ANSM - Mis à jour le : 17/02/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRIVASTAL 50 mg LP, comprimé enrobé à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Piribédil..... 50,00 mg

Pour un comprimé enrobé à libération prolongée.

Excipient(s) à effet notoire : saccharose, rouge cochenille A (E124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie de Parkinson :

- soit en monothérapie,
- soit en association à la dopathérapie d'emblée ou secondairement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de la maladie de Parkinson :

- en monothérapie : 150 mg à 250 mg, soit 3 à 5 comprimés par jour, à répartir en 3 à 5 prises par jour.
- en complément de la dopathérapie : 100 à 150 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour, à répartir en 2 à 3 prises par jour.

Ces doses doivent être atteintes de façon progressive : par augmentation de la dose d'un seul comprimé à la fois, avec un intervalle entre deux augmentations de dose pouvant varier de trois jours à 2 semaines selon l'état du patient et l'acceptabilité du médicament. L'intervalle entre deux augmentations de dose ne doit pas être inférieur à 3 jours.

Arrêt du traitement

Un arrêt brutal des dopaminergiques expose au risque de syndrome malin des neuroleptiques. Pour éviter ce risque, la dose de piribedil doit être diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt complet du traitement.

Troubles du contrôle des pulsions

Pour éviter le risque de troubles du contrôle des pulsions, la prescription de la dose efficace la plus faible est recommandée. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale ou hépatique

Le piribedil n'a pas été étudié dans ces groupes de patients. Il est recommandé de traiter ces patients avec précaution.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du piribedil chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du piribedil dans la population pédiatrique dans cette indication.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler avec un demi-verre d'eau, sans les croquer, en fin de repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- collapsus cardio-vasculaire,
- infarctus du myocarde à la phase aiguë,
- en association avec les neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dyskinésie :

A un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association avec la lévodopa, des dyskinésies peuvent survenir pendant l'initiation du traitement par piribedil. Dans ce cas, la dose de piribedil doit être réduite.

Hypotension orthostatique :

Les agonistes dopaminergiques sont connus pour altérer la régulation systémique de la pression artérielle conduisant à une hypotension orthostatique posturale.

Il est recommandé de surveiller la pression artérielle, en particulier au début du traitement, étant donné le risque d'hypotension orthostatique associé à un traitement dopaminergique.

Comportement anormal :

Un comportement anormal a été rapporté et peut être associé à des manifestations comprenant confusion, agitation, agressivité. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent.

Troubles du sommeil :

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par piribédil particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés sur la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou de l'utilisation des machines pendant le traitement avec piribédil. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Compte tenu de l'âge de la population traitée, le risque de chute, qu'il soit lié à une hypotension, à un accès de sommeil ou à un syndrome confusionnel doit être pris en compte.

Troubles du contrôle des pulsions

L'apparition de troubles du contrôle des pulsions doit être régulièrement surveillée chez les patients. Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles compulsifs alimentaires, qui peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques incluant TRIVASTAL. Une diminution des doses ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent.

Troubles psychotiques

Les agonistes dopaminergiques peuvent entraîner ou aggraver des troubles psychotiques tels que l'illusion, délire, hallucinations (voir rubrique 4.5). Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent.

Œdème périphérique

Des œdèmes périphériques ont été observés au cours de l'utilisation des agonistes dopaminergiques. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription du pirbedil.

Syndrome malin des neuroleptiques

Les symptômes caractéristiques du syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés suite à l'arrêt brutal du traitement dopaminergique (voir rubrique 4.2).

Excipients

En raison de la présence de saccharose, les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase

(maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

En raison de la présence de Rouge cochenille A (E124), risque de réactions allergiques (voir rubrique 4.8).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

- **Neuroleptiques antiémétiques**

Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique.

Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Associations déconseillées

- **Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)**

Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

- **Tétrabénazine**

Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.

- **Consommation d'alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du piribédil.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

- **Autres médicaments sédatifs**

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles chez la souris montrent un passage du piribédil à travers la barrière placentaire, ainsi que sa distribution dans les organes du fœtus.

En l'absence de données pertinentes, l'utilisation de cette spécialité est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n’utilisant pas de contraception.

Allaitement

En l'absence de données pertinentes, l'utilisation de cette spécialité est déconseillée pendant l’allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients traités par piribédil présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d’apparition soudaine, doivent être informés qu’ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d’autres personnes à un risque d’accident grave ou de décès (par exemple l’utilisation de machines) jusqu’à la disparition de ces effets (voir rubrique 4.4).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par piribédil et sont listés ci-dessous selon la convention suivante :

Très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100, 1/10) ; peu fréquent (?1/1000, 1/100) ; rare (?1/10000, 1/1000) ; très rare (1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Les manifestations suivantes peuvent survenir :

Troubles gastro-intestinaux

- Fréquent : troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence) qui peuvent disparaître notamment en ajustant la posologie individuelle (les symptômes gastro-intestinaux peuvent être largement réduits en augmentant la posologie progressivement de 50 mg toutes les 2 semaines).

Troubles psychiatriques

- Fréquent : des troubles psychiques tels que confusion, agitation ou hallucinations (visuelles, auditives, mixtes)ont été observés. Ils disparaissent à l’arrêt du traitement.

- Fréquence indéterminée : agressivité, troubles psychotiques (illusion, délire).

Troubles du contrôle des pulsions

Des symptômes tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles compulsifs alimentaires, peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant TRIVASTAL (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Troubles du système nerveux

- Fréquent : des sensations vertigineuses ont été notées, disparaissant à l'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : dyskinésie
- Une somnolence a été rapportée lors du traitement par piribédil. Dans de très rares cas une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

Troubles vasculaires

- Peu fréquent : hypotension, hypotension orthostatique, instabilité tensionnelle à l'origine de syncope ou malaise.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquence indéterminée : œdème périphérique
- En raison de la présence de Rouge cochenille A (E124), risque de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Compte tenu de l'effet émétisant à très forte dose du piribédil, le surdosage est peu probable avec la forme comprimé.
Les signes de surdosage sont :

- instabilité tensionnelle (hypertension ou hypotension artérielle),
- manifestations digestives (nausées, vomissements).

Ces symptômes cèdent à l'arrêt de l'administration et à la thérapeutique symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AGONISTES DOPAMINERGIQUES, code ATC : N04BC08.

Mécanisme d'action :

Piribédil : agoniste dopaminergique (stimule les récepteurs de la dopamine et les voies dopaminergiques cérébrales).

Chez l'homme, le mécanisme d'action est mis en évidence par les études de pharmacologie clinique :

- stimulation de l'électrogenèse corticale de type "dopaminergique" aussi bien à l'état de veille que pendant le sommeil,

- activité clinique sur les différentes fonctions contrôlées par la dopamine, cette activité étant mise en évidence grâce à l'utilisation d'échelles comportementales ou psychométriques.

Par ailleurs, le piribédil entraîne une augmentation du débit fémoral (l'existence de récepteurs dopaminergiques dans le lit vasculaire fémoral permet d'expliquer l'action du piribédil sur la circulation périphérique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du piribédil est rapide.

Distribution

La concentration maximale est atteinte une heure après la prise orale de piribédil. L'élimination plasmatique est biphasique : elle est constituée par une première phase caractérisée par une demi-vie de 1,7 heures et une deuxième phase plus lente caractérisée par une demi-vie de 6,9 heures.

Biotransformation

Le métabolisme du piribédil est intense, avec deux métabolites principaux (un dérivé hydroxylé et un dérivé dihydroxylé).

Élimination

L'élimination du piribédil est essentiellement urinaire : 68 % du piribédil absorbé sont excrétés par voie rénale, sous forme de métabolites et 25 % sont éliminés par la bile.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le comprimé dosé à 50 mg de piribédil à libération prolongée permet *in vivo* l'absorption et la libération progressive du principe actif.

Les études de cinétique menées chez l'homme démontrent l'étalement de la couverture thérapeutique qui dépasse la durée du nycthémère.

L'élimination urinaire est d'environ 50 % à la 24ème heure et totale à la 48ème heure.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le piribédil, administré de façon sub-chronique ou chronique, a été bien toléré chez l’animal. Aucun potentiel tératogène du piribédil n’a été démontré chez l’animal. Les tests in vitro et in vivo n’ont montré aucun potentiel génotoxique. Aucune étude de carcinogénicité n’a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone, stéarate de magnésium, talc, bicarbonate de sodium, carmellose sodique, cire d'abeille blanche, dioxyde de titane (E171), laque aluminique de rouge cochenille A (E124), polysorbate 80, saccharose, silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 30, 40, 50, 60 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l’élimination.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LES LABORATOIRES SERVIER
50 RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 318 904 4 7 ou 318.904.4 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 318 905 0 8 ou 318.905.0 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 318 906 7 6 ou 318.906.7 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 318 907 3 7 ou 318.907.3 : 40 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 318 909 6 6 ou 318.909.6 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 318 910 4 8 ou 318.910.4 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 318 911 0 9 ou 318.911.0 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.