

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trivastal 50 Retard 50 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: Cada comprimido de libertação prolongada contém 50,00 mg de piribedil.

Excipientes com efeitos conhecidos:

Sacarose – 109,200 mg

Vermelho de ponceau 4R (E124) – 7,400 mg

Sódio – 0,159 mg (na forma de carmelose sódica e bicarbonato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos de libertação prolongada.

Comprimidos revestidos, encarnados e redondos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da doença de Parkinson em associação com a dopaterapia, em particular nas formas com predominância de tremor.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

Em complemento da dopaterapia: 100 a 150 mg em 2 a 3 tomas por dia, na ordem de 1 comprimido de Trivastal 50 Retard para 200 mg de levodopa.

Descontinuação do tratamento

A descontinuação abrupta de dopaminérgicos expõe o doente a um risco de síndrome maligna dos neurolépticos. Para evitar este risco, a dose de piribedil deve ser reduzida gradualmente até à descontinuação completa.

Perturbação do controlo de impulsos

Recomenda-se a prescrição da dose efetiva mais baixa para evitar o risco de perturbações do controlo de impulsos.

Deve ser considerada a redução da dose / descontinuação gradual se ocorrerem tais sintomas (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático e/ou renal

O piribedil não foi estudado nestes grupos de doentes. Aconselha-se precaução no tratamento de doentes com compromisso hepático e/ou renal.

População pediátrica:

A segurança e eficácia de piribedil em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não existe utilização relevante de piribedil na população pediátrica para a indicação aprovada.

Modo de administração:

Via oral.

Os comprimidos de libertação prolongada devem ser engolidos com meio copo de água, sem mastigar, no fim das refeições.

4.3 Contraindicações

Este medicamento está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Colapso cardiovascular.
- Enfarte do miocárdio na fase aguda.
- Em associação com neurolépticos (exceto clozapina) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

No hipertenso, o tratamento com Trivastal 50 Retard não dispensa, em nenhum caso, um tratamento específico da hipertensão arterial.

Em doses elevadas deverá ter-se cuidado com o risco de hipotensão arterial (ver secção 4.8).

Adormecimento súbito

O piribedil tem sido associado a sonolência e episódios de adormecimento súbito, particularmente em doentes com doença de Parkinson. Tem sido notificado muito raramente, o adormecimento súbito durante a atividade quotidiana, em alguns casos sem sinais de aviso prévio. Os doentes devem ser informados desta situação e aconselhados a tomarem precauções quando conduzem ou utilizam máquinas durante o tratamento com Trivastal 50 Retard. Os doentes a quem ocorreu sonolência e/ou adormecimento súbito devem evitar conduzir ou utilizar máquinas potencialmente perigosas. Além disso, deve ser considerada a redução da dose ou a suspensão do tratamento.

Hipotensão ortostática

Agonistas da dopamina são conhecidos por comprometer o sistema de regulação da pressão arterial, resultando em hipotensão ortostática postural.

Recomenda-se a monitorização da pressão arterial, especialmente no início do tratamento, devido ao risco de hipotensão ortostática associada à terapêutica dopaminérgica.

Considerando a idade da população tratada com piribedil, deve-se considerar o risco de queda devido a adormecimento súbito, hipotensão ou estado confusional.

Perturbação do controlo de impulsos

Os doentes podem desenvolver perturbações do controlo de impulsos, pelo que devem ser regularmente observados. Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser informados que os sintomas comportamentais das perturbações do controlo de impulsos, nomeadamente jogo patológico, aumento da libido e hipersexualidade, gastos ou compras compulsivas, ingestão alimentar excessiva e/ou compulsiva, podem ocorrer em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos, incluindo o piribedil. A redução da dose/descontinuação progressiva deve ser considerada caso surjam estes sintomas.

Comportamento anormal

Tem sido notificado comportamento anormal e estar associado a manifestações incluindo confusão, agitação, agressão.

Deve ser considerada a redução da dose / descontinuação gradual se ocorrerem tais sintomas.

Alterações psicóticas

Agonistas dopaminérgicos podem induzir ou agravar alterações psicóticas, tais como ilusões, delírios e alucinações (ver secção 4.5).

Deve ser considerada a redução da dose / descontinuação gradual se ocorrerem tais sintomas.

Discinesia

Na doença de Parkinson avançada, em combinação com levodopa, pode ocorrer discinesia durante a titulação inicial de piribedil. Se ocorrer, a dose de piribedil deve ser diminuída.

Síndrome maligna dos neurolépticos

Sintomas sugestivos de síndrome maligna dos neurolépticos foram relatados com a descontinuação abrupta da terapêutica dopaminérgica (ver secção 4.2).

Edema periférico

Foi observado edema periférico com o uso de agonistas da dopamina. Isto também deve ser considerado quando se prescrever piribedil.

Excipientes

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém Vermelho de ponceau 4R (E124), que pode causar reações alérgicas.

Trivastal 50 Retard contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

- A associação com neurolépticos (excluindo clozapina) é contraindicada uma vez que existe um antagonismo recíproco entre medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos e neurolépticos (ver secção 4.3).

1. Indivíduos com síndrome extrapiramidal induzido por neurolépticos devem ser tratados com um medicamento anticolinérgico e não com um medicamento antiparkinsoniano dopaminérgico (os recetores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos).

2. Os agonistas dopaminérgicos podem induzir ou agravar alterações psicóticas (ver secção 4.4). Se o tratamento neuroléptico for necessário para doentes com Parkinson e tratados com agonistas dopaminérgicos, este último deve ser reduzido progressivamente até à descontinuação (com a descontinuação súbita dos dopaminérgicos fica exposto ao risco de "síndrome neuroléptico maligno").

3. Em relação a antieméticos e neurolépticos: um antiemético deve ser usado para evitar os efeitos extrapiramidais.

A associação com tetrabenazina não é aconselhada uma vez que existe um antagonismo recíproco entre medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos e tetrabenazina.

- A combinação do piribedil com álcool não é aconselhável.
- Deve-se ter precaução quando se prescrever piribedil com outros fármacos sedativos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

O piribedil mostrou, em ratinhos fêmea grávidas, que atravessa a barreira placentária e é distribuído nos órgãos fetais.

Na ausência de dados relevantes, não é recomendado o uso de piribedil durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação:

Na ausência de dados relevantes, não se recomenda o uso deste medicamento durante o aleitamento.

Fertilidade:

Estudos em animais não mostraram direta ou indiretamente efeitos nocivos referentes ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doentes em tratamento com Trivastal 50 Retard e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados no sentido de evitar conduzir ou realizar outras atividades em que a vigilância possa colocar a vida dos próprios ou a de outros em risco de lesão grave ou morte (utilização de máquinas, por exemplo), até que estes episódios recorrentes e a sonolência sejam resolvidos (ver secção 4.4)

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis têm sido observados durante o tratamento com o piribedil e classificados de acordo com as seguintes frequências:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequentes: foram observadas perturbações psiquiátricas tais como confusão, agitação, alucinações (alterações visuais, auditivas, mistas), que desapareceram com a interrupção do tratamento.

Frequência desconhecida: agressividade, alterações psicóticas (ilusões, delírios).

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: foram observadas tonturas que desapareceram com a interrupção do tratamento.

Muito raros: O piribedil está associado a sonolência e tem sido associado muito raramente com excessiva sonolência diurna e episódios de sonolência súbita (ver secção 4.4).

Frequência desconhecida: Discinesia.

Cardiopatias:

Pouco frequentes: hipotensão, hipotensão ortostática com síncope ou mal-estar ou pressão arterial instável.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: alterações gastrointestinais menores (náuseas, vómitos, flatulência) que podem desaparecer, particularmente se a dose individual for ajustada (os sintomas gastrointestinais podem ser reduzidos por um aumento gradual - aumento de 50 mg cada 2 semanas).

Perturbações do controlo de impulsos

O jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivas, ingestão alimentar excessiva e/ou compulsiva podem ocorrer em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos (ver secção 4.4).

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: edema periférico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Devido ao efeito emético do piribedil em doses altas, a sobredosagem com estes comprimidos é improvável.

Tratamento

Contudo, em caso de ingestão acidental de uma dose sobre terapêutica, podem ser observados os seguintes sinais e sintomas:

- Instabilidade da pressão arterial (hipertensão ou hipotensão arterial)
- Sintomas digestivos (náuseas, vômitos).

Estes sintomas desaparecem com a descontinuação do tratamento e tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.5.2 – Sistema Nervoso Central. Antiparkinsonianos. Dopaminomiméticos.

Grupo ATC: N04BC08

Pela sua ação de agonista dopaminérgico, o piribedil estimula os recetores da dopamina e as vias dopaminérgicas cerebrais.

O piribedil possui atividades comparáveis às dos outros agonistas dopaminérgicos conhecidos, mas se todos os sistemas em jogo são de transmissão dopaminérgica, existem diferenças importantes ao nível do funcionamento, do grau de atividade, o que justifica a desigualdade de ação de vários agentes, sobre um mesmo sistema.

No animal:

o piribedil provoca uma estimulação do metabolismo cerebral com:

- estimulação da eletrogênese cortical (constatada sobre os traçados E.E.G. no macaco, babuíno e coelho),
- aumento do consumo de O₂ (constatado no coelho),
- elevação da PO₂ tecidual do córtex cerebral (constatado no coelho).
- aumento do aporte circulatório (constatado no macaco)

Estes efeitos do piribedil estão em relação com uma estimulação dos recetores dopaminérgicos centrais, pois todos estes fenómenos são inibidos pelos antagonistas dopaminérgicos, em particular o pimizide.

No Homem:

O mecanismo de ação estimulante dopaminérgico, já constatado no animal, é demonstrado pelos estudos de farmacologia clínica.

Com o tratamento pelo piribedil, constata-se:

- uma estimulação da eletrogénese cortical, de tipo "dopaminérgico", tanto em vigília, como durante o sono;
- uma atividade clínica sobre as diversas funções controladas pela dopamina, demonstrada pela utilização de escalas comportamentais ou psicométricas;
- a melhoria dos sintomas da doença de Parkinson (formas com predominância de tremor) em tratamento agudo e em tratamento prolongado.

Ação sobre os mecanismos dopaminérgicos periféricos:

A existência de recetores dopaminérgicos no leito vascular femoral, permite explicar a ação do piribedil sobre a circulação periférica.

Com efeito, o piribedil provoca um aumento do débito femoral que é inibido pelo bloqueio dos recetores dopaminérgicos (pimozide), mas que não é antagonizado nem pela atropina nem pelo bloqueio dos recetores β .

O mecanismo desta atividade, parece passar pela inibição do tónus simpático, visto que a prévia desnervação simpática, anula a resposta vascular ao piribedil.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

- O pico plasmático é atingido uma hora após a toma oral de piribedil, porque a absorção gástrica intestinal do piribedil é rápida; a concentração sanguínea decresce em seguida, segundo uma curva bifásica, com tempos de semivida de 1,7 e 6,9 horas.
- A probabilidade de interação do piribedil com outras moléculas é limitada, devido à fraca taxa de ligação às proteínas.
- O metabolismo do piribedil é intenso, com 2 metabolitos principais (um derivado hidroxilado e um derivado dihidroxilado).
- A eliminação é essencialmente urinária: 68% do piribedil absorvido é excretado por via renal, sob forma de metabolitos e 25% é eliminado pela biliar.
- Trivastal 50 Retard, apresenta in vitro, uma libertação controlada que permite, in vivo, a absorção e a libertação progressiva do princípio ativo.
- Os estudos de cinética conduzidos no Homem, demonstram a manutenção de uma concentração plasmática com eficácia terapêutica que ultrapassa as 24 horas.
- Trivastal 50 Retard, apresenta uma eliminação urinária de cerca de 50% à 24ª hora e total à 48ª hora.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O piribedil, administrado sub-crónica ou cronicamente, foi bem tolerado em animais.

Piribedil não demonstrou potencial teratogénico no ratinho, rato e coelho.

O fármaco não evidenciou potencial genotóxico num conjunto de testes in vitro e in vivo.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- Talco
- Sacarose
- Povidona
- Vermelho de ponceau 4R (E124)
- Estearato de magnésio
- Dióxido de titânio (E171)
- Carmelose sódica
- Polissorbato 80
- Sílica coloidal anidra
- Bicarbonato de sódio
- Cera branca de abelhas - Cera de carnaúba - Shellac

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a uma temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 15 e 30 comprimidos de libertação prolongada em blisters termoformados de PVC/alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Torre Oriente – Av^a Colégio Militar 37F – piso 6 – fração B
1500-180 Lisboa

Tel: 213122000
e-mail: servier.portugal@servier.com

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5854583 – 15 comprimidos de libertação prolongada, 50 mg, blisters de PVC/Alumínio

N.º de registo: 9476408 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 50 mg, blisters de PVC/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de junho de 1978

Data da última renovação: 21 de abril de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2023