

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIVASTAN 50 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene

Principio attivo:

Piribedil 50 mg

Eccipiente con effetti noti: saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson:

- In monoterapia;
- In combinazione con levodopa; all'inizio o nel prosieguo della malattia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

- In monoterapia: da 150 mg a 250 mg, ovvero da 3 a 5 compresse al giorno, suddivise in 3-5 assunzioni;
- In combinazione con una terapia dopaminergica: da 50 a 150 mg, ovvero da 1 a 3 compresse al giorno, suddivise in 1-3 assunzioni.

Le compresse devono essere deglutite con mezzo bicchiere di acqua, senza masticarle, alla fine dei pasti. Questi dosaggi devono essere raggiunti progressivamente: si consiglia di aumentare la dose di una compressa ogni 3 giorni.

Interruzione del trattamento

L'improvvisa sospensione di dopaminergici espone al rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna. Per evitare questo rischio la dose di piribedil deve essere diminuita gradualmente fino a completa sospensione.

Disturbo del controllo degli impulsi

Per evitare il rischio di disturbi del controllo degli impulsi si consiglia la prescrizione della dose minima efficace. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si manifestano (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica e/o renale

Piribedil non è stato studiato in questi gruppi di pazienti. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti con compromissione epatica e/o renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di piribedil nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non vi sono dati in merito all'impiego di Trivastan nella popolazione pediatrica rispetto alle indicazioni.

4.3 Controindicazioni

Questo medicinale è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- collasso cardio-circolatorio,
- infarto del miocardio in fase acuta,
- edema polmonare acuto,
- gravidanza,
- in associazione con i neurolettici (esclusa clozapina) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le compresse a rilascio prolungato di Trivastan devono essere sempre prese a stomaco pieno.

Attacchi di sonno improvviso

Piribedil è stata associata a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso, particolarmente nei pazienti con malattia di Parkinson.

Molto raramente sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con piribedil devono essere informati di queste eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Ipotensione ortostatica

E' noto che gli agonisti della dopamina alterano la regolazione sistemica della pressione sanguigna, con conseguente ipotensione ortostatica posturale.

Si raccomanda di controllare la pressione sanguigna, specialmente all'inizio del trattamento, per il rischio generale di ipotensione ortostatica associato alla terapia dopaminergica.

Considerata l'età media della popolazione in trattamento con piribedil, deve essere tenuto presente il rischio accidentale di cadute dovuto ad attacchi di sonno improvviso, ad ipotensione o a stato confusionale.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con Agonisti della dopamina, incluso Trivastan. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Comportamento anormale

E' stato riportato comportamento anormale che può essere associato a manifestazioni tra cui, confusione, agitazione, aggressività.

Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si verificano.

Disturbi psicotici

Gli agonisti dopaminergici possono indurre o aggravare disturbi psicotici come delusione, delirio e allucinazioni (vedere paragrafo 4.5).

Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si verificano.

Discinesia

Nella malattia di Parkinson avanzata, può manifestarsi discinesia durante la titolazione iniziale di piribedil, in associazione con levodopa. Se ciò accade, la dose di piribedil deve essere ridotta.

Sindrome neurolettica maligna

Sono stati riportati sintomi da sindrome neurolettica maligna a seguito di una brusca interruzione della terapia dopaminergica (vedere paragrafo 4.2).

Edema periferico

E' stato osservato edema periferico a seguito dell'impiego di agonisti della dopamina. Ciò dovrebbe essere preso in considerazione anche quando si prescrive piribedil.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Trivastan contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non somministrare con:

- Bloccanti ganglionari o con IMAO
- Neurolettici (esclusa clozapina). Esiste un antagonismo reciproco fra i medicinali antiparkinsoniani dopaminergici e i neurolettici (vedere paragrafo 4.3).
- I pazienti con sindrome extrapiramidale indotta da neurolettici devono essere trattati con un farmaco anticolinergico e non con un farmaco antiparkinsoniano dopaminergico (i recettori dopaminergici sono bloccati dai neurolettici).
- Gli agonisti dopaminergici possono indurre o aggravare patologie psicotiche (vedere paragrafo 4.4). Se si richiede un trattamento neurolettico in pazienti affetti da malattia di Parkinson trattati con agonisti dopaminergici, questi ultimi devono essere ridotti progressivamente fino a completa eliminazione (una brusca interruzione dei dopaminergici espone al rischio di "sindrome neurolettica maligna").
- Neurolettici anti-emetici: deve essere usato un anti-emetico privo di effetti extrapiramidali.
- L'associazione con tetrabenazina non è consigliabile in quanto esiste un reciproco antagonismo tra i farmaci antiparkinsoniani dopaminergici e tetrabenazina.
- L'associazione di piribedil e alcol non è consigliabile.
- Si deve prestare cautela quando piribedil è prescritto in associazione ad altri farmaci sedativi.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale.

Gravidanza

E' stato dimostrato che piribedil attraversa la barriera placentare nel topo gravido e si distribuisce negli organi fetali. In assenza di dati relativi, piribedil non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi.

Allattamento

In assenza di dati relativi, l'uso di questo medicinale durante l'allattamento non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con piribedil che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi od altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. durante l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrono e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche al paragrafo 4.4)

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante il trattamento con piribedil ed elencate di seguito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali minori (nausea, vomito, diarrea, flatulenza), che possono scomparire, in particolare se la dose individuale è adattata (i sintomi gastrointestinali possono essere grandemente ridotti tramite una titolazione progressiva (aumento di 50 mg ogni 2 settimane)).

Disturbi psichiatrici

Comune: sono stati osservati disturbi psichici quali confusione, allucinazioni (visive, uditive, miste), agitazione, che scompaiono alla sospensione del trattamento.

Frequenza non nota: aggressività, disturbi psicotici (delusione, delirio).

Patologie del sistema nervoso

Comune: sono state osservate vertigini, che scompaiono quando il trattamento viene interrotto.

Piribedil può provocare sonnolenza e molto raramente è stato associato a eccessiva sonnolenza diurna e a episodi di attacchi di sonno improvviso (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza non nota: discinesia.

Patologie cardiovascolari

Non comune: ipotensione, ipotensione ortostatica con sincope o malessere o pressione sanguigna instabile.

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Trivastan, specialmente ad alti dosaggi (vedere paragrafo 4.4). Tali effetti sono generalmente reversibili con la riduzione o l'interruzione del trattamento.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Frequenza non nota: edema periferico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Per il Trivastan non esistono dati sul rischio di sovradosaggio accidentale poiché, a forti dosi, il Trivastan svolge effetti emetizzanti in circa mezz'ora per azione della C.T.Z. (Chemoreceptive Trigger Zone): le compresse a rilascio prolungato verrebbero quindi immediatamente rigettate.

Gestione

Tuttavia, in caso di ingestione accidentale di una dose sovra-terapeutica, i seguenti segni e sintomi possono essere osservati:

- instabilità della pressione sanguigna (ipertensione arteriosa o ipotensione),
- sintomi digestivi (nausea, vomito).

Questi sintomi scompaiono con l'interruzione della somministrazione e con un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina Codice ATC: N04BC08

Meccanismo di azione

Piribedil è un agonista dopaminergico.

Piribedil attraversa la barriera ematoencefalica e si lega ai recettori dopaminergici cerebrali, con un'affinità specifica ed elevata per i sottotipi D₂ e D₃.

A differenza degli altri agonisti dopaminergici, piribedil agisce anche come antagonista di due recettori α_2 -adrenergici del sistema nervoso centrale (α_{2A} e α_{2C}). L'attività sinergica di piribedil, data dall'agonismo dopaminergico e dall'antagonismo α_2 -adrenergico, è stata dimostrata in studi della malattia di Parkinson su vari modelli animali.

Effetti farmacodinamici

Studi clinici di farmacodinamica negli umani hanno dimostrato la stimolazione di una elettrogenesi corticale "dopaminergica", sia in fase di veglia che in fase di sonno, così come un effetto clinico su varie funzioni controllate dalla dopamina; questa attività è stata dimostrata utilizzando scale di valutazione comportamentali e psicometriche. In volontari sani, piribedil ha inoltre dimostrato di aumentare l'attenzione e la vigilanza durante gli esercizi cognitivi.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Trivastan da solo o in associazione con L-dopa per il trattamento della malattia di Parkinson è stata valutata in tre studi randomizzati, in doppio cieco (2 verso placebo e 1 verso bromocriptina). Questi studi hanno incluso un totale di 1.103 pazienti negli stadi da 1 a 3 della scala di Hoehn e Yahr, 546 dei quali in trattamento con Trivastan.

E' stato dimostrato che Trivastan ha effetto su tutti i sintomi motori, con un miglioramento nella scala UPDRS III per almeno 7 mesi in monoterapia e per 12 mesi in associazione con L-dopa. Il miglioramento della scala UPDRS II (attività nella vita quotidiana) è stato di dimensioni comparabili.

Durante la monoterapia, il 16,6% (percentuale statisticamente significativa,) dei pazienti trattati con piribedil ha richiesto un trattamento di emergenza con L-dopa rispetto a quelli trattati con placebo (40,2%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il Piribedil è rapidamente assorbito per via orale.

Il picco massimo si raggiunge dopo 1 ora dalla somministrazione. Il 20-30% della dose è eliminato dalla bile in 10 ore e il 35-75% attraverso le urine nel giro di 4 ore, il resto è eliminato attraverso le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL 50 del Piribedil per via orale oscilla da 1460 a 2600 mg/Kg a seconda della specie animale utilizzata. Per via intravenosa la DL50 è di 145-174 mg/Kg nel topo.

In caso di somministrazione ripetuta (180 gg) per via orale, il farmaco è ben tollerato dal ratto sino a 100 mg/Kg/die e dalla scimmia fino a 30 mg/Kg/die.

Per via intramuscolare, nella scimmia, è stato ben tollerato alla dose di 20 mg/Kg/die ripetuta per 90 giorni. Piribedil, somministrato in modo cronico o sub cronico, è stato ben tollerato negli animali. Piribedil non ha dimostrato potenziale teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio. Il farmaco non ha mostrato evidenze di potenziale genotossico in una serie di test in vitro e in vivo. Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

carmellosa
rosso cocciniglia
magnesio stearato
polisorbato
povidone
silice colloidale
sodio bicarbonato
saccarosio
talco
titanio diossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse a rilascio prolungato di TRIVASTAN sono contenute in blisters di alluminio/PVC confezionate in astuccio di cartone.

Confezione: Scatola da 30 compresse a rilascio prolungato

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot – 92284 Suresnes Cedex (Francia)

Rappresentante per l'Italia:
Istituto Farmaco Biologico Stroder S.r.l. - Via Luca Passi, 85 - 00166 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 023241021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di rinnovo: 1/6/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIVASTAN 20 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene

Principio attivo

Piribedil 20 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio e saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson:

- In monoterapia;
- In combinazione con levodopa; all'inizio o nel prosieguo della malattia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Conformarsi rigorosamente alla prescrizione del medico curante.

Posologia:

- In monoterapia: da 150 mg a 250 mg, ovvero da 7 a 12 compresse al giorno, suddivise in 3-5 assunzioni;
- In combinazione con una terapia dopaminergica: da 80 a 140 mg, ovvero da 4 a 7 compresse al giorno, suddivise in 3-5 assunzioni.

Le compresse devono essere deglutite con mezzo bicchiere di acqua, senza masticarle, alla fine dei pasti.

Questi dosaggi devono essere raggiunti progressivamente: si consiglia di aumentare la dose di una compressa ogni 3 giorni.

Interruzione del trattamento

L'improvvisa sospensione di dopaminergici espone al rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna. Per evitare questo rischio la dose di piribedil deve essere diminuita gradualmente fino a completa sospensione.

Disturbo del controllo degli impulsi

Per evitare il rischio di disturbi del controllo degli impulsi si consiglia la prescrizione della dose minima efficace. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si manifestano (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica e/o renale

Piribedil non è stato studiato in questi gruppi di pazienti. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti con compromissione epatica e/o renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di piribedil nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non vi sono dati in merito all'impiego di Trivastan nella popolazione pediatrica rispetto alle indicazioni.

4.3 Controindicazioni

Questo medicinale è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- collasso cardio-circolatorio,
- infarto del miocardio in fase acuta,
- edema polmonare acuto,
- gravidanza,
- in associazione con i neurolettici (esclusa clozapina) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le compresse rivestite di Trivastan devono essere sempre prese a stomaco pieno.

Attacchi di sonno improvviso

Piribedil è stata associata a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso, particolarmente nei pazienti con malattia di Parkinson.

Molto raramente sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con piribedil devono essere informati di queste eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Ipotensione ortostatica

E' noto che gli agonisti della dopamina alterano la regolazione sistemica della pressione sanguigna, con conseguente ipotensione ortostatica posturale.

Si raccomanda di controllare la pressione sanguigna, specialmente all'inizio del trattamento, per il rischio generale di ipotensione ortostatica associato alla terapia dopaminergica.

Considerata l'età media della popolazione in trattamento con piribedil, deve essere tenuto presente il rischio accidentale di cadute dovuto ad attacchi di sonno improvviso, ad ipotensione o a stato confusionale.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Trivastan. Una riduzione della dose / sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Comportamento anormale

E' stato riportato comportamento anormale che può essere associato a manifestazioni tra cui confusione, agitazione, aggressività.

Una riduzione della dose / sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si verificano.

Disturbi psicotici

Gli agonisti dopaminergici possono indurre o aggravare disturbi psicotici come delusione, delirio e allucinazioni (vedere paragrafo 4.5).

Una riduzione della dose / sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si verificano.

Discinesia

Nella malattia di Parkinson avanzata, può manifestarsi discinesia durante la titolazione iniziale di piribedil, in associazione con levodopa. Se ciò accade, la dose di piribedil deve essere ridotta.

Sindrome neurolettica maligna

Sono stati riportati sintomi da sindrome neurolettica maligna a seguito di una brusca interruzione della terapia dopaminergica (vedere paragrafo 4.2).

Edema periferico

E' stato osservato edema periferico a seguito dell'impiego di agonisti della dopamina. Ciò dovrebbe essere preso in considerazione anche quando si prescrive piribedil.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Trivastan contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Trivastan contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non somministrare con:

- Bloccanti ganglionari o con IMAO.
- Neurolettici (esclusa clozapina). Esiste un antagonismo reciproco fra i medicinali antiparkinsoniani dopaminergici e i neurolettici (vedere paragrafo 4.3).
- I pazienti con sindrome extrapiramidale indotta da neurolettici devono essere trattati con un farmaco anticolinergico e non con un farmaco antiparkinsoniano dopaminergico (i recettori dopaminergici sono bloccati dai neurolettici).
- Gli agonisti dopaminergici possono indurre o aggravare patologie psicotiche (vedere paragrafo 4.4). Se si richiede un trattamento neurolettico in pazienti affetti da malattia di Parkinson trattati con agonisti dopaminergici, questi ultimi devono essere ridotti progressivamente fino a completa eliminazione (una brusca interruzione dei dopaminergici espone al rischio di "sindrome neurolettica maligna").
- Neurolettici anti-emetici: deve essere usato un anti-emetico privo di effetti extrapiramidali.
- L'associazione con tetrabenazina non è consigliabile in quanto esiste un reciproco antagonismo tra i farmaci antiparkinsoniani dopaminergici e tetrabenazina.
- L'associazione di piribedil e alcool non è consigliabile.
- Si deve prestare cautela quando piribedil è prescritto in associazione ad altri farmaci sedativi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale.

Gravidanza

E' stato dimostrato che piribedil attraversa la barriera placentare nel topo gravido e si distribuisce negli organi fetali. In assenza di dati relativi, piribedil non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi.

Allattamento

In assenza di dati relativi, l'uso di questo medicinale durante l'allattamento non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con piribedil che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi od altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. durante l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche al paragrafo 4.4)

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante il trattamento con piribedil ed elencate di seguito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie gastrointestinali:

Comune: disturbi gastrointestinali minori (nausea, vomito, diarrea, flatulenza), che possono scomparire, in particolare se la dose individuale è adattata (i sintomi gastrointestinali possono essere grandemente ridotti tramite una titolazione progressiva (aumento di 50 mg ogni 2 settimane)).

Disturbi psichiatrici:

Comune: sono stati osservati disturbi psichici quali confusione, allucinazioni (visive, uditive, miste), agitazione, che scompaiono alla sospensione del trattamento.

Frequenza non nota: aggressività, disturbi psicotici (delusione, delirio).

Patologie del sistema nervoso:

Comune: sono state osservate vertigini, che scompaiono quando il trattamento viene interrotto.

Piribedil può provocare sonnolenza e molto raramente è stato associato a eccessiva sonnolenza diurna e a episodi di attacchi di sonno improvviso (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza non nota: discinesia.

Patologie cardiovascolari:

Non comune: ipotensione, ipotensione ortostatica con sincope o malessere o pressione sanguigna instabile.

Disturbi del controllo degli impulsi:

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Trivastan, specialmente ad alti dosaggi (vedere paragrafo 4.4). Tali effetti sono generalmente reversibili con la riduzione o l'interruzione del trattamento.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Frequenza non nota: edema periferico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Per il Trivastan non esistono dati sul rischio di sovradosaggio accidentale poiché, a forti dosi, il Trivastan svolge effetti emetizzanti in circa mezz'ora per azione della C.T.Z. (Chemoreceptive Trigger Zone): le compresse verrebbero quindi immediatamente rigettate.

Gestione

Tuttavia, in caso di ingestione accidentale di una dose sovra-terapeutica, i seguenti segni e sintomi possono essere osservati:

- instabilità della pressione sanguigna (ipertensione arteriosa o ipotensione),
- sintomi digestivi (nausea, vomito).

Questi sintomi scompaiono con l'interruzione della somministrazione e con un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC08.

Meccanismo di azione

Piribedil è un agonista dopaminergico.

Piribedil attraversa la barriera ematoencefalica e si lega ai recettori dopaminergici cerebrali, con un'affinità specifica ed elevata per i sottotipi D₂ e D₃.

A differenza degli altri agonisti dopaminergici, piribedil agisce anche come antagonista di due recettori α_2 -adrenergici del sistema nervoso centrale (α_{2A} e α_{2C}). L'attività sinergica di piribedil, data dall'agonismo dopaminergico e dall'antagonismo α_2 -adrenergico, è stata dimostrata in studi della malattia di Parkinson su vari modelli animali.

Effetti farmacodinamici

Studi clinici di farmacodinamica negli umani hanno dimostrato la stimolazione di una elettrogenesi corticale "dopaminergica", sia in fase di veglia che in fase di sonno, così come un effetto clinico su varie funzioni controllate dalla dopamina; questa attività è stata dimostrata utilizzando scale di valutazione comportamentali e psicometriche. In volontari sani, piribedil ha inoltre dimostrato di aumentare l'attenzione e la vigilanza durante gli esercizi cognitivi.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Trivastan da solo o in associazione con L-dopa per il trattamento della malattia di Parkinson è stata valutata in tre studi randomizzati, in doppio cieco (2 verso placebo e 1 verso bromocriptina). Questi studi hanno incluso un totale di 1.103 pazienti negli stadi da 1 a 3 della scala di Hoehn e Yahr, 546 dei quali in trattamento con Trivastan.

E' stato dimostrato che Trivastan ha effetto su tutti i sintomi motori, con un miglioramento nella scala UPDRS III per almeno 7 mesi in monoterapia e per 12 mesi in associazione con L-dopa. Il miglioramento della scala UPDRS II (attività nella vita quotidiana) è stato di dimensioni comparabili.

Durante la monoterapia, il 16,6% (percentuale statisticamente significativa), dei pazienti trattati con piribedil ha richiesto un trattamento di emergenza con L-dopa rispetto a quelli trattati con placebo (40,2%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il Piribedil è rapidamente assorbito per via orale. Il picco massimo si raggiunge dopo 1 ora dalla somministrazione.

Il 20-30% della dose è eliminato dalla bile in 10 ore e il 35-75% attraverso le urine nel giro di 4 ore, il resto è eliminato attraverso le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL 50 del Piribedil per via orale oscilla da 1460 a 2600 mg/Kg a seconda della specie animale utilizzata. Per via intravenosa la DL50 è di 145-174 mg/Kg nel topo.

In caso di somministrazione ripetuta (180 gg) per via orale, il farmaco è ben tollerato dal ratto sino a 100 mg/Kg/die e dalla scimmia fino a 30 mg/Kg/die.

Per via intramuscolare, nella scimmia, è stato ben tollerato alla dose di 20 mg/Kg/die ripetuta per 90 giorni. Piribedil, somministrato in modo cronico o sub cronico, è stato ben tollerato negli animali. Piribedil non ha dimostrato potenziale teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio. Il farmaco non ha mostrato evidenze di potenziale genotossico in una serie di test in vitro e in vivo. Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio bicarbonato, carmellosa sodica, etilcellulosa, **lattosio**, indigotina, monoleato di glicerolo, titanio diossido, polisorbato, povidone, **saccarosio**, silice colloidale, magnesio stearato, talco, talco micronizzato, cera bianca

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite di Trivastan sono contenute in blister di alluminio/PVC confezionate in astuccio di cartone.

Confezione: Scatola da 30 compresse rivestite

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot – 92284 Suresnes Cedex (Francia)

Rappresentante per l'Italia:
Istituto Farmaco Biologico Stroder S.r.l. - Via Luca Passi, 85 - 00166 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 023241019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di rinnovo: 1/6/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO