clínico secundario</b> Número (proporción) con mejoría moderada o relevante	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1
Número (proporción) mejorado sobre ambos desenlaces primario y secundario	13 (17 %)	24(32 %)	NA	NA

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En dosis terapéuticas, la farmacocinética del tolcapone es lineal e independiente de la administración concomitante de levodopa/AADC-I (benserazida o carbidopa).

#### Absorción

El tolcapone se absorbe rápidamente siendo su  $t_{\text{máx}}$  de aproximadamente 2 horas. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral se sitúa en torno al 65%. El tolcapone no se acumula con una pauta de administración de 100 ó 200 mg tres veces al día. Con estas dosis, la  $C_{\text{máx}}$  es del orden de 3 y 6  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Aunque los alimentos retardan y disminuyen la absorción de tolcapone, la biodisponibilidad relativa de una dosis de tolcapone administrada junto con la comida sigue siendo del 80-90%.

#### Distribución

El volumen de distribución ( $V_{\text{ss}}$ ) del tolcapone es bajo (9 l). El tolcapone, no se distribuye ampliamente en los tejidos debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (>99,9%). Los ensayos *in vitro* mostraron que el tolcapone se une principalmente a la albúmina sérica.

#### Biotransformación/Eliminación

El tolcapone se metaboliza casi por completo antes de excretarse; sólo una pequeña cantidad (0,5% de la dosis) se excreta inalterada en la orina. La vía principal de metabolización de tolcapone es la conjugación a su glucurónido inactivo. Además, el tolcapone es metilado por la COMT a 3-O-metil-tolcapone, así como metabolizado por el citocromo P450 3A4 y P450 2A6 a un alcohol primario (hidroxilación del grupo metilo), oxidado después a ácido carboxílico. En menor grado se produce la reducción a la amina correspondiente, seguida de su Nacetilación. Tras la administración oral, el 60% de estas sustancias se excretan en la orina, y el 40% por las heces.

El tolcapone es un fármaco con un coeficiente de extracción bajo (coeficiente de extracción= 0,15) y un aclaramiento sistémico moderado de unos 7 L/h. La  $t_{1/2}$  del tolcapone es de aproximadamente 2 horas.

#### Alteración hepática

Tasmar está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o enzimas hepáticas aumentadas, debido al riesgo de lesión hepática observado durante la comercialización del producto. Un estudio en pacientes con alteración hepática ha puesto de manifiesto que las hepatopatías no cirróticas moderadas no influyen en la farmacocinética del tolcapone. Sin embargo, en los pacientes con hepatopatía cirrótica moderada el aclaramiento de tolcapone no ligado disminuyó en casi un 50%. Esta reducción podría elevar al doble la concentración media de fármaco no ligado.

#### Alteración renal

No se ha investigado la farmacocinética del tolcapone en pacientes con alteración renal. Sin embargo, la relación entre la función renal y la farmacocinética del tolcapone se ha investigado utilizando los datos de farmacocinética de la población durante los ensayos clínicos. Los datos de más de 400 pacientes han confirmado que sobre un amplio rango de valores de aclaramiento de creatinina (30-130 ml/min) la farmacocinética de tolcapone no está afectada por la función renal. Esto se puede explicar por el hecho de que solamente una cantidad insignificante de tolcapone inalterado es excretado en la orina, y el principal metabolito, el glucurónido de tolcapone, es excretado tanto en la orina como en la bilis (heces).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan daño especial en humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno, toxicidad en la reproducción.

#### Carcinogénesis, mutagénesis

En el estudio de carcinogénia a 24 meses, el 3% y 5% de las ratas de los grupos de dosis media y alta, respectivamente, desarrollaron tumores renales epiteliales (adenomas o carcinomas). Sin embargo, no se observó evidencia de toxicidad renal en el grupo de dosis bajas. En el grupo de dosis alta del estudio de carcinogénia en ratas, se detectó una incidencia elevada de adenocarcinomas uterinos. No hubo hallazgos renales similares en los estudios de carcinogénia en ratón o perros.

#### Mutagénesis

En una amplia serie de estudios de mutagénesis se puso de manifiesto que el tolcapone no es genotóxico.

#### Toxicidad en la reproducción

El tolcapone, administrado solo, no demostró ser teratógeno ni tener otros efectos importantes sobre la fertilidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Hidrogenofosfato de calcio

Celulosa microcristalina

Povidona K30

Glicolato sódico de almidón

Lactosa monohidrato

Talco

Estearato de magnesio.

### Recubrimiento

Hidroxipropilmetilcelulosa  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Etilcelulosa  
Dióxido de titanio (E 171)  
Triacetina  
Laurilsulfato de sodio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster PVC/PE/PVDC (envases de 30 o 60 comprimidos recubiertos con película).  
Frascos de vidrio de color ámbar sin desecante (envases de 30, 60, 100 o 200 comprimidos recubiertos con película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublín 15  
DUBLIN  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27 de agosto de 1997  
Renovación de la autorización: 31 de agosto de 2004  
Fecha de la última renovación: 21 de julio de 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tasmar 200 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de tolcapone.

### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color amarillo anaranjado a amarillo marrón, hexagonal, biconvexo. Por un lado lleva las inscripciones “TASMAR” y “200”.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tasmar está indicado en combinación con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras, que no responden o son intolerantes a otros inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (ver sección 5.1). Debido al riesgo de daño hepático agudo, potencialmente mortal, Tasmar no se debe considerar como un tratamiento de primera línea complementario a levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa (ver secciones 4.4 y 4.8).

Dado que Tasmar debe utilizarse solamente en combinación con levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa, la información sobre la prescripción de estas preparaciones de levodopa es también válida para su administración concomitante con Tasmar.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de Tasmar en niños menores de 18 años debido a los insuficientes datos sobre seguridad y eficacia. No está indicado su uso en niños y adolescentes.

##### *Edad avanzada*

No se recomienda ajuste de la dosis de Tasmar para pacientes de edad avanzada.

##### *Alteración hepática (ver sección 4.3)*

Tasmar está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o enzimas hepáticas elevadas.

##### *Alteración renal (ver sección 5.2)*

Para los pacientes con alteración renal leve o moderada, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Tasmar (aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o superior). Los pacientes con alteración renal grave

(aclaramiento de creatinina <30 ml/min) deben ser tratados con precaución. No se dispone de información sobre la tolerancia de tolcapone en esta población (ver sección 5.2)

#### Forma de administración

La administración de Tasmar está restringida a la prescripción y supervisión por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada.

Tasmar se administra por vía oral, tres veces al día.

Tasmar puede tomarse con o sin alimento (ver sección 5.2).

Los comprimidos de Tasmar son recubiertos y se deben tragar enteros debido al sabor amargo del tolcapone.

Tasmar puede combinarse con todas las formulaciones farmacéuticas de levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa (ver también sección 4.5).

La primera dosis diaria de Tasmar se tomará junto con la primera dosis del día del preparado de levodopa, y las dosis siguientes deberán administrarse aproximadamente 6 y 12 horas más tarde.

Tasmar puede tomarse con o sin alimento (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de Tasmar es de 100 mg tres veces al día, siempre en combinación con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa. Sólo en circunstancias excepcionales se aumentará el tratamiento a 200 mg tres veces al día, cuando el incremento del beneficio clínico esperado justifique el aumento del riesgo de reacciones hepáticas (ver secciones 4.4 y 4.8). Tasmar se interrumpirá si no se aprecian beneficios clínicos importantes en las 3 semanas tras el inicio del tratamiento (sin tener en cuenta la dosis).

La dosis máxima terapéutica de 200 mg tres veces al día no debería excederse, ya que no hay evidencia de mayor eficacia a dosis más altas.

Se debe controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Tasmar y cada 2 semanas durante el primer año de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses y cada 8 semanas después. Si la dosis se aumenta a 200 mg 3 veces al día, es necesario un control hepático antes de aumentar la dosis y luego se reinicia el control hepático siguiendo la misma secuencia de frecuencias mencionada anteriormente (ver secciones 4.4 y 4.8).

También se debe interrumpir el tratamiento con Tasmar si la ALAT (alanina aminotransferasa) y/o ASAT (aspartato aminotransferasa) superan el límite superior del valor normal o los síntomas o signos sugieren el inicio de un fallo hepático (ver sección 4.4).

#### Ajustes de levodopa durante el tratamiento con Tasmar

Como Tasmar disminuye la degradación de levodopa en el cuerpo, al iniciarse el tratamiento con Tasmar pueden darse efectos adversos debidos al aumento de las concentraciones de levodopa. En los ensayos clínicos, más del 70% de los pacientes que recibían más de 600 mg diarios de levodopa o aquellos que presentaban discinesias de moderadas a graves, requirieron una reducción en la dosis diaria de levodopa.

La reducción media de la dosis diaria de levodopa fue de aproximadamente el 30 % en aquellos pacientes que requirieron una reducción en la dosis de levodopa. Cuando se empieza con Tasmar, se debe informar a todos los pacientes de los síntomas por exceso de levodopa y qué hacer si esto ocurre.

#### Ajustes de levodopa cuando se interrumpe Tasmar

Las siguientes sugerencias se basan en consideraciones farmacológicas y no se han evaluado en los ensayos clínicos. No se debe disminuir la dosis de levodopa cuando se está interrumpiendo el tratamiento con Tasmar por los efectos adversos relacionados con el exceso de levodopa. Sin embargo, cuando se interrumpe el tratamiento con Tasmar por razones diferentes al exceso de levodopa, puede que la dosis de levodopa se tenga que aumentar a niveles iguales o mayores a los de antes de iniciar el tratamiento con Tasmar, especialmente si el paciente tuvo grandes descensos en levodopa al comenzar con Tasmar. En todos los casos, los pacientes deben ser educados sobre los síntomas de escasez de

levodopa y qué hacer si esto ocurre. Lo más probable es que sean necesarios ajustes de levodopa dentro de los 1-2 días tras dejar Tasmар.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al tolcapone o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Evidencia de enfermedad hepática o aumento de enzimas hepáticas
- Discinesia grave
- Antecedentes de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Síntoma Complejo y/o rabdomiólisis no traumática o hipertermia.
- Feocromocitoma.
- Tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La terapia con Tasmар sólo debe iniciarse por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad avanzada de Parkinson, para asegurar así una valoración apropiada del beneficio-riesgo. No se debe prescribir Tasmар hasta haberse realizado un análisis informativo completo de los riesgos con el paciente.

Tasmар debe interrumpirse si no se observan beneficios clínicos considerables dentro de las 3 semanas tras iniciar el tratamiento sin tener en cuenta la dosis.

#### Lesión hepática

Debido al riesgo, raro pero potencialmente mortal, de lesión hepática aguda, Tasmар está únicamente indicado para tratar pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras que no respondieron o son intolerantes a otros inhibidores de la COMT. Los controles periódicos de las enzimas hepáticas puede que no sean indicativos seguros de un caso de hepatitis fulminante. Sin embargo, en general se cree que el rápido descubrimiento del daño hepático inducido por el medicamento junto con la retirada inmediata de la medicación sospechosa hace que aumente la probabilidad de recuperación. El daño hepático ha ocurrido con mayor frecuencia entre el primer y sexto mes del inicio del tratamiento con Tasmар. Además, en raras ocasiones se han comunicado casos de hepatitis de aparición tardía tras aproximadamente 18 meses de tratamiento. Se debería también tener en cuenta que las mujeres pueden presentar mayor riesgo de lesión hepática (ver sección 4.8).

Antes de comenzar el tratamiento: No se debe prescribir Tasmар si las pruebas de función hepática son anómalas o hay signos de alteración de la función hepática. Si se prescribe Tasmар, se informará al paciente sobre los signos y síntomas que pudieran indicar lesión hepática, y que contacte con el médico inmediatamente.

Durante el tratamiento: La función hepática se controlará cada 2 semanas durante el primer año de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses y cada 8 semanas después. Si la dosis se aumenta a 200 mg 3 veces al día, es necesario un control de las enzimas hepáticas antes de aumentar la dosis, y luego se reinicia siguiendo la secuencia de frecuencias mencionada. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento si ALAT y/o ASAT sobrepasa el límite superior del valor normal o si los síntomas o signos sugiriesen el comienzo del desarrollo de la insuficiencia hepática (náusea persistente, cansancio, letargo, anorexia, ictericia, orina de color oscuro, prurito y dolor en el cuadrante superior derecho).

Si el tratamiento se interrumpe: Los pacientes que evidencien daño hepático agudo mientras están con Tasmар, y se suspenda el medicamento en ellos, podrían mostrar un aumento del riesgo de insuficiencia hepática si Tasmар se reestablece. Según esto, estos pacientes no se deben considerar para ser re-tratados.

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

En los pacientes de Parkinson, el SNM tiende a aparecer cuando se interrumpen o se dejan los

medicamentos que intensifican la acción dopaminérgica. Por lo tanto, si los síntomas aparecen después de interrumpir Tasmár, los médicos deberían evaluar el aumento de la dosis de levodopa a los pacientes (ver sección 4.2).

Se han asociado casos aislados de SNM con el tratamiento con Tasmár. Los síntomas han aparecido generalmente durante el tratamiento con Tasmár o al poco tiempo de interrumpirlo. El SNM se caracteriza por síntomas motores (rigidez, mioclonía y temblor), alteraciones del estado mental (agitación, confusión, estupor y coma), temperatura elevada, disfunción autonómica (tensión sanguínea inestable, taquicardia) y una elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) sérica, que puede ser consecuencia de la miólisis. Aunque no se presenten todos los hallazgos mencionados se considerará el diagnóstico de SNM. Ante tal diagnóstico Tasmár se debe interrumpir inmediatamente y hacer un seguimiento estrecho del paciente.

Antes de iniciar el tratamiento: Para reducir el riesgo de SNM, no se debe prescribir Tasmár a pacientes con discinesia grave o con antecedentes de SNM, incluyendo rabdomiólisis o hipertermia (ver sección 4.3). Los pacientes que reciben múltiples medicaciones con efecto sobre diferentes vías del sistema nervioso central (SNC) (p. ej.: antidepresivos, neurolépticos, anticolinérgicos) pueden suponer un mayor riesgo de desarrollo de SNM.

#### Trastornos del control de los impulsos

Se debe monitorizar de forma regular a los pacientes en relación a la aparición de trastornos del control de los impulsos. Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores de que en personas tratadas con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos tales como Tasmár en asociación con levodopa, pueden producirse síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos que incluyen juego patológico, incremento de la libido, hipersexualidad, afán compulsivo de gastar dinero o comprar, ingesta exagerada de alimentos y comer de forma compulsiva. En caso de aparición de estos síntomas, es recomendable revisar el tratamiento.

#### Discinesia, náuseas y otras reacciones adversas asociadas a levodopa

Los pacientes pueden experimentar un aumento de las reacciones adversas asociadas a la levodopa. Estas reacciones adversas suelen aliviarse reduciendo la dosis de levodopa (ver sección 4.2).

#### Diarrea

En los ensayos clínicos, presentaron diarrea el 16% y 18% de los pacientes que recibieron 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día de Tasmár respectivamente, frente al 8% de los pacientes que recibieron placebo. La diarrea asociada a Tasmár solía presentarse de 2 a 4 meses después del comienzo de la terapia. La diarrea llevó a la suspensión del tratamiento al 5% y 6% de los pacientes que recibieron Tasmár 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día respectivamente, frente al 1% de los pacientes que recibieron placebo.

#### Interacción con la Benserazida

Debido a la interacción existente entre dosis altas de benserazida y el tolcapone (dando lugar a un aumento en los niveles de benserazida), hasta que se haya obtenido más experiencia, el médico debe observar las reacciones adversas relacionadas con la dosis (ver sección 4.5).

#### Inhibidores de la MAO

No se administrará Tasmár junto con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO) (ej. fenelcina y tranilcipromina). La combinación de inhibidores de la MAO-A y MAO-B es equivalente a la inhibición no-selectiva de las MAO, por lo tanto no se deben administrar junto con Tasmár y preparaciones de levodopa (ver también sección 4.5). Los inhibidores selectivos de la MAO-B no se deben usar a dosis más altas de la recomendada (ej. selegilina 10 mg/día) cuando se administran con Tasmár.

#### Warfarina

Se deben monitorizar los parámetros de coagulación al administrar de forma conjunta warfarina y tolcapone ya que la información clínica sobre esta combinación es limitada.

### Poblaciones especiales

Los pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) deben ser tratados con precaución. No se dispone de información sobre la tolerancia del tolcapone en estas poblaciones (ver sección 5.2).

### Tasmar contiene lactosa y sodio.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se sabe que Tasmar, como inhibidor de la COMT, aumenta la biodisponibilidad de la levodopa al administrarla conjuntamente. El consecuente aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a las reacciones adversas dopaminérgicas observadas después del tratamiento con inhibidores de la COMT. Las más comunes son aumento de la discinesia, náusea, vómito, dolor abdominal, síncope, alteración ortostática, estreñimiento, trastornos del sueño, somnolencia, alucinaciones.

La levodopa se ha asociado con somnolencia y episodios de acceso de sueño repentino. Muy raramente se ha informado de acceso repentino de sueño durante las actividades cotidianas, en algunos casos sin señales de conciencia o aviso. Los pacientes deben ser informados de esta posibilidad y se les aconsejará precaución a la hora de conducir vehículos o utilizar maquinaria durante el tratamiento con levodopa. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de acceso repentino de sueño deben abstenerse de conducir o manejar máquinas (ver sección 4.7). Además, se puede considerar una reducción de la dosis de levodopa o fin del tratamiento.

### Catecolaminas y otros medicamentos metabolizados por la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT)

El tolcapone puede modificar la farmacocinética de los fármacos metabolizados por la COMT. No se ha observado ningún efecto sobre la farmacocinética de la carbidopa, sustrato de la COMT. Se ha observado una interacción con la benserazida, que puede conducir a un aumento en los niveles de la benserazida y su metabolito activo. La magnitud del efecto fue dependiente de la dosis de benserazida. Las concentraciones plasmáticas de benserazida observadas tras la administración simultánea de tolcapone y benserazida-25 mg/levodopa permanecieron todavía dentro del rango de valores observados con levodopa/benserazida sola. Por otra parte, tras la administración simultánea de tolcapone y benserazida-50 mg/levodopa, las concentraciones plasmáticas de benserazida podían verse aumentadas por encima de los niveles observados normalmente con levodopa/benserazida sola. No se ha evaluado el efecto del tolcapone sobre la farmacocinética de otros medicamentos metabolizados por la COMT como la  $\alpha$ -metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina e isoprenalina. El médico debe observar las reacciones adversas causadas por el supuesto aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos cuando se combinan con Tasmar.

### Efecto del tolcapone sobre el metabolismo de otros fármacos

Dada su afinidad por el citocromo *CYP2C9 in vitro*, el tolcapone puede interferir con fármacos cuyo aclaramiento dependa de esta vía metabólica, como tolbutamida y warfarina. En un estudio sobre interacción, el tolcapone no modificó la farmacocinética de la tolbutamida. Así pues, parece improbable que se desarrollen interacciones clínicamente importantes en las que esté implicado el citocromo *CYP2C9*.

Dado que la información clínica sobre la combinación de warfarina y tolcapone es limitada, se deberán monitorizar los parámetros de coagulación cuando se administren estos fármacos simultáneamente.

### Medicamentos que aumentan las catecolaminas

Considerando que el tolcapone interfiere en el metabolismo de las catecolaminas, teóricamente son posibles interacciones con otros fármacos que alteren los niveles de catecolaminas.

Cuando Tasmar se administró junto con levodopa/carbidopa y desipramina, no hubo cambios significativos en la tensión arterial, la frecuencia del pulso, ni la concentración plasmática de desipramina. En conjunto, la frecuencia de reacciones adversas aumentó ligeramente. Estas reacciones adversas eran previsibles teniendo en cuenta las reacciones adversas conocidas para cada uno de los tres fármacos individualmente. Por consiguiente, se actuará con precaución cuando se administren inhibidores potentes de la captación de noradrenalina tales como la desipramina, maprotilina, o venlafaxina, en pacientes con la enfermedad de Parkinson tratados con Tasmar y preparados de levodopa.

En los ensayos clínicos, en los pacientes tratados con Tasmar/preparados de levodopa, se detectó un perfil similar de reacciones adversas independientemente de si eran o no tratados concomitantemente con selegilina (inhibidor de la MAO-B).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos adecuados del uso de tolcapone en las mujeres embarazadas. Por consiguiente, Tasmar sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

En los estudios con animales, el tolcapone se excretó en la leche materna.

Se desconoce la seguridad del tolcapone en niños; por ello, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Tasmar.

##### Fertilidad

En ratas y conejos, se observó toxicidad embriofetal tras la administración de tolcapone (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de Tasmar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En los estudios clínicos no hay evidencia de que Tasmar influya negativamente en la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes que su capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria puede verse alterada por los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Se sabe que Tasmar, como inhibidor de la COMT, aumenta la biodisponibilidad de la levodopa cuando se administra conjuntamente. El consecuente aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a los efectos adversos dopaminérgicos observados después del tratamiento con inhibidores de la COMT. Se debe informar a los pacientes tratados con Levodopa y que presentan somnolencia y/o episodios repentinos de sueño que deben abstenerse de conducir o desempeñar actividades en las que un estado de alerta disminuido puede ponerles a ellos u a otros en un riesgo de daño grave o muerte (ej. manejo de máquinas) hasta que tales episodios recurrentes y somnolencia desaparezcan (ver también sección 4.4).

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas observadas habitualmente asociadas al uso de Tasmar que aparecieron con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, se detallan en la tabla incluida a continuación. Sin embargo, Tasmar, por ser inhibidor de la COMT, se sabe que aumenta la biodisponibilidad de la levodopa administrada de forma conjunta. El consiguiente aumento en la estimulación dopaminérgica puede conducir a los efectos adversos dopaminérgicos observados tras el tratamiento con los inhibidores de la COMT. Los más comunes son aumento de la discinesia, náusea, vómitos, dolor abdominal, síncope, molestias ortostáticas, estreñimiento, trastornos del sueño,

somnolencia y alucinaciones.

La única reacción adversa que habitualmente llevó a la supresión de Tasmár en los ensayos clínicos fue la diarrea (ver sección 4.4).

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La experiencia con Tasmár obtenida en estudios paralelos, controlados con placebo y aleatorios, en pacientes con enfermedad de Parkinson, se muestra en la tabla siguiente donde se enumeran aquellas reacciones adversas con una relación potencial con Tasmár.

Resumen de las reacciones adversas potencialmente relacionadas con Tasmár, con tasas de incidencia brutas de los estudios controlados con placebo de la fase III:

Sistema de Clasificación de Órganos	Incidencia	Reacciones adversas		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores		
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Trastornos del sueño		
		Sueños excesivos		
		Somnolencia		
		Confusión		
		Alucinaciones		
	Raras	Trastornos del control de los impulsos* (incremento de la libido, hipersexualidad, juego patológico, afán compulsivo de gastar dinero o comprar, ingesta exagerada de alimentos, comer de forma compulsiva (ver sección 4.4))		
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Discinesia		
		Distonía		
		Dolor de cabeza		
		Mareos		
		Somnolencia		
		Problemas ortostáticos		
		Raras	Síndrome Neuroléptico Maligno Síntoma Complejo (ver sección 4.4)	
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipocinesia		
		Síncope		
		Náuseas		
		Diarrea		
		Vómitos		
		Estreñimiento		
		Xerostomía		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Dolor abdominal		
		Dispepsia		
		Anorexia		
		Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Aumento de la sudoración
				Decoloración de la orina
		Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Decoloración de la orina

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor torácico
		Enfermedad de tipo gripal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Lesión hepatocelular, en raros casos con desenlace mortal (ver sección 4.4)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa

*\* Las reacciones adversas para las que no se puede estimar la frecuencia a partir de los estudios clínicos (es decir, cuando no se observó una reacción adversa específica en ensayos clínicos y sólo se notificó durante la post-comercialización) se señalan con un asterisco (\*), y la categoría de frecuencia ha sido calculada de acuerdo con la directriz de la UE.*

#### Aumento de la alanina aminotransferasa

En el 1% de los pacientes que recibieron 100 mg de Tasmar tres veces al día, y en el 3% de los pacientes tratados con 200 mg tres veces al día, se registraron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) hasta más de tres veces el límite superior del valor normal (ULN). Estos aumentos fueron aproximadamente dos veces más frecuentes en las mujeres. Por lo general, las elevaciones se presentaron entre la 6ª y la 12ª semana después de haber comenzado el tratamiento, y no se asociaron con signos o síntomas clínicos. En aproximadamente la mitad de los casos, los niveles de las transaminasas regresaron espontáneamente a los valores basales sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Tasmar. En el resto de los casos, los niveles de transaminasas volvieron a los niveles previos al tratamiento tras la interrupción del mismo.

#### Lesión hepatocelular

Durante el uso comercial, se han notificado raros casos de lesión hepatocelular grave con resultado de muerte (ver sección 4.4).

#### Síndrome Neuroléptico Maligno Síntoma Complejo

Se han observado casos aislados de pacientes con síntomas que sugieren el Síndrome Neuroléptico Maligno Síntoma Complejo (ver sección 4.4) tras la reducción de la dosis o supresión de Tasmar y tras la administración de Tasmar cuando se acompaña de una reducción significativa de otras medicaciones dopaminérgicas concomitantes. Además, se ha observado rabdomiólisis, secundaria a SNM o discinesia grave.

#### Descoloración de la orina

El tolcapone y sus metabolitos son de color amarillo y pueden causar una intensificación inofensiva en el color de la orina del paciente.

#### Trastornos del control de los impulsos

Juego patológico, incremento de la libido, hipersexualidad, afán compulsivo de gastar dinero o comprar, ingesta exagerada de alimentos y comer de forma compulsiva pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos tales como Tasmar en asociación con levodopa (véase la Sección 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos aislados de sobredosis, bien accidental o intencionada, con comprimidos de tolcapone. Sin embargo, las circunstancias clínicas de estos casos fueron tan variadas, que no se dispone de una conclusión general que pueda ser aplicada.

La dosis más alta de tolcapone administrada a humanos ha sido de 800 mg tres veces al día, con y sin coadministración de levodopa, en un estudio en voluntarios ancianos sanos durante una semana. Los picos de concentraciones plasmáticas de tolcapone con esta dosis fueron un promedio de 30 µg/ml (frente a los 3 y 6 µg/ml alcanzados con 100 mg tres veces al día y 200 mg tres veces al día de tolcapone respectivamente). Se observaron náuseas, vómitos y vértigo, particularmente en combinación con levodopa.

#### Tratamiento de la sobredosis

Se aconseja hospitalizar al paciente. Se adoptarán medidas de apoyo general. Considerando las propiedades fisicoquímicas del compuesto, no es probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos, otros agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BX01

#### Mecanismo de acción

Tolcapone es un inhibidor selectivo y reversible de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), activo por vía oral. Administrado concomitantemente con levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC-I), da lugar a concentraciones plasmáticas de levodopa más estables al disminuir la metabolización de levodopa a 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina (3-OMD).

Se han asociado valores plasmáticos elevados de 3-OMD con una respuesta pobre a la levodopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Tolcapone reduce notablemente la formación de 3-OMD.

#### Efectos farmacodinámicos

Los estudios realizados en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que el tolcapone administrado por vía oral inhibe de manera reversible la actividad de la COMT en los eritrocitos humanos. Esta inhibición está estrechamente relacionada con la concentración plasmática de tolcapone. Con 200 mg de tolcapone, la inhibición máxima de la actividad eritrocitaria de la COMT es, en promedio, superior al 80%. La pauta de 200 mg de Tasmartres tres veces al día conlleva a una inhibición de la actividad eritrocitaria de la COMT del 30-45%, sin que se desarrolle tolerancia.

Tras la retirada del tolcapone se ha observado una elevación transitoria de la actividad eritrocitaria de la COMT por encima del nivel previo al tratamiento. Ahora bien, un estudio en pacientes con Parkinson confirmó que, tras la suspensión del tratamiento, no variaron significativamente ni la farmacocinética de la levodopa ni la respuesta del paciente a la levodopa, con respecto a la situación anterior al tratamiento.

Cuando Tasmartres se administra con levodopa, se eleva la biodisponibilidad relativa (AUC) de la levodopa aproximadamente al doble. Ello se debe a una disminución del aclaramiento de L-dopa que da lugar a la prolongación de la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de la levodopa. En general, no se registraron cambios ni en el valor medio de la concentración plasmática máxima de levodopa ( $C_{max}$ ) ni en el tiempo que tarda en alcanzarse ( $t_{max}$ ). El efecto se instaura tras la primera administración. Los estudios en voluntarios sanos y en pacientes con Parkinson confirmaron que el máximo efecto se produce con 100-200 mg de tolcapone. Los valores plasmáticos de 3-OMD disminuyeron sensiblemente en función de la dosis de tolcapone cuando éste se administró en asociación con levodopa/AADC-I (inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos) (benserazida o carbidopa).

El efecto del tolcapone sobre la farmacocinética de la levodopa es similar con todas las formulaciones farmacéuticas de levodopa/benserazida y levodopa/carbidopa: es independiente de la dosis de levodopa, de la relación levodopa/AADC-I (benserazida o carbidopa), así como del uso de formulaciones de liberación sostenida.

### Eficacia Clínica y Seguridad

Los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo han demostrado una reducción significativa de los períodos OFF de aproximadamente un 20% a un 30% y un incremento similar en el período ON, acompañado de una reducción de la gravedad de los síntomas en pacientes con fluctuaciones tratados con Tasmar. La evaluación global de la eficacia realizada por los investigadores también reveló una mejoría notable.

Un ensayo doble ciego comparó Tasmar con entacapone en pacientes con enfermedad de Parkinson que tuvieron al menos tres horas por día de período OFF mientras estaban recibiendo tratamiento optimizado con levodopa. El desenlace clínico primario fue la proporción de pacientes con un incremento de 1 ó más horas de período ON (ver Tabla 1).

**Tab. 1 Desenlace clínico principal, y secundario del ensayo doble ciego**

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	Valor p	95 %CI
<b>Desenlace clínico primario</b> Número (proporción) con $\geq$ de 1 hora de período de respuesta ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Desenlace clínico secundario</b> Número (proporción) con mejoría moderada o relevante	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1
Número (proporción) mejorado sobre ambos desenlaces primario y secundario	13 (17 %)	24(32 %)	NA	NA

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En dosis terapéuticas, la farmacocinética del tolcapone es lineal e independiente de la administración concomitante de levodopa/AADC-I (benserazida o carbidopa).

#### Absorción

El tolcapone se absorbe rápidamente siendo su  $t_{\text{máx}}$  de aproximadamente 2 horas. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral se sitúa en torno al 65%. El tolcapone no se acumula con una pauta de administración de 100 ó 200 mg tres veces al día. Con estas dosis, la  $C_{\text{máx}}$  es del orden de 3 y 6  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Aunque los alimentos retardan y disminuyen la absorción de tolcapone, la biodisponibilidad relativa de una dosis de tolcapone administrada junto con la comida sigue siendo del 80-90%.

#### Distribución

El volumen de distribución ( $V_{\text{ss}}$ ) del tolcapone es bajo (9 l). El tolcapone, no se distribuye ampliamente en los tejidos debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (>99,9%). Los ensayos *in vitro* mostraron que el tolcapone se une principalmente a la albúmina sérica.

#### Biotransformación/Eliminación

El tolcapone se metaboliza casi por completo antes de excretarse; sólo una pequeña cantidad (0,5% de la dosis) se excreta inalterada en la orina. La vía principal de metabolización de tolcapone es la conjugación a su glucurónido inactivo. Además, el tolcapone es metilado por la COMT a 3-O-metil-tolcapone, así como metabolizado por el citocromo P450 3A4 y P450 2A6 a un alcohol primario (hidroxilación del grupo metilo), oxidado después a ácido carboxílico. En menor grado se produce la reducción a la amina correspondiente, seguida de su Nacetilación. Tras la administración oral, el 60% de estas sustancias se excretan en la orina, y el 40% por las heces.

El tolcapone es un fármaco con un coeficiente de extracción bajo (coeficiente de extracción= 0,15) y un aclaramiento sistémico moderado de unos 7 L/h. La  $t_{1/2}$  del tolcapone es de aproximadamente 2 horas.

#### Alteración hepática

Tasmar está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o enzimas hepáticas aumentadas, debido al riesgo de lesión hepática observado durante la comercialización del producto. Un estudio en pacientes con alteración hepática ha puesto de manifiesto que las hepatopatías no cirróticas moderadas no influyen en la farmacocinética del tolcapone. Sin embargo, en los pacientes con hepatopatía cirrótica moderada el aclaramiento de tolcapone no ligado disminuyó en casi un 50%. Esta reducción podría elevar al doble la concentración media de fármaco no ligado.

#### Alteración renal

No se ha investigado la farmacocinética del tolcapone en pacientes con alteración renal. Sin embargo, la relación entre la función renal y la farmacocinética del tolcapone se ha investigado utilizando los datos de farmacocinética de la población durante los ensayos clínicos. Los datos de más de 400 pacientes han confirmado que sobre un amplio rango de valores de aclaramiento de creatinina (30-130 ml/min) la farmacocinética de tolcapone no está afectada por la función renal. Esto se puede explicar por el hecho de que solamente una cantidad insignificante de tolcapone inalterado es excretado en la orina, y el principal metabolito, el glucurónido de tolcapone, es excretado tanto en la orina como en la bilis (heces).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan daño especial en humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno, toxicidad en la reproducción.

#### Carcinogénesis, mutagénesis

En el estudio de carcinogénia a 24 meses, el 3% y 5% de las ratas de los grupos de dosis media y alta, respectivamente, desarrollaron tumores renales epiteliales (adenomas o carcinomas). Sin embargo, no se observó evidencia de toxicidad renal en el grupo de dosis bajas. En el grupo de dosis alta del estudio de carcinogénia en ratas, se detectó una incidencia elevada de adenocarcinomas uterinos. No hubo hallazgos renales similares en los estudios de carcinogénia en ratón o perros.

#### Mutagénesis

En una amplia serie de estudios de mutagénesis se puso de manifiesto que el tolcapone no es genotóxico.

#### Toxicidad en la reproducción

El tolcapone, administrado solo, no demostró ser teratógeno ni tener otros efectos importantes sobre la fertilidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Hidrogenofosfato de calcio

Celulosa microcristalina

Povidona K30

Glicolato sódico de almidón

Lactosa monohidrato

Talco

Estearato de magnesio.

Recubrimiento:

Hidroxipropilmetilcelulosa  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Etilcelulosa  
Dióxido de titanio (E 171)  
Triacetina  
Laurilsulfato de sodio.

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

5 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster PVC/PE/PVDC (envases de 30 o 60 comprimidos recubiertos con película).  
Frascos de vidrio de color ámbar sin desecante (envases de 100 comprimidos recubiertos con película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/044/004-6

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27 de agosto de 1997  
Renovación de la autorización: 31 de agosto de 2004  
Fecha de la última renovación: 21 de julio 2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes .

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Resumen de las Características del producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará IPs para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107c(7), de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Caja para frasco y Etiqueta**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tasmar 100 mg comprimidos recubiertos con película  
tolcapone

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tolcapone.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
200 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral  
Los comprimidos deben tragarse enteros. No romper ni triturar el comprimido.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tasmar 100 mg (solamente en el envase externo)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Caja para blister**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tasmar 100 mg comprimidos recubiertos con película  
tolcapone

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tolcapone

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral  
Los comprimidos deben tragarse enteros. No romper ni triturar el comprimido.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park

Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tasmar 100 mg (solamente en el envase externo)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**Blíster**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tasmar 100 mg comprimidos recubiertos  
tolcapone

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Caja parafrasco y Etiqueta**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tasmar 200 mg comprimidos recubiertos con película  
tolcapone

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de tolcapone.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película  
100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral  
Los comprimidos deben tragarse enteros. No romper ni triturar el comprimido.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park

Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/044/006 100 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tasmar 200 mg (solamente en el envase externo)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Caja para blister**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tasmar 200 mg comprimidos recubiertos con película  
tolcapone

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de tolcapone

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.  
Los comprimidos deben tragarse enteros. No romper ni triturar el comprimido.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart

Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/044/004 30 comprimidos

EU/1/97/044/005 60 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tasmar 200 mg (solamente en el envase externo)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**Blíster**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tasmar 200 mg comprimidos recubiertos  
tolcapone

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Tasmar 100 mg comprimidos recubiertos con película tolcapone

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Tasmar y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tasmar
3. Cómo tomar Tasmar
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tasmar
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Tasmar y para qué se utiliza**

Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, Tasmar se toma junto con el medicamento levodopa (como levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa).

Tasmar se usa cuando los otros medicamentos alternativos no pueden estabilizar su enfermedad de Parkinson.

Para el tratamiento de su enfermedad de Parkinson usted ya toma levodopa.

Una proteína (enzima) del cuerpo humano, la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), degrada la levodopa. Tasmar inhibe este enzima y, por tanto, retarda la degradación de la levodopa. Como consecuencia de ello, cuando se toma con levodopa (como levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa), notará una mejoría en los síntomas de su enfermedad de Parkinson.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tasmar**

##### **No tome Tasmar**

- si tiene una enfermedad hepática o enzimas hepáticas elevadas
- si tiene movimientos involuntarios graves (discinesia)
- si ha tenido previamente síntomas graves de rigidez muscular, fiebre o confusión mental (Síndrome Neuroléptico Maligno Síntoma Complejo (SNM)) y/o tiene lesión del tejido muscular esquelético (rabdomiólisis no-traumática) o fiebre (hipertermia )
- si es alérgico (hipersensible) al principio activo tolcapone o a cualquiera de los demás componentes de Tasmar
- si tiene un tipo especial de tumor en la médula suprarrenal (feocromocitoma)
- si toma ciertos medicamentos para tratar la depresión y la ansiedad, denominados inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO)

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Tasmar.

No debe comenzar a tomar Tasmar hasta que su médico:

- le haya descrito los riesgos del tratamiento con Tasmar
- le haya explicado las medidas necesarias para minimizar esos riesgos

- le haya respondido a cualquier pregunta suya
- si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar Tasmar durante el embarazo. No se han estudiado los efectos de Tasmar en los niños. Mientras dure el tratamiento con Tasmar debe interrumpir la lactancia.

Informe a su médico si usted o su familia/cuidador observan que está desarrollando impulsos o deseos de comportarse de forma inusual, o si no puede vencer el impulso o la tentación de llevar a cabo determinadas actividades que pueden ser perjudiciales para usted u otras personas. Estos comportamientos se denominan trastornos del control de los impulsos y pueden incluir adicción al juego, afán excesivo de comer o gastar dinero, un impulso sexual anormalmente alto o aumento de pensamientos y sensaciones sexuales. Es posible que su médico deba revisar su tratamiento.

Sólo debe ser tratado con Tasmar si su enfermedad de Parkinson no está adecuadamente controlada mediante el uso de otros tratamientos.

Además, su médico interrumpirá el tratamiento con Tasmar si después de 3 semanas no mejora lo suficiente como para justificar los riesgos de continuar con el tratamiento.

### **Lesión hepática**

Tasmar puede causar lesión hepática en raras ocasiones, pero potencialmente mortal. Con mayor frecuencia la lesión hepática aparece después de 1 mes y antes de 6 meses. Se debe advertir que las mujeres pueden tener mayor riesgo de daño hepático. Por tanto, se deben tener en cuenta las siguientes medidas preventivas.

Antes de comenzar el tratamiento:

Para reducir el riesgo de lesión hepática, no se debe tomar Tasmar si

- tiene una enfermedad hepática.
- en caso de que las pruebas de la función hepática estén elevadas en el análisis de sangre realizado antes de comenzar el tratamiento (pruebas de alanina amino transferasa (ALAT) y aspartato amino transferasa (ASAT)).

Mientras se recibe el tratamiento:

Durante el tratamiento, se realizarán análisis de sangre en los siguientes intervalos de tiempo:

- cada 2 semanas durante los 12 primeros meses de tratamiento,
- cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses de tratamiento,
- cada 8 semanas durante el tratamiento posterior.

El tratamiento se interrumpirá si los resultados de los análisis de sangre no son normales.

El tratamiento con Tasmar puede ocasionar algunas veces molestias en el funcionamiento del hígado. Por lo tanto, informe a su médico inmediatamente si experimenta síntomas como náuseas, vómitos, dolor en el estómago (particularmente en la parte superior derecha del hígado), pérdida de apetito, debilidad, fiebre, color oscuro de la orina, ictericia (color amarillo en piel u ojos), o si se cansa con facilidad.

Si ya tomó Tasmar y desarrolló lesión hepática aguda durante el tratamiento, no se debe reiniciar el tratamiento con Tasmar.

### **SNM (Síndrome Neuroléptico Maligno):**

Durante el tratamiento con Tasmar pueden aparecer síntomas de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM).

El SNM consiste en alguno o todos de los siguientes síntomas:

- rigidez grave de músculos, tirones musculares, brazos o piernas, y músculos doloridos. Las lesiones musculares algunas veces pueden provocar orina de color oscuro.
- otros síntomas importantes son fiebre alta y confusión mental.

En raras ocasiones, al interrumpir o reducir de manera repentina Tasmar u otros medicamentos antiparkinsonianos, puede experimentar síntomas graves de rigidez muscular, fiebre o confusión mental. Si esto sucediese, comuníquese a su médico.

Se deben tener en cuenta las siguientes medidas preventivas.

Antes de comenzar el tratamiento:

Para reducir el riesgo de SNM no debe tomar Tasmar si su médico dice que tiene movimientos involuntarios graves (discinesia) o padeció anteriormente una enfermedad que pueda haber sido SNM. Informe a su médico de todos los medicamentos, con o sin receta, ya que puede aumentar el riesgo de padecer SNM si está tomando algún medicamento específico.

Mientras reciba el tratamiento:

Si desarrolla cualquier síntoma semejante a los descritos anteriormente, que le hagan sospechar de un SNM, debe informárselo inmediatamente a su médico.

No interrumpa Tasmar o cualquier otra medicación para el Parkinson sin decírselo a su médico ya que esto puede aumentar el riesgo de SNM.

**Informe también a su médico:**

- si tiene otra enfermedad además de Parkinson
- si es alérgico a otros medicamentos, alimentos y colorantes
- si tras comenzar el tratamiento con Tasmar y durante el mismo, aparecen síntomas que puedan ser causados por la levodopa como son movimientos involuntarios (discinesia) y náuseas.

Si no se siente bien, debe comunicárselo a su médico porque puede necesitar una reducción de la dosis de levodopa.

**Niños y adolescentes**

Tasmar no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia. No existe información relevante para el uso en niños y adolescentes.

**Uso de Tasmar con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta (medicamentos sin receta y hierbas).

Informe a su médico de todos los medicamentos que está usando, especialmente:

- antidepresivos
- *alfa*-metildopa (usado para tratar el aumento de la presión sanguínea)
- apomorfina (utilizado para la enfermedad de Parkinson)
- dobutamina (usado para insuficiencia cardíaca crónica)
- adrenalina e isoprenalina (ambos usados para los ataques de corazón)
- anticoagulantes tipo warfarina (que previenen los coágulos). En este caso su médico realizará de forma regular análisis de sangre para controlar cómo es de fluida.

Si usted acude al hospital o si le recetan un nuevo medicamento, diga a su médico que está tomando Tasmar.

**Toma de Tasmar con alimentos, bebidas y alcohol**

Tasmar puede tomarse con o sin comida.

Tasmar se debe tomar con 1 vaso de agua.

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

Informe a su médico si está embarazada o pretende quedarse embarazada. Su médico le explicará los riesgos y los beneficios del tratamiento con Tasmar durante el embarazo.

No se han estudiado los efectos de Tasmar en los niños. Mientras dure el tratamiento con Tasmar debe interrumpir la lactancia.

**Conducción y uso de máquinas**

Dado que la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria puede estar alterada por la

enfermedad de Parkinson, usted debe consultar a su médico sobre este asunto.

Tasmar influye en los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Al combinar Tasmar con otros medicamentos para el Parkinson puede causar excesiva modorra (somnia) y episodios repentinos de ataques de sueño (puede quedarse dormido repentinamente). Por lo tanto, debe abstenerse de conducir o manejar máquinas hasta que tales episodios periódicos y la excesiva modorra desaparezcan.

### **Tasmar contiene lactosa y sodio**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar Tasmar**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tasmar indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### Posología y frecuencia de administración

Su médico empezará siempre su tratamiento con la dosis estándar de 1 comprimido (100 mg) 3 veces al día.

Si no se observan beneficios dentro de las 3 semanas del inicio del tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Tasmar.

Para mejorar la eficacia, su médico solamente debe aumentar la dosis a 2 comprimidos (200 mg) 3 veces al día si la mejoría en el control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson compensa el incremento de efectos adversos. A la dosis más alta los efectos adversos pueden ser muchas veces graves y afectar al hígado. Si no mejora con la dosis más alta después de un total de 3 semanas, su médico suspenderá su tratamiento con Tasmar.

Al inicio y durante el tratamiento con Tasmar, puede ser necesario un cambio en su dosis de levodopa. Su médico le dará instrucciones.

#### **Cómo tomar la medicación:**

Trague Tasmar con un vaso de agua.

No rompa ni triture los comprimidos.

El primer comprimido de Tasmar se toma por la mañana junto con el otro medicamento para el Parkinson, “levodopa”.

Las siguientes dosis de Tasmar se deben tomar 6 y 12 horas más tarde.

<b>Momento del día</b>	<b>Dosis</b>	<b>Nota</b>
Mañana	1 comprimido recubierto con película de Tasmar	Junto con la primera dosis del día de “levodopa”
Mediodía	1 comprimido recubierto con película de Tasmar	
Noche	1 comprimido recubierto con película de Tasmar	

#### **Si toma más Tasmar del que debe**

Contacte con su médico, farmacéutico u hospital inmediatamente ya que puede necesitar atención médica urgente. Si otra persona toma su medicamento accidentalmente, contacte con su médico u hospital inmediatamente ya que puede necesitar atención médica urgente.

Los síntomas de sobredosis pueden ser náuseas, vómitos, mareo y dificultad para respirar.

#### **Si olvidó tomar Tasmar**

Tómelo, tan pronto como lo recuerde, y continúe después a las horas habituales. Sin embargo, si la siguiente dosis está próxima, no tome la dosis olvidada y tome directamente la siguiente dosis. No

tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar varias dosis, informe a su médico y siga sus consejos.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Tasmar**

No disminuya la dosis ni deje de tomar el medicamento, salvo que se lo indique su médico. Siga siempre las instrucciones de su médico sobre la duración del tratamiento con Tasmar.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Tasmar puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se define de la forma siguiente:

Muy frecuentes:	puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes:	pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes:	pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Raros:	pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
Muy raros:	pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
Desconocidos:	la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

#### **Informe a su médico o farmacéutico tan pronto como sea posible:**

- Si **no se siente bien** mientras toma Tasmar.
- Si experimenta síntomas como **náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito, debilidad, fiebre, orina de color oscuro o ictericia** ya que de forma poco frecuente se han observado trastornos en el funcionamiento del hígado, algunas veces hepatitis grave.
- Si observa **orina de color oscuro** ya que podría ser un signo de lesión muscular o hepática. Cualquier otra decoloración de la orina amarilla es habitualmente inofensiva.
- Si desarrolla **diarrea persistente o grave**.

Tras comenzar el tratamiento con Tasmar y durante el mismo, pueden aparecer síntomas causados por la levodopa como son movimientos involuntarios y náuseas. Por tanto, si no se siente bien, debe comunicárselo a su médico porque puede necesitar un cambio en la dosis de levodopa.

#### **Otros posibles efectos adversos:**

##### **Muy frecuentes:**

- movimientos involuntarios (discinesia),
- náuseas, disminución del apetito, diarrea,
- dolor de cabeza, mareo
- dificultad para dormir, somnolencia,
- sensación de mareo mientras está de pie (problemas ortostáticos),
- confusión mental y alucinaciones.
- Trastornos del movimiento con espasmos musculares involuntarios o mala posición (disonía)
- sueño excesivo.

##### **Frecuentes:**

- dolor en el pecho,
- estreñimiento, dispepsia, dolor de estómago, vómitos, sequedad de boca
- desmayo
- aumento de la sudoración
- gripe y síntomas de gripe.
- movimientos voluntarios e involuntarios reducidos (hipocinesia),
- infección del tracto respiratorio superior,
- aumento de las enzimas hepáticas específicas

- decoloración de la orina.

**Poco frecuentes:**

- lesión en el hígado, en raros casos con desenlace mortal.

**Raros:**

- síntomas graves de rigidez muscular, fiebre o confusión mental (Síndrome Neuroléptico Maligno) cuando los tratamientos antiparkinsonianos se reducen o interrumpen bruscamente.
- Trastornos en el control de impulsos (incapacidad para resistir el impulso de realizar una acción que puede ser perjudicial). Esto puede incluir:
  - Impulso intenso de jugar de forma excesiva, a pesar de las graves consecuencias personales o familiares;
  - Interés y comportamiento sexuales alterados o aumentados, que afectan de forma significativa a usted u otras personas, por ejemplo, incremento del impulso sexual;
  - Compras o gastos compulsivos incontrolables;
  - Comilonas (ingerir grandes cantidades de alimentos en un breve espacio de tiempo) o comer de forma compulsiva (ingerir una cantidad de alimentos superior a la habitual y mayor que lo necesario para saciar el apetito).

**Informe a su médico si experimenta cualquiera de estas conductas; le ayudará a desarrollar formas para manejar o reducir los síntomas.**

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Tasmar**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Tasmar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice Tasmar si observa que los comprimidos están dañados.

**6. Contenido del envase e información adicional****Composición de Tasmar**

- El principio activo es tolcapone (100 mg en cada comprimido recubierto con película)
- Los demás componentes son:  
Núcleo del comprimido: hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina, povidona K30, glicolato sódico de almidón, lactosa monohidrato (ver Sección 2 “Tasmar contiene lactosa”), talco, estearato de magnesio.  
Recubrimiento: hidroxipropilmetilcelulosa, talco, óxido de hierro amarillo, etilcelulosa, dióxido de titanio (E171), triacetina, laurilsulfato de sodio.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Tasmar es un comprimido recubierto con película, amarillo pálido a claro, con forma oval. Por un lado lleva las inscripciones “TASMAR” y “100”. Tasmar se suministra como comprimidos recubiertos con película con 100 mg de tolcapone. Está disponible en blisters de un tamaño de envase de 30 o 60

comprimidos y en frascos de cristal de un tamaño de envase de 30, 60, 100 o 200 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

**Titular de la autorización de comercialización:**

Viatri Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublín 15  
DUBLIN  
Irlanda

**Responsable de la fabricación:**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 26586100

**България**

Майлан ЕООД  
бул. Ситняково 48, ет. 7  
Офис сграда „Сердика Офиси“  
1505 София  
Тел: +359 2 44 55400

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

Viatri ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Nederland**

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

**Deutschland**

Viatri Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Norge**

Viatri AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Liivalaia 13/15  
10118 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Guglgasse 15  
A-1110 Wien  
Tel: + 43 1 86 390

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Τηλ: +30 210 6 77 5690

**España**

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

**France**

Viatrix Médical  
1 Bis place de la Défense  
Tour Trinity  
92400 Courbevoie  
Tél: +33 1 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 18711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Meda Pharma S.p.A.  
Via Felice Casati, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 0261246921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Meda Pharma SIA  
101 Mūkusalas str.  
Rīga LV-1004  
Tāl: +371 67616137

**Lietuva**

Meda Pharma SIA  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

**Polska**

Mylan Healthcare Sp.z o.o.  
ul. Postępu 21 B

02-676 Warszawa

Tel: +48 22 5466400

**Portugal**

BGP Products, Unipessoal, 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**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Tel: +46 8 630 1900

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

### Tasmar 200 mg comprimidos recubiertos con película tolcapone

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tenga los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Tasmar y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tasmar.
3. Cómo tomar Tasmar.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Tasmar.
6. Contenido del envase e información adicional.

#### **1. Qué es Tasmar y para qué se utiliza**

Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, Tasmar se toma junto con el medicamento levodopa (como levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa).

Tasmar se usa cuando los otros medicamentos alternativos no pueden estabilizar su enfermedad de Parkinson.

Para el tratamiento de su enfermedad de Parkinson usted ya toma levodopa.

Una proteína (enzima) del cuerpo humano, la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), degrada la levodopa. Tasmar inhibe esta enzima y, por tanto, retarda la degradación de la levodopa. Como consecuencia de ello, cuando se toma con levodopa (como levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa), notará una mejoría en los síntomas de su enfermedad de Parkinson.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tasmar**

##### **No tome Tasmar**

- si tiene una enfermedad hepática o enzimas hepáticas elevadas
- si tiene movimientos involuntarios graves (discinesia)
- si ha tenido previamente síntomas graves de rigidez muscular, fiebre o confusión mental (Síndrome Neuroléptico Maligno Síntoma Complejo (SNM)) y/o tiene lesión del tejido muscular esquelético (rabdomiólisis no-traumática ) o fiebre (hipertermia )
- si es alérgico (hipersensible) al principio activo tolcapone o a cualquiera de los demás componentes de Tasmar
- si tiene un tipo especial de tumor en la médula suprarrenal (feocromocitoma)
- si toma ciertos medicamentos para tratar la depresión y la ansiedad, denominados inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO)
- .

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Tasmar.

No debe comenzar a tomar Tasmar hasta que su médico:

- le haya descrito los riesgos del tratamiento con Tasmar
- le haya explicado medidas necesarias para minimizar esos riesgos

- le haya respondido a cualquier pregunta suya
- si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar Tasmar durante el embarazo. No se han estudiado los efectos de Tasmar en los niños. Mientras dure el tratamiento con Tasmar debe interrumpir la lactancia.

Informe a su médico si usted o su familia/cuidador observan que está desarrollando impulsos o deseos de comportarse de forma inusual, o si no puede vencer el impulso o la tentación de llevar a cabo determinadas actividades que pueden ser perjudiciales para usted u otras personas. Estos comportamientos se denominan trastornos del control de los impulsos y pueden incluir adicción al juego, afán excesivo de comer o gastar dinero, un impulso sexual anormalmente alto o aumento de pensamientos y sensaciones sexuales. Es posible que su médico deba revisar su tratamiento.

Sólo debe ser tratado con Tasmar si su enfermedad de Parkinson no está adecuadamente controlada mediante el uso de otros tratamientos.

Además, su médico interrumpirá el tratamiento con Tasmar si después de 3 semanas no mejora lo suficiente como para justificar los riesgos de continuar con el tratamiento.

### **Lesión hepática**

Tasmar puede causar lesión hepática en raras ocasiones, pero potencialmente mortal. Con mayor frecuencia la lesión hepática aparece después de 1 mes y antes de 6 meses. Se debe advertir que las mujeres pueden tener mayor riesgo de daño hepático. Por tanto, se deben tener en cuenta las siguientes medidas preventivas.

Antes de comenzar el tratamiento:

Para reducir el riesgo de lesión hepática, no se debe tomar Tasmar si:

- tiene una enfermedad hepática
- en caso de que las pruebas de la función hepática estén elevadas en el análisis de sangre realizado antes de comenzar el tratamiento (pruebas de alanina amino transferasa (ALAT) y aspartato amino transferasa (ASAT)).

Mientras se recibe el tratamiento:

Durante el tratamiento, se realizarán análisis de sangre en los siguientes intervalos de tiempo:

- cada 2 semanas durante los 12 primeros meses de tratamiento,
- cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses de tratamiento,
- cada 8 semanas durante el tratamiento posterior.

El tratamiento se interrumpirá si los resultados de los análisis de sangre no son normales.

El tratamiento con Tasmar puede ocasionar algunas veces molestias en el funcionamiento del hígado. Por lo tanto, informe a su médico inmediatamente si experimenta síntomas como náuseas, vómitos, dolor en el estómago (particularmente en la parte superior derecha del hígado), pérdida de apetito, debilidad, fiebre, color oscuro de la orina, ictericia (color amarillo en piel u ojos), o si se cansa con facilidad.

Si ya tomó Tasmar y desarrolló lesión hepática aguda durante el tratamiento, no se debe reiniciar el tratamiento con Tasmar.

### **SNM (Síndrome Neuroléptico Maligno):**

Durante el tratamiento con Tasmar pueden aparecer síntomas de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM).

El SNM consiste en alguno o todos de los siguientes síntomas:

- rigidez grave de músculos, tirones musculares, brazos o piernas, y músculos doloridos. Las lesiones musculares algunas veces pueden provocar orina de color oscuro.
- otros síntomas importantes son fiebre alta y confusión mental.

En raras ocasiones, al interrumpir o reducir de manera repentina Tasmar u otros medicamentos antiparkinsonianos, puede experimentar síntomas graves de rigidez muscular, fiebre o confusión mental. Si esto sucediese, comuníquese a su médico.

Se deben tener en cuenta las siguientes medidas preventivas.

Antes de comenzar el tratamiento:

Para reducir el riesgo de SNM no debe tomar Tasmar si su médico dice que tiene movimientos involuntarios graves (discinesia) o padeció anteriormente una enfermedad que pueda haber sido SNM. Informe a su médico de todos los medicamentos, con o sin receta, ya que puede aumentar el riesgo de padecer SNM si está tomando algún medicamento específico.

Mientras reciba el tratamiento:

Si desarrolla cualquier síntoma semejante a los descritos anteriormente, que le hagan sospechar de un SNM, debe informárselo inmediatamente a su médico.

No interrumpa Tasmar o cualquier otra medicación para el Parkinson sin decírselo a su médico ya que esto puede aumentar el riesgo de SNM.

**Informe también a su médico:**

- si tiene otra enfermedad además de Parkinson
- si es alérgico a otros medicamentos, alimentos y colorantes
- si tras comenzar el tratamiento con Tasmar y durante el mismo, aparecen síntomas que puedan ser causados por la levodopa como son movimientos involuntarios ( discinesia) y náuseas.

Si no se siente bien, debe comunicárselo a su médico porque puede necesitar una reducción de la dosis de levodopa.

**Niños y adolescentes**

Tasmar no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia. No existe información relevante para el uso en niños y adolescentes.

**Uso de Tasmar con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta (medicamentos sin receta e hierbas).

Informe a su médico de todos los medicamentos que está usando, especialmente:

- antidepresivos
- *alfa*-metildopa (usado para tratar el aumento de la presión sanguínea)
- apomorfina (utilizado para la enfermedad de Parkinson)
- dobutamina (usado para insuficiencia cardiaca crónica)
- adrenalina e isoprenalina (ambos usados para los ataques de corazón)
- anticoagulantes tipo warfarina (que previenen los coágulos). En este caso su médico realizará de forma regular análisis de sangre para controlar cómo es de fluida.

Si usted acude al hospital o si le recetan un nuevo medicamento, diga a su médico que está tomando Tasmar.

**Toma de Tasmar con los alimentos, bebidas y alcohol**

Tasmar puede tomarse con o sin comida.

Tasmar se debe tomar con 1 vaso de agua.

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

Informe a su médico si está embarazada o pretende quedarse embarazada. Su médico le explicará los riesgos y los beneficios del tratamiento con Tasmar durante el embarazo.

No se han estudiado los efectos de Tasmar en los niños. Mientras dure el tratamiento con Tasmar debe interrumpir la lactancia.

**Conducción y uso de máquinas**

Dado que la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria puede estar alterada por la

enfermedad de Parkinson, usted debe consultar a su médico sobre este asunto.

Tasmar influye en los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Al combinar Tasmar con otros medicamentos para el Parkinson puede causar excesiva modorra (somnia) y episodios repentinos de ataques de sueño (puede quedarse dormido repentinamente). Por lo tanto, debe abstenerse de conducir o manejar máquinas hasta que tales episodios periódicos y la excesiva modorra desaparezcan.

### **Tasmar contiene lactosa y sodio**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar Tasmar**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tasmar indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### Posología y frecuencia de administración

Su médico empezará siempre su tratamiento con la dosis estándar de 1 comprimido (de 100 mg) 3 veces al día.

Si no se observan beneficios dentro de las 3 semanas del inicio del tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Tasmar.

Para mejorar la eficacia, su médico solamente debe aumentar la dosis a una dosis superior (200 mg tres veces al día) si la mejoría en el control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson compensa el incremento de efectos adversos. A la dosis más alta los efectos adversos pueden ser muchas veces graves y afectar al hígado. Si no mejora a la dosis más alta después de un total de 3 semanas, su médico suspenderá su tratamiento con Tasmar.

Al inicio y durante el tratamiento con Tasmar, puede ser necesario un cambio en su dosis de levodopa. Su médico le dará instrucciones.

#### **Cómo tomar la medicación**

Trague Tasmar con un vaso de agua.

No rompa ni triture los comprimidos.

El primer comprimido de Tasmar se toma por la mañana junto con el otro medicamento para el Parkinson, “levodopa”.

Las siguientes dosis de Tasmar se deben tomar 6 y 12 horas más tarde.

<b>Momento del día</b>	<b>Dosis</b>	<b>Nota</b>
Mañana	1 comprimido recubierto con película de Tasmar	Junto con la primera dosis del día de “levodopa”
Mediodía	1 comprimido recubierto con película de Tasmar	
Noche	1 comprimido recubierto con película de Tasmar	

#### **Si toma más Tasmar del que debe**

Contacte con su médico, farmacéutico u hospital inmediatamente ya que puede necesitar atención médica urgente. Si otra persona toma su medicamento accidentalmente, contacte con su médico u hospital inmediatamente ya que puede necesitar atención médica urgente.

Los síntomas de sobredosis pueden ser náuseas, vómitos, mareo y dificultad para respirar.

#### **Si olvidó tomar Tasmar**

Tómelo, tan pronto cómo lo recuerde, y continúe después a las horas habituales. Sin embargo, si la siguiente dosis está próxima, no tome la dosis olvidada y tome directamente la siguiente dosis. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si ha olvidado tomar varias dosis, informe a su médico y siga sus consejos.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Tasmar**

No disminuya la dosis ni deje de tomar el medicamento, salvo que se lo indique su médico. Siga siempre las instrucciones de su médico sobre la duración del tratamiento con Tasmar.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Tasmar puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se define de la forma siguiente:

Muy frecuentes:	puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes:	pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes:	pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Raros:	pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
Muy raros:	pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
Desconocidos:	la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

#### **Informe a su médico o farmacéutico tan pronto como sea posible:**

- Si **no se siente bien** mientras toma Tasmar.
- Si experimenta síntomas como **náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito, debilidad, fiebre, orina de color oscuro o ictericia** ya que de forma poco frecuente se han observado trastornos en el funcionamiento del hígado, algunas veces hepatitis grave.
- Si observa **orina de color oscuro** ya que podría ser un signo de lesión muscular o hepática. Cualquier otra decoloración de la orina amarilla es habitualmente inofensiva.
- Si desarrolla **diarrea persistente o grave**.

Tras comenzar el tratamiento con Tasmar y durante el mismo, pueden aparecer síntomas causados por la levodopa como son movimientos involuntarios y náuseas. Por tanto, si no se siente bien, debe comunicárselo a su médico porque puede necesitar un cambio en la dosis de levodopa.

#### **Otros posibles efectos adversos:**

##### **Muy frecuentes:**

- movimientos involuntarios (discinesia),
- náuseas, disminución del apetito, diarrea,
- dolor de cabeza, mareo
- dificultad para dormir, somnolencia,
- sensación de mareo mientras está de pie (problemas ortostáticos),
- confusión mental y alucinaciones,
- trastornos del movimiento con espasmos musculares involuntarios o mala posición (disonía),
- sueño excesivo.

##### **Frecuentes:**

- dolor en el pecho,
- estreñimiento, dispepsia, dolor de estómago, vómitos, sequedad de boca,
- desmayo
- aumento de la sudoración,
- gripe y síntomas de gripe.
- movimientos voluntarios e involuntarios reducidos (hipocinesia),

- infección del tracto respiratorio superior,
- aumento de las enzimas hepáticas específicas,
- decoloración de la orina.

**Poco frecuentes:**

- lesión en el hígado, en raros casos con desenlace mortal.

**Raros:**

- síntomas graves de rigidez muscular, fiebre o confusión mental (Síndrome Neuroléptico Maligno) cuando los tratamientos antiparkinsonianos se reducen o interrumpen bruscamente.
- Trastornos en el control de impulsos (incapacidad para resistir el impulso de realizar una acción que puede ser perjudicial). Esto puede incluir:
  - Impulso intenso de jugar de forma excesiva, a pesar de las graves consecuencias personales o familiares;
  - Interés y comportamiento sexuales alterados o aumentados, que afectan de forma significativa a usted u otras personas, por ejemplo, incremento del impulso sexual;
  - Compras o gastos compulsivos incontrolables;
  - Comilonas (ingerir grandes cantidades de alimentos en un breve espacio de tiempo) o comer de forma compulsiva (ingerir una cantidad de alimentos superior a la habitual y mayor que lo necesario para saciar el apetito).

**Informe a su médico si experimenta cualquiera de estas conductas; le ayudará a desarrollar formas para manejar o reducir los síntomas.**

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Tasmar**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Tasmar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice Tasmar si observa que los comprimidos están dañados.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de Tasmar**

- El principio activo es tolcapone (200 mg en cada comprimido recubierto con película)
- Los demás componentes son:  
 Núcleo del comprimido: hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina, povidona K30, glicolato sódico de almidón, lactosa monohidrato (ver Sección 2 “Tasmar contiene lactosa”), talco, estearato de magnesio.  
 Recubrimiento: hidroxipropilmetilcelulosa, talco, óxido de hierro amarillo, etilcelulosa, dióxido de titanio (E171), triacetina, laurilsulfato de sodio.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Tasmar es un comprimido recubierto con película, amarillo anaranjado a amarillo marrón, con forma oval. Por un lado lleva las inscripciones "TASMAR" y "200". Tasmar se suministra como comprimidos recubiertos con película con 200 mg de tolcapone. Está disponible en blisters de un tamaño de envase de 30 o 60 comprimidos y en frascos de cristal de un tamaño de envase de 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

**Titular de la autorización de comercialización**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**Responsable de la fabricación:**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: +32 (0) 26586100

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0) 26586100

**България**

Майлан ЕООД  
бул. Ситняково 48, ет. 7  
Офис сграда „Сердика Офиси“  
1505 София  
Тел: +359 2 44 55400

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Nederland**

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

**Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 8000700800

**Norge**

Viartis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Liivalaia 13/15  
10118 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Guglgasse 15  
A-1110 Wien  
Tel: + 43 1 86 390

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Τηλ: +30 210 6 77 5690

**España**

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

**France**

Viartis Médical  
1 Bis place de la Défense  
Tour Trinity  
92400 Courbevoie  
Tél: +33 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 18711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Meda Pharma S.p.A.  
Via Felice Casati, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 0261246921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Meda Pharma SIA  
101 Mūkusalas str.  
Rīga LV-1004  
Tāl: +371 67616137

**Lietuva**

Meda Pharma SIA  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

**Polska**

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

**Portugal**

BGP Products, Unipessoal, 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**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viartis AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Tel: +46 8 630 1900

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.