

## TASMAR® – Mise à disposition et nouvelles conditions de prescription et de suivi des patients

Cher confrère,

L'autorisation de mise sur le marché de l'antiparkinsonien Tasmar® (tolcapone) a été suspendue au sein de l'Union européenne le 17 Novembre 1998 en raison du risque rare mais potentiellement mortel d'atteinte hépatique aiguë et de syndrome malin des neuroleptiques. Les laboratoires Roche, ont travaillé en étroite collaboration avec les autorités de santé européennes, pour recueillir des informations permettant de lever la suspension d'autorisation de Tasmar®. Ces informations ont conduit à des modifications importantes du Résumé des caractéristiques du produit et de la notice patient. Les laboratoires Valeant viennent d'acquiescer les droits de ce médicament pour le commercialiser. Vous trouverez, ci-dessous, les principales modifications concernant l'utilisation de Tasmar®.

- La prescription de Tasmar® est **désormais réservée aux neurologues et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement**. Tasmar® ne doit pas être considéré comme un traitement de première intention de la maladie de Parkinson à un stade avancé et ne doit être utilisé que chez les patients qui n'ont pas répondu ou qui ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Le traitement doit être arrêté en l'absence d'une amélioration clinique nette dans les 3 semaines suivant le début du traitement. En outre, il ne doit être prescrit qu'après une information et une discussion approfondie avec le patient sur les risques associés au traitement.
- Le paragraphe **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** stipule désormais que dans des cas exceptionnels, quand le bénéfice clinique supplémentaire escompté justifie le risque accru de réactions hépatiques, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour. Le paragraphe comporte également des informations supplémentaires concernant la surveillance des enzymes hépatiques avant et pendant le traitement et donne de nouvelles instructions concernant l'adaptation posologique du traitement par lévodopa en cas d'arrêt de Tasmar®.
- Le paragraphe **CONTRE-INDICATIONS** a été actualisé et comporte les contre-indications suivantes :
  - des signes d'atteinte hépatique ou une élévation des enzymes hépatiques
  - des dyskinésies sévères
  - des antécédents de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique ou d'hyperthermie
  - une hypersensibilité au tolcapone ou à l'un des constituants du produit
  - phéochromocytome.
- En raison du risque d'atteinte hépatique, le paragraphe **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI** comprend désormais un encadré avec les mises en garde suivantes :

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

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

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

- En raison du risque de syndrome malin des neuroleptiques (SMN), l'encadré du paragraphe **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI** stipule également :

Chez les patients parkinsoniens, le syndrome malin des neuroleptiques a tendance à survenir quand on interrompt ou arrête les médicaments renforçant les effets dopaminergiques. Par conséquent, si des signes apparaissent après la diminution ou l'arrêt de Tasmar<sup>®</sup>, le médecin doit envisager d'augmenter la dose de lévodopa du patient.

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

Avant l'instauration du traitement : pour réduire le risque de syndrome malin des neuroleptiques, Tasmar<sup>®</sup> ne doit pas être prescrit chez des patients présentant des dyskinésies sévères ou ayant des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques, avec rhabdomyolyse ou hyperthermie. Les patients prenant plusieurs types de médicaments, exerçant des effets sur le système nerveux central (par exemple antidépresseurs, neuroleptiques, anticholinergiques) peuvent présenter un risque augmenté de développement d'un syndrome malin des neuroleptiques.

- Paragraphe **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** – La rubrique concernant les études cliniques a été mise à jour pour inclure les résultats d'une étude contrôlée en double insu (terminée en 2003), comparant les effets du maintien de l'entacapone et de son remplacement par la tolcapone chez des patients atteints de maladie de Parkinson à un stade avancé recevant de façon optimale de la lévodopa.

Vous trouverez ci-joint le texte intégral du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Nous vous remercions de bien vouloir respecter les nouvelles recommandations de prescription et de suivi de vos patients parkinsoniens traités par Tasmar<sup>®</sup>.

Un carnet de suivi, visant à faciliter le recueil des examens biologiques, sera remis aux prescripteurs de Tasmar<sup>®</sup>, et disponible sur demande au numéro suivant : 01.39.49.65.50.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Pour toute information médicale ou toute question relative à la pharmacovigilance de Tasmar<sup>®</sup>, vous pouvez nous contacter au numéro vert suivant : 0800 881 702.

Confraternellement,