

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 octobre 2017

*piribédil*

### TRIVASTAL 20 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 34009 310 860 8 6)

### TRIVASTAL 50 mg L.P., comprimé enrobé à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 318 906 7 6)

Laboratoire SERVIER

Code ATC	<b>N04BC08 (Agoniste dopaminergique)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement de la maladie de Parkinson : - soit en monothérapie, - soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure nationale) : TRIVASTAL 20 mg : 30/08/1991 (validation de l'AMM octroyée le 20/09/1973) TRIVASTAL 50 mg LP : 01/10/1990 (validation de l'AMM octroyée le 17/07/1975) Rectificatifs du 13/06/2013 et du 01/08/2013 : rubriques 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 6.4. (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2016 N Système nerveux N04 Antiparkinsoniens N04B Dopaminergiques N04BC Agonistes dopaminergiques N04BC08 piribédil

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/02/2013, la Commission a considéré que le SMR de TRIVASTAL 20 mg et TRIVASTAL 50 mg LP restait important dans le strict respect de l'indication "traitement de la maladie de Parkinson". Le SMR de ces spécialités est insuffisant dans les autres indications depuis 1999.

Depuis juin 2013, suite à la réévaluation par l'ANSM du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant du piribédil utilisées par voie orale, TRIVASTAL 20 mg et TRIVASTAL 50 mg LP sont réservées au traitement de la maladie de Parkinson et ne doivent plus être prescrits dans les trois indications vasculaires suivantes :

- Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé,
- Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2),
- Manifestations ischémiques en ophtalmologie.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « Traitement de la maladie de Parkinson :
- soit en monothérapie,
  - soit en association à la dopathérapie d'emblée ou secondairement. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

## 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les publications de deux études cliniques<sup>1,2</sup>.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant les périodes du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014 et du 1<sup>er</sup> avril 2014 au 31 mars 2017).
- Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « Indications thérapeutiques », « Effets indésirables », « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Contre-indications ». (cf. Annexe)
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), TRIVASTAL a fait l'objet de 54 189 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.<sup>3,4,5,6</sup>

<sup>1</sup> Eggert K, Ohlwein C, Kassubek J, Wolz M, Kupsch A, Ceballos-Baumann A, et al. Influence of the nonergot dopamine agonist piribedil on vigilance in patients with Parkinson disease and excessive daytime sleepiness (Pivicog-Pd): An 11-week randomized comparison trial against pramipexole and ropinirole. Clin Neuropharmacol 2014;37(4):116-22.

<sup>2</sup> Thobois S, Lhomme E, Klinger H, Arduouin C, Schmitt E, Bichon A, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. Brain 2013;136:1568-77.

<sup>3</sup> Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. [https://www.eaneurology.org/fileadmin/user\\_upload/guidline\\_papers/EFNS\\_guideline\\_2011\\_Early\\_uncomplicated\\_Parkinsons\\_disease.pdf](https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Early_uncomplicated_Parkinsons_disease.pdf)

<sup>4</sup> Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease. [https://www.eaneurology.org/fileadmin/user\\_upload/guidline\\_papers/EFNS\\_guideline\\_2011\\_Late\\_complicated\\_Parkinsons\\_disease.pdf](https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf)

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 février 2013, la place de TRIVASTAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 février 2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs, sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloreuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du piribédil est moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment parmi les agonistes dopaminergiques non ergotés.
- TRIVASTAL est un traitement de première ou de deuxième intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRIVASTAL reste important dans le strict respect de l'indication « traitement de la maladie de Parkinson :**

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

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

#### ► Taux de remboursement proposé : 65 %

#### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>5</sup> Oertel WH. Recent advances in treating Parkinson's disease [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):260 (doi: 10.12688/f1000research.10100.1)

<sup>6</sup> Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins - Maladie de Parkinson. (Septembre 2016). [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson)

## 06 ANNEXE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (Trivastal 20 mg, comprimé) (22/03/2012)	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (Trivastal 20 mg, comprimé) (19/08/2013)
--	--

Réévaluation du rapport bénéfice-risque (ampliation du 13.06.2013)

Variation de type II (ampliation du 13.06.2013)

Variation de type II suite au Pharmacovigilance Working Party (ampliation du 01.08.2013)

Autres modifications : correction de libellé ou mise au format « QRD template »

4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
<b>4.1. Indications thérapeutiques</b>	<b>4.1. Indications thérapeutiques</b>
Traitemen <del>t d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).</del>	Traitemen <del>t d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).</del>
Traitemen <del>t d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).</del>	Traitemen <del>t d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).</del>
<u>N.B.</u> : Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.	<u>N.B.</u> : Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.
Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie.	Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie.
Traitemen <del>t de la maladie de Parkinson :</del>	Traitemen <del>t de la maladie de Parkinson :</del>
<ul style="list-style-type: none"><li>soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes),</li><li>soit en association à la dopathérapie d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes),</li><li>soit en association à la dopathérapie d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes.</li></ul>

<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Voie orale.</p> <p>Pour l'ensemble des indications sauf le traitement de la maladie de Parkinson : comprimés par jour à répartir en 2 ou 3 prises à la fin des 3 principaux repas.</p> <p>Les comprimés sont à avaler avec un demi-verre d'eau, sans les croquer, en fin repas.</p> <p>Traitement de la maladie de Parkinson :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en monothérapie : 150 mg à 250 mg, soit 7 à 12 comprimés par jour, à répartir en 3 à 5 prises par jour.</li> <li>• en complément de la dopathérapie : 80 à 140 mg, soit 4 à 7 comprimés par jour, à répartir en 3 à 5 prises par jour (environ 20 mg de piribédil pour 100 mg de L-Dopa).</li> </ul> <p>Ces doses doivent être atteintes de façon progressive : augmenter d'un comprimé tous les trois jours.</p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Voie orale.</p> <p><u>Pour l'ensemble des indications sauf le traitement de la maladie de Parkinson : comprimés par jour à répartir en 2 ou 3 prises à la fin des 3 principaux repas.</u></p> <p>Traitement de la maladie de Parkinson :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en monothérapie : 150 mg à 250 mg, soit 7 à 12 comprimés par jour, à répartir en 3 à 5 prises par jour.</li> <li>• en complément de la dopathérapie : 80 à 140 mg, soit 4 à 7 comprimés par jour, à répartir en 3 à 5 prises par jour (environ 20 mg de piribédil pour 100 mg de L-Dopa).</li> </ul> <p>Les comprimés sont à avaler avec un demi-verre d'eau, sans les croquer, en fin repas.</p> <p>Ces doses doivent être atteintes de façon progressive : augmenter d'un comprimé tous les trois jours.</p>
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypersensibilité au piribédil,</li> <li>• collapsus cardio-vasculaire,</li> <li>• infarctus du myocarde à la phase aiguë,</li> <li>• en association avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ les neuroleptiques antiémétiques (<a href="#">voir rubrique 4.5</a>)</li> <li>◦ les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (en dehors du cas du patients parkinsonien ) (<a href="#">voir rubrique 4.5</a>).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypersensibilité au piribédil <u>ou à l'un des excipients</u>,</li> <li>• collapsus cardio-vasculaire,</li> <li>• infarctus du myocarde à la phase aiguë,</li> <li>• en association avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ les neuroleptiques antiémétiques (<a href="#">voir rubrique 4.5</a>)</li> <li>◦ les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (en dehors du cas du patients parkinsonien ) (<a href="#">voir rubrique 4.5</a>).</li> </ul> </li> </ul>

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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 pribédil. 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.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques, et notamment par TRIVASTAL. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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 sa prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés sur 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 pribédil. 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 du 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.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques, et notamment par TRIVASTAL. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8).

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

##### **Associations contre-indiquées**

- + Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (chez les patients non parkinsoniens)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agonistes dopaminergiques mais utiliser un anticholinergique.

##### **+ Neuroleptiques antiémétiques**

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

##### **Associations déconseillées**

- + Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (chez le parkinsonien)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

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

##### **Associations contre-indiquées**

- + Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (chez les patients non parkinsoniens)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agonistes dopaminergiques mais utiliser un anticholinergique.

##### **+ Neuroleptiques antiémétiques**

Antagonisme réciproque de l'agoniste entre le dopaminergique et des neuroleptiques.

Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

##### **Associations déconseillées**

- + Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (chez le parkinsonien)

Antagonisme réciproque de l'agoniste du dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités le patient parkinsonien traité par agonistes dopaminergiques, 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.

##### **Association 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.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les manifestations suivantes peuvent survenir :

- troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence) qui peuvent disparaître notamment en ajustant la posologie individuelle.
- 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.
- Plus rarement des troubles psychiques tels que confusion ou agitation ont été notés, disparaissant à l'arrêt du traitement.
- Exceptionnellement troubles tensionnels (hypotension orthostatique) ou instabilité tensionnelle.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché du piribédil (voir rubrique 4.4).

#### **4.8. Effets indésirables**

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

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ), inconnu (ne pouvant être estimé à partir 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, hallucinations, ou agitation ont été notés, disparaissant à l'arrêt du traitement.
- 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 dopamnergiques, incluant TRIVASTAL (voir rubrique 4.4).

##### Troubles du système nerveux

- Fréquent : des sensations vertigineuses ont été notées, disparaissant à l'arrêt du traitement.
- 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.
- Plus rarement des troubles psychiques tels que confusion ou agitation ont été notés, disparaissant à l'arrêt du traitement.

##### Exceptionnellement troubles tensionnels (Troubles vasculaires)

- Peu fréquent : hypotension, hypotension orthostatique) ou instabilité tensionnelle.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des cas à l'origine de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché du pirlédil (voir rubrique 4.4) syncope ou malaise.</li> </ul> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>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 : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<p><b>6.4. Précautions particulières de conservation</b></p> <p>Pas de précautions particulières de conservation.</p>	<p><b>6.4. Précautions particulières de conservation</b></p> <p><b>Pas de précautions particulières de conservation.</b> A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.</p>