

Tasmar® tolcapona

Forma farmacêutica e apresentação:
Comprimidos revestidos de 100 mg -
blister com 30.

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de
Tasmar® (tolcapona) 100 mg contém:
100 mg do componente ativo
tolcapona.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico,
celulose microcristalina, polividona,
amido glicolato de sódio, lactose, talco,
estearato de magnésio,
hidroxipropilmetilcelulose, óxido de
ferro amarelo, etilcelulose, dióxido de
titânio, triacetina e lauril sulfato de
sódio.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

Ação esperada do medicamento:

Tasmar[®] (tolcapona) é um medicamento usado em associação a preparações de levodopa, em pacientes com Doença de Parkinson e flutuações motoras, que não possam ser satisfatoriamente controlados por qualquer dos outros tratamentos disponíveis.

Tasmar[®] (tolcapona) inibe a enzima COMT, responsável pela eliminação do organismo de boa parte da levodopa administrada. Desta forma, **Tasmar**[®] (tolcapona) permite uma redução na dose diária de levodopa e uma melhora da resposta sintomática no tratamento da Doença de Parkinson.

Tasmar[®] (tolcapona) deve ser administrado sob supervisão de um médico, para ajuste da dose de levodopa administrada concomitantemente e reavaliação periódica, com exames de laboratório, da segurança e conveniência de seu uso.

Cuidados de armazenamento:

Manter à temperatura ambiente (15 a 30°C).

Prazo de validade:

O prazo de validade está indicado na embalagem do produto.

“NÃO USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO, PODE SER PREJUDICIAL PARA SUA SAÚDE.”

Gravidez e lactação:

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento com **Tasmar**[®] (tolcapona). Informe seu médico se estiver amamentando. Você não deverá amamentar durante o

tratamento com **Tasmar**[®] (tolcapona), uma vez que, em estudos com animais, evidenciou-se a excreção de tolcapona no leite.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Cuidados de administração:

Tasmar[®] (tolcapona) é administrado por via oral, 3 vezes ao dia. A primeira dose do dia de **Tasmar**[®] (tolcapona) deve ser tomada junto com a de levodopa. As ingestões subsequentes deverão ocorrer 6 e 12 horas após.

Tasmar[®] (tolcapona) pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Tasmar[®] (tolcapona) pode ser combinado com todas as formulações de levodopa/benserazida e levodopa/carbidopa.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, a dose e a duração do tratamento.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

Interrupção do tratamento:

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico. Os benefícios da administração de **Tasmar**[®] (tolcapona) só são alcançados com a continuidade do tratamento.

Reações adversas:

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Os eventos adversos mais comumente observados com **Tasmar**[®] (tolcapona) são discinesia (movimentos involuntários ou descontrolados), enjoô, distúrbios do sono, anorexia (falta de apetite) e diarréia.

Alteração da coloração da urina: tolcapona e os produtos de seu metabolismo são amarelos e podem provocar uma intensificação inofensiva na cor da urina do paciente.

Casos raros de lesão grave de células do fígado, inclusive com hepatite aguda fulminante, têm sido relatados. Por este motivo, é necessário um controle rigoroso da função hepática, com realização regular de exames de sangue.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias:

Uma vez que **Tasmar**[®] (tolcapona) é utilizado em combinação com levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa, a informação de prescrição para estes preparados aplica-se também a seu uso

concomitante com **Tasmar®** (tolcapona).

Tasmar® (tolcapona) não deve ser administrado em associação com inibidores não seletivos da MAO (por exemplo, fenelzina e tranilcipromina). Não estão contra-indicados os inibidores MAO-B seletivos (por exemplo, a selegilina), assim como os inibidores MAO-A seletivos (como a moclobemida). Entretanto, a combinação de inibidores MAO-A e MAO-B não deve ser administrada com **Tasmar®** (tolcapona) e preparações de levodopa. **Tasmar®** (tolcapona) pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Contra-indicações:

Você não deverá tomar **Tasmar®** (tolcapona) se for alérgico ao tolcapona ou a qualquer substância contida no comprimido.

Em razão do risco de lesão do fígado, **Tasmar**[®] (tolcapona) não deverá ser usado por pessoas com doença hepática ou aumento de enzimas hepáticas.

Tasmar[®] (tolcapona) também é contra-indicado em pessoas com discinesia (distúrbio com movimentos involuntários ou descontrolados) grave ou que já tenham tido Síndrome Neuroléptica Maligna.

Precauções:

Em razão do risco de alterações no fígado, é necessário o controle rigoroso de enzimas hepáticas (TGO e TGP), com exames de sangue regulares: no primeiro semestre de tratamento, a cada 2 a 4 semanas. Após os 6 meses, o intervalo do monitoramento periódico deve ser julgado e recomendado pelo médico. Embora, quanto maior a frequência do monitoramento, maiores são as chances de detecção precoce. A

programação exata para monitoração é uma questão de julgamento clínico.

Embora seja recomendado um programa de monitoramento periódico para evidenciar lesão hepatocelular, não é claro que o monitoramento periódico das enzimas hepáticas prevenirá a ocorrência de hepatite fulminante.

Pode ocorrer aumento de reações adversas associadas à levodopa, como discinesia (movimentos involuntários ou descontrolados) e enjôo.

Pacientes com insuficiência renal grave devem ser tratados com cautela.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Riscos de automedicação:

“NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.”

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características químicas e farmacológicas

Mecanismo de ação:

Tasmar[®] (tolcapona) é um inibidor seletivo e reversível da catecol-O-metil-transferase (COMT), ativo por via oral. Quando administrado concomitantemente com levodopa e um inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos, proporciona níveis plasmáticos mais estáveis de levodopa, por redução da biotransformação de levodopa em 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina (3-OMD). Acredita-se que a estabilização dos níveis plasmáticos de levodopa resulte em estimulação dopaminérgica cerebral mais constante, produzindo melhora sintomática e possibilitando redução da dose diária de levodopa. Quando **Tasmar**[®] (tolcapona) é administrado associado à levodopa, ele

aumenta a biodisponibilidade relativa da levodopa em aproximadamente duas vezes, por redução do *clearance* plasmático total e conseqüente prolongamento da meia-vida de eliminação da levodopa. Em geral, o pico máximo de concentração plasmática de levodopa ($C_{máx}$), assim como o tempo para sua ocorrência ($t_{máx}$), não são afetados. O início do efeito ocorre após a primeira administração e o efeito máximo é alcançado com doses de 100 a 200 mg de tolcapona. Os níveis plasmáticos de 3-OMD são reduzidos acentuadamente, de forma dose-dependente, por tolcapona, quando este é administrado com levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa. O efeito de tolcapona na farmacocinética da levodopa é semelhante com todas as formulações farmacêuticas de

levodopa/benserazida e
levodopa/carbidopa.

Como **Tasmar**[®] (tolcapona) deve ser usado em combinação com levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa, a informação para prescrição das preparações de levodopa aplica-se também a seu uso concomitante com **Tasmar**[®] (tolcapona).

Eficácia:

Nas doses terapêuticas recomendadas (100 a 200 mg, 3 vezes ao dia), **Tasmar**[®] (tolcapona) reduziu o período *OFF* em média aproximadamente 20 a 30 %, em pacientes flutuadores tratados com preparados de levodopa.

Tasmar[®] (tolcapona) permite uma redução significativa no uso de levodopa em pacientes parkinsonianos flutuadores e reduz a necessidade de

aumento de levodopa em pacientes não-flutuadores.

Em estudos com duração de até 1 ano, tem-se demonstrado que o efeito de **Tasmar**[®] (tolcapona) se mantém, tanto em flutuadores como em não-flutuadores.

Farmacocinética:

Na faixa terapêutica, a farmacocinética de tolcapona é linear e independente da co-administração de levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa.

Absorção:

O tolcapona é rapidamente absorvido, com um $t_{máx}$ de aproximadamente 2 horas. A biodisponibilidade absoluta de uma dose oral é de aproximadamente 65%. O tolcapona não se acumula com administrações repetidas, 3 vezes ao dia, de 100 ou 200 mg. Nestas doses, a $C_{máx}$ é de, aproximadamente, 3

$\mu\text{g/mL}$ e $6 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. A presença de alimentos retarda a absorção de tolcapona, embora a biodisponibilidade relativa de uma dose ingerida com uma refeição seja de 80 a 90%.

Distribuição:

O volume de distribuição do tolcapona é pequeno ($V_{ss}=9$), em razão de seu elevado teor de ligação a proteínas plasmáticas (>99,9%). Experiências *in vitro* demonstram que o tolcapona se liga principalmente à albumina plasmática.

Biotransformação:

O tolcapona é quase completamente biotransformado antes da excreção, com apenas pequena quantidade (0,5% da dose) detectada inalterada na urina. A principal via de biotransformação do tolcapona é a conjugação a um glicuronídeo inativo. Além disso, em menor grau, o

composto é metilado pela COMT a 3-O-metil-tolcapona e biotransformado, pelo citocromo P₄₅₀ 3A4 e P₄₅₀ 2A6, a um álcool primário, que é subsequentemente oxidado a ácido carboxílico. Após administração oral, 60% dos metabólitos são excretadas na urina e 40% nas fezes.

Eliminação:

O tolcapona é um fármaco com baixa taxa de extração (= 0,15), apresentando uma depuração sistêmica de cerca de 7 l/h. O t_{1/2β} do tolcapona é de, aproximadamente, 2 horas.

Farmacocinética em populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática:

Em razão do risco de lesão hepática observado durante a experiência pós-comercialização, **Tasmar**[®] (tolcapona) é contra-indicado em pacientes com

doença hepática ou aumento de enzimas hepáticas. Em pacientes com cirrose hepática moderada, a depuração plasmática da fração livre de tolcapona foi reduzida em cerca de 50%. Tal alteração pode dobrar a concentração média da fração livre.

Pacientes com insuficiência renal:

Não foram realizados estudos específicos de tolcapona em pacientes com insuficiência renal. Entretanto, a relação entre função renal e a farmacocinética de tolcapona tem sido avaliada por farmacocinética populacional durante os ensaios clínicos. Dados de mais de 400 pacientes, em uma ampla faixa de variação de valores do *clearance* de creatinina (30-130 mL/min), confirmam que a farmacocinética do tolcapona não é afetada pela função renal. Isto pode ser explicado pelo fato de que apenas uma quantidade

desprezível de tolcapona inalterado é excretada na urina e seu principal metabólito, tolcapona-glicuronídeo, é excretado tanto na urina quanto na bile (fezes).

Indicações

Tasmar® (tolcapona) é indicado para uso em associação a levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa, em pacientes com Doença de Parkinson idiopática e flutuações motoras, que respondem à levodopa, mas não podem ser satisfatoriamente controlados por todos os medicamentos disponíveis nem são candidatos a outras alternativas terapêuticas. Em razão do risco potencialmente fatal de hepatite aguda fulminante, **Tasmar**® (tolcapona) não deve ser considerado primeira escolha como adjuvante à levodopa/benserazida ou

levodopa/carbidopa (vide “Reações adversas”). Considerando-se que **Tasmar®** (tolcapona) quando eficaz proporciona um benefício sintomático observável, em paciente que não demonstre benefício clínico significativo nas 3 primeiras semanas o tratamento deverá ser interrompido devido ao risco de lesão hepática.

Contra-indicações

Tasmar® (tolcapona) é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a tolcapona ou a qualquer outro componente do medicamento, com evidência de doença hepática ou aumento de enzimas hepáticas (vide “Instruções posológicas especiais”), com história de Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) e/ou rabdomiólise não

traumática ou com discinesia grave.

Tasmar® (tolcapona) não deve ser administrado em associação com inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (IMAO, ex: fenelzina ou tranilcipromina). A administração concomitante de IMAO-A e IMAO-B é equivalente à inibição não-seletiva da MAO e, portanto, não deve ser utilizada com Tasmar® (tolcapona) e preparações de levodopa. IMAOs-B seletivos, como a selegilina, não devem ser administrados em doses superiores às recomendadas (por exemplo, selegilina 10 mg/dia), quando associados a Tasmar® (tolcapona).

Precauções

Aumento de transaminases hepáticas, lesão hepatocelular

***grave, incluindo hepatite fulminante:* testes de função hepática (TGO e TGP) devem ser realizados antes do início do tratamento com Tasmar® (tolcapona) e após, a cada 2 a 4 semanas, no primeiro semestre. Após os 6 meses, o intervalo do monitoramento periódico deve ser julgado e recomendado pelo médico. Embora seja recomendado um programa de monitoramento periódico para evidenciar lesão hepatocelular, não é claro que o monitoramento periódico das enzimas hepáticas prevenirá a ocorrência de hepatite fulminante. O tratamento deve ser descontinuado se a TGP exceder duas vezes o limite superior de normalidade, e testes de função hepática devem ser realizados imediatamente, se ocorrerem**

sinais ou sintomas sugestivos de hepatotoxicidade ou hepatite (náusea persistente, fadiga, letargia, anorexia, icterícia, colúria, prurido e aumento do fígado, detectado à palpação abdominal - vide "Reações adversas").

A dose recomendada de Tasmar® (tolcapona) é de 100 mg, 3 vezes ao dia, sempre como adjuvante ao tratamento com levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa. Apenas em circunstâncias excepcionais, quando o benefício clínico adicional esperado justificar o aumento do risco de reações hepáticas, a dose poderá ser aumentada até 200 mg, 3 vezes ao dia. Se a dose for aumentada até 200 mg, 3 vezes ao dia, deve-se monitorar as enzimas hepáticas antes do aumento e, após o mesmo, reiniciar o controle

com a frequência descrita acima. Se não houver evidência de aumento do benefício clínico com a dose de 200 mg, 3 vezes ao dia, deve-se retornar à dose de 100 mg, 3 vezes ao dia.

Diarréia: Em estudos clínicos, ocorreu diarréia em 8% e 10% (maior que com placebo) dos pacientes em uso de Tasmar[®] (tolcapona) 100 mg, 3 vezes ao dia, e 200 mg, 3 vezes ao dia, respectivamente. Em geral, a diarréia associada a Tasmar[®] (tolcapona) ocorreu 2 a 4 meses após o início do tratamento. Diarréia levou a abandono do tratamento em 5% e 6% dos pacientes em uso de Tasmar[®] (tolcapona) 100 mg, 3 vezes ao dia, e 200 mg, 3 vezes ao dia, respectivamente, em comparação

a 1%, nos pacientes que receberam placebo.

Complexo de sintomas da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) incluindo rabdomiólise e hipertermia: a SNM é caracterizada por sintomas motores (rigidez, mioclonias, tremor), alterações do estado mental (agitação, confusão mental, estupor, coma), hipertermia, disfunção autonômica (labilidade de pressão arterial, taquicardia) e elevação da creatinofosfoquinase (CPK) sérica, que pode ser consequência da miólise; em alguns casos, determinados sinais e sintomas são mais evidentes. Rabdomiólise secundária a discinesia grave ou SNM tem sido observada raramente. Em pacientes com Doença de Parkinson, a SNM tende a ocorrer na descontinuação ou

interrupção de medicamentos que aumentam a atividade dopaminérgica. Portanto, se ocorrerem sintomas após a descontinuação ou interrupção de Tasmar® (tolcapona), o médico deve considerar um aumento na dose diária de levodopa. Além disso, no início do tratamento com Tasmar® (tolcapona), se houver redução ou descontinuação de outros medicamentos antiparkinsonianos ou se ocorrerem sintomas similares aos descritos acima, pode ser necessário aumento de levodopa ou de outros medicamentos dopaminérgicos e cuidados médicos apropriados devem ser instituídos. Pacientes em uso de múltiplos medicamentos com ação em diferentes vias do SNC (por exemplo, inibição ou redução da

atividade dopaminérgica, inibição da COMT, inibição da MAO e estimulação serotoninérgica) podem apresentar maior risco de desenvolver SNM.

Discinesia, náusea e outros eventos adversos associados à levodopa: os pacientes podem apresentar um aumento de reações adversas associadas à levodopa. Tais efeitos podem ser minimizados com redução da dose de levodopa. Rabdomiólise secundária a discinesia grave ou SNM têm sido observadas em casos raros (vide "Posologia").

Alteração da coloração urinária: Tasmar[®] (tolcapona) e seus metabólitos são amarelos e podem causar intensificação da coloração amarela da urina, sem significância clínica.

***Inibidores da MAO-A:* Não há informação disponível sobre o uso combinado de Tasmar® (tolcapona) e inibidores da MAO-A; portanto, esta combinação deve ser usada com cautela.**

Pacientes parkinsonianos com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min) devem ser tratados com cautela. Não há informação disponível sobre a tolerabilidade do tolcapona nesses pacientes. Pacientes com doença hepática e/ou elevação das enzimas hepáticas não devem ser tratados com Tasmar® (tolcapona).

Gravidez e lactação

Tasmar® (tolcapona) é sempre usado concomitantemente com preparações de levodopa, que reconhecidamente causam malformações

viscerais e esqueléticas em coelhos. Não há experiência de estudos clínicos referente ao uso de Tasmar[®] (tolcapona) em mulheres grávidas.

Tasmar[®] (tolcapona) somente deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Em estudos em animais, Tasmar[®] (tolcapona) foi excretado no leite materno. A segurança de Tasmar[®] (tolcapona) em lactentes é desconhecida; portanto, Tasmar[®] (tolcapona) deve ser evitado durante a lactação, a menos que o benefício para a mãe compense o risco potencial para o lactente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas

sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas

Ligação a proteínas: Embora a tolcapona tenha elevado teor de ligação a proteínas, em estudos *in vitro*, não deslocou outras drogas de seus sítios de ligação, em concentrações terapêuticas.

Fármacos metabolizados pela catecol-O-metil-transferase

(COMT): Tasmar® (tolcapona) pode influenciar a farmacocinética de fármacos metabolizados pela COMT. Entretanto, não se observaram efeitos na farmacocinética do substrato da COMT, a carbidopa. Foi observada interação com a benserazida, que pode aumentar seus níveis plasmáticos e os de seu metabólito

ativo. A magnitude deste efeito foi dependente da dose de benserazida. Concentrações plasmáticas de benserazida após administração concomitante de tolcapona e levodopa/benserazida-25 mg permaneceram na faixa de variação observada com levodopa/benserazida isoladamente. Por outro lado, após administração concomitante de tolcapona e levodopa/benserazida-50 mg, as concentrações plasmáticas de benserazida foram superiores às observadas com administração isolada de levodopa/benserazida. O efeito da tolcapona na farmacocinética de outros fármacos metabolizados pela COMT, como a alfa-metildopa, dobutamina, apomorfina, epinefrina, isoproterenol e

isoprenalina não foi avaliado. Devem-se monitorar possíveis eventos adversos atribuíveis à elevação dos níveis plasmáticos desses fármacos, quando administrados concomitantemente com Tasmar® (tolcapona).

Efeitos da tolcapona na biotransformação de outros fármacos: Em razão de sua afinidade pelo citocromo P₄₅₀ 2C9 *in vitro*, o tolcapona pode interferir com fármacos cuja eliminação seja dependente desta via metabólica, como a tolbutamida e a varfarina. Em um estudo de interação, o tolcapona não alterou a farmacocinética da tolbutamida. Portanto, interações clinicamente relevantes envolvendo o citocromo P₄₅₀ 2C9 parecem improváveis.

Como a informação clínica relativa à associação de varfarina com tolcapona é limitada, devem-se monitorar os parâmetros de coagulação quando estes fármacos forem associados.

Interações medicamentosas relacionadas a competição por glicuronidação são improváveis, uma vez que o fígado apresenta alta capacidade de glicuronidação. O tolcapona não alterou a farmacocinética da desipramina, embora os dois fármacos compartilhem a glicuronidação como sua principal via metabólica.

***Fármacos que aumentam as catecolaminas:* A tolcapona não influenciou o efeito da efedrina, um simpaticomimético indireto, em parâmetros hemodinâmicos ou nos níveis plasmáticos de**

catecolaminas, quer em repouso ou durante exercício físico. Como a tolcapona não alterou a tolerabilidade da efedrina, estes fármacos podem ser associados. Quando Tasmar® (tolcapona) foi administrado com levodopa/carbidopa e desipramina, não houve alterações significantes de pressão arterial, pulso ou concentrações plasmáticas de desipramina. Em geral, a frequência de eventos adversos aumentou discretamente. Tal efeito era previsível, com base nos eventos adversos conhecidos de cada um dos três fármacos individualmente. Portanto, deve-se ter cuidado quando se administrar desipramina a pacientes com Doença de Parkinson tratados com Tasmar® (tolcapona) e preparações de levodopa.

Em estudos clínicos, pacientes que receberam Tasmar® (tolcapona)/preparações de levodopa relataram um perfil semelhante de eventos adversos, independentemente de terem ou não recebido selegilina (um inibidor da MAO-B) concomitantemente. Não há dados disponíveis relativos à associação de Tasmar® (tolcapona) e inibidores da MAO-A e, portanto, tal associação deve ser realizada com cautela.

Reações adversas

Experiência de ensaios clínicos

Os eventos adversos mais comumente observados com o uso de Tasmar® (tolcapona), com incidência superior à do placebo, foram discinesia, náusea,

distúrbios do sono, anorexia e diarreia.

O único evento adverso que ocasionou descontinuação de Tasmar[®] (tolcapona), em ensaios clínicos foi diarreia, levando à descontinuação em 5% e 6% nos pacientes, em uso, respectivamente, de 100 mg, 3 vezes ao dia e 200 mg, 3 vezes ao dia, em comparação a 1% de descontinuação nos pacientes em uso de placebo (vide “Precauções”).

Casos isolados de pacientes com sintomas sugestivos de Síndrome Neuroléptica Maligna têm sido relatados após redução abrupta ou descontinuação de Tasmar[®] (tolcapona) e outros medicamentos dopaminérgicos concomitantes.

Elevação de transaminases hepáticas: Aumentos na TGP, de mais de três vezes o limite superior de normalidade, ocorreram em 1% dos pacientes em uso de Tasmar® (tolcapona) 100 mg, 3 vezes ao dia e em 3% dos pacientes com 200 mg, 3 vezes ao dia, sendo sua ocorrência aproximadamente duas vezes mais freqüente em mulheres. Os aumentos ocorreram em geral 6 a 12 meses após o início do tratamento e não foram associados a quaisquer sinais ou sintomas clínicos. Em cerca de metade dos casos, as transaminases retornaram espontaneamente aos níveis anteriores ao tratamento, sem interrupção do mesmo. Nos demais pacientes, as transaminases se normalizaram após a descontinuação do medicamento.

**Experiência pós-comercialização
Casos raros de lesão hepatocelular grave, incluindo hepatite fulminante resultando em morte, têm sido relatados após o lançamento do produto.**

Casos adicionais isolados de pacientes com sintomas sugestivos de Síndrome Neuroleptica Maligna têm sido relatados, após redução ou descontinuação de Tasmar[®] (tolcapona), e após introdução de Tasmar[®] (tolcapona), acompanhada de redução significativa de outros medicamentos dopaminérgicos. Além disso, rabdomiólise secundária a SNM ou discinesia grave tem sido observada raramente. Sobretudo pacientes em uso de múltiplos medicamentos com efeito em diferentes vias do

SNC (por exemplo, inibição ou redução da atividade dopaminérgica, inibição da COMT, inibição da MAO e estimulação serotoninérgica) podem apresentar risco maior de desenvolver SNM.

Posologia

Dose padrão

A dose recomendada de **Tasmar®** (tolcapona), é de 100 mg três vezes ao dia, sempre como adjuvante ao tratamento com levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa. Apenas em circunstâncias excepcionais, quando o benefício clínico esperado justificar o aumento do risco de reações hepáticas, o tratamento pode ser aumentado para 200 mg três vezes ao dia.

Testes de função hepática (TGO e TGP) devem ser realizados antes do início do tratamento com **Tasmar®** (tolcapona), e após, a cada 2 a 4 semanas, no

primeiro semestre. Após os 6 meses, o intervalo do monitoramento periódico deve ser julgado e recomendado pelo médico. Embora seja recomendado um programa de monitoramento periódico para evidenciar lesão hepatocelular, não é claro que o monitoramento periódico das enzimas hepáticas prevenirá a ocorrência de hepatite fulminante.

Se a dose for aumentada até 200 mg, 3 vezes ao dia, devem-se monitorar as enzimas hepáticas antes do aumento da dose e, após o mesmo, reiniciar o controle com a frequência descrita acima.

Caso não se observe aumento do benefício clínico com 200 mg três vezes ao dia, em 3 semanas, deve-se retornar à dose de 100 mg três vezes ao dia.

Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes necessitou redução da dose

diária de levodopa, quando superior a 600 mg ou no caso de o paciente apresentar discinesia moderada ou grave. Tais fatores, aliados à sensibilidade individual do paciente à alteração na posologia de preparados de levodopa, devem ser considerados ao se decidir sobre a redução da dose diária de levodopa no início do tratamento com **Tasmar**[®] (tolcapona). Em estudos clínicos, a redução média da dose diária de levodopa foi de aproximadamente 30% nos pacientes que necessitaram ajuste de dose. Se **Tasmar**[®] (tolcapona) for aumentado para 200 mg três vezes ao dia, um ajuste posterior de levodopa pode ser necessário. Em casos raros, a redução excessiva de levodopa resultou em síndrome semelhante à SNM (vide "Precauções" e "Reações adversas"). Durante o tratamento com **Tasmar**[®] (tolcapona), a dose de levodopa deve

ser ajustada adequadamente para otimizar os benefícios clínicos do tratamento combinado.

A dose terapêutica máxima de 200 mg, 3 vezes ao dia não deve ser excedida, pois não há evidência de eficácia adicional em doses mais elevadas.

Tasmar[®] (tolcapona) é administrado por via oral, três vezes ao dia. A primeira dose do dia deve ser tomada junto com a primeira dose do preparado de levodopa, e as doses subsequentes, aproximadamente 6 e 12 h mais tarde.

Tasmar[®] (tolcapona) pode ser ingerido com ou sem alimentos. Pode ser combinado com todas as formulações de levodopa/benserazida e levodopa/carbidopa.

Assim como o efeito de inibição da COMT elevando as concentrações plasmáticas de levodopa pode ocorrer com a primeira dose, também pode ser

necessário aumentar a dose de levodopa quando se descontinua a inibição da COMT, logo nos primeiros dias após a interrupção de **Tasmar**[®] (tolcapona).

Instruções posológicas especiais

Pacientes com insuficiência hepática
Pacientes com evidência de doença hepática e/ou elevação das enzimas hepáticas acima da normalidade não devem ser tratados com **Tasmar**[®] (tolcapona).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal discreta ou moderada. A segurança de **Tasmar**[®] (tolcapona) não foi avaliada em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min.

Superdosagem

A dose mais elevada de tolcapona administrada em seres humanos foi de 800 mg, 3 vezes ao dia, com e sem levodopa. A concentração plasmática máxima média de tolcapona nesta dose foi de 30 µg/mL (comparada a 3 µg/mL, com 100 mg, 3 vezes ao dia, e 6 µg/mL, com 200 mg, 3 vezes ao dia). Náusea, vômito e tontura foram observados, principalmente em associação com levodopa.

Cuidados em superdose: Hospitalização é aconselhável. Recomendam-se medidas de suporte geral. Com base nas propriedades físico-químicas de tolcapona, é improvável que a hemodiálise seja de utilidade.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA -
SÓ PODE SER VENDIDO COM
RETENÇÃO DA RECEITA**

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

Resp. Técnica: Edilene A. Campos -
CRF-SP nº 17625

M.S. 1.0575.0007.001-5 - Cartucho
contendo 30 comprimidos revestidos

® Marca Registrada

Importado por:

**Valeant Farmacêutica do Brasil
Ltda.**

R. Mário Junqueira da Silva, 736/766 -
Campinas - SP

CNPJ 61.186.136/0001-22 - Indústria
Brasileira

Fabricado por:

ICN Polfa Rzeszów S.A.

Rzeszów - Polônia

Uma empresa do grupo
Valeant Pharmaceuticals
International - USA

SAC VALEANT: 0800 16 6116
e-mail: sac@valeant.com

VA1460