

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cuprior 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene trientina tetracloridrato, equivalente a 150 mg di trientina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film di colore giallo, di dimensioni pari a 16 mm x 8 mm, di forma ovale con una linea d'incisione su ciascun lato.

La compressa rivestita con film può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cuprior è indicato per il trattamento del morbo di Wilson in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 5 anni intolleranti alla terapia con D-penicillamina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato solo da medici specialisti esperti nella gestione del morbo di Wilson.

Posologia

La dose iniziale corrisponde di solito alla dose più bassa dell'intervallo e successivamente deve essere adattata in funzione della risposta clinica del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Adulti

La dose raccomandata è compresa tra 450 mg e 975 mg (da 3 a 6 e ½ compresse rivestite con film) al giorno suddivisi in 2-4 dosi.

Popolazione pediatrica

La dose iniziale nei pazienti pediatrici è più bassa rispetto a quella per gli adulti e può essere calcolata sulla base del peso corporeo. La dose deve essere successivamente adattata in funzione della risposta clinica del bambino (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti (da un'età pari o superiore a 5 anni a 18 anni)

La dose abituale è compresa tra 225 mg e 600 mg al giorno (da 1 e ½ a 4 compresse rivestite con film) suddivisi in 2-4 dosi.

Bambini di età inferiore a 5 anni

La sicurezza e l'efficacia di trientina nei bambini di età inferiore a 5 anni non sono state ancora stabilite.

La forma farmaceutica non è adatta per la somministrazione in bambini di età inferiore a 5 anni.

Le dosi raccomandate di Cuprior sono espresse in mg di trientina base (ossia non in mg di sale tetracloridrato di trientina).

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

Sono disponibili informazioni limitate per quanto riguarda l'uso nei pazienti con insufficienza renale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per tali pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Cuprior è per uso orale. Le compresse rivestite con film devono essere assunte con acqua. Se necessario, la compressa rivestita con film divisibile può essere divisa in due metà uguali per fornire una dose più precisa o facilitare la somministrazione.

È importante che Cuprior venga somministrato a stomaco vuoto, almeno un'ora prima dei pasti o due ore dopo i pasti e ad almeno un'ora di distanza da altri medicinali, alimenti o latte (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si consiglia cautela nel passaggio di un paziente a un'altra formulazione di trientina poiché le dosi espresse in trientina base potrebbero non essere equivalenti (vedere paragrafo 4.2).

È stato dimostrato che trientina è un agente chelante che riduce i livelli di ferro sierico. Il ricorso a integratori di ferro potrebbe rivelarsi necessario in caso di anemia da carenza di ferro; in tal caso gli integratori vanno assunti in momenti diversi (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di trientina e zinco non è raccomandata. Sono disponibili solo dati limitati sull'uso concomitante e non possono essere formulate raccomandazioni specifiche relativamente alla dose.

Nei pazienti trattati precedentemente con D-penicillamina sono state segnalate reazioni da sindrome simil-lupoide durante il successivo trattamento con trientina; tuttavia non è possibile stabilire l'esistenza di un rapporto causale con trientina.

Monitoraggio

I pazienti trattati con Cuprior devono rimanere sotto regolare supervisione medica ed essere monitorati per un controllo appropriato dei sintomi e dei livelli di rame al fine di ottimizzare la dose (vedere paragrafo 4.2).

L'obiettivo della terapia di mantenimento è quello di mantenere i livelli di rame libero nel siero entro limiti accettabili. L'indice più affidabile per il monitoraggio della terapia è la quantificazione di rame libero nel siero calcolato sottraendo dal rame totale il rame legato alla ceruloplasmina (il livello normale di rame libero nel siero è, generalmente, compreso tra 100 e 150 microgrammi/l).

Durante la terapia potrebbe essere misurata l'escrezione del rame attraverso le urine. Poiché provoca un aumento dei livelli di rame nelle urine, la terapia chelante può non riflettere/non rifletterà

accuratamente la quantità di rame in eccesso nell'organismo, ma può costituire una misura utile per valutare l'adeguatezza del trattamento.

All'inizio della terapia chelante, l'eccesso di rame libero nel siero durante la risposta iniziale al trattamento può determinare il peggioramento dei sintomi clinici, incluso il deterioramento neurologico. Per l'ottimizzazione della dose o l'adattamento del trattamento, se necessari, è richiesto un attento monitoraggio.

Popolazioni speciali

Il sovradosaggio comporta il rischio di carenza di rame. Le manifestazioni di sovradosaggio devono essere monitorate soprattutto nelle situazioni in cui il fabbisogno di rame può cambiare, come in gravidanza (vedere paragrafo 4.6) e nei bambini, dove è necessario un controllo appropriato dei livelli di rame per garantire una corretta crescita e un adeguato sviluppo mentale.

I pazienti con insufficienza renale trattati con trientina devono rimanere sotto regolare supervisione medica per un controllo appropriato dei sintomi e dei livelli di rame. Per tali pazienti si raccomanda altresì uno stretto monitoraggio della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

È stato dimostrato che trientina riduce i livelli di ferro sierico, probabilmente riducendone l'assorbimento; pertanto potrebbe ritenersi necessaria l'assunzione di integratori di ferro. Poiché ferro e trientina possono inibire reciprocamente il loro assorbimento, gli integratori di ferro devono essere assunti a distanza di almeno due ore dalla somministrazione di trientina.

Poiché trientina viene assorbita in minima parte dopo la somministrazione orale e il meccanismo d'azione principale ne richiede l'esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.1), è importante che le compresse rivestite con film vengano assunte a stomaco vuoto almeno un'ora prima dei pasti o 2 ore dopo i pasti e ad almeno un'ora di distanza da altri medicinali, alimenti o latte (vedere paragrafo 4.2). Ciò massimizza l'assorbimento di trientina e riduce la probabilità che il medicinale si leghi ai metalli nel tratto gastrointestinale. Tuttavia, non sono stati effettuati studi d'interazione con gli alimenti, pertanto l'entità dell'effetto del cibo sull'esposizione sistemica di trientina non è nota.

Sebbene non esistano prove che gli antiacidi a base di calcio o magnesio alterino l'efficacia di trientina, è buona pratica somministrare tali medicinali in tempi diversi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esistono pochi dati relativi all'uso di trientina in donne in gravidanza.

Studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva, dovuta probabilmente alla carenza di rame indotta da trientina (vedere paragrafo 5.3).

Cuprior deve essere usato in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio del trattamento della singola paziente. I fattori che vanno presi in considerazione

includono i rischi associati alla malattia stessa, il rischio dei trattamenti alternativi disponibili e i possibili effetti teratogeni di trientina (vedere paragrafo 5.3).

Poiché il rame è necessario per una corretta crescita e un adeguato sviluppo mentale, potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose per evitare la carenza di rame nel feto. Inoltre è fondamentale lo stretto monitoraggio della paziente (vedere paragrafo 4.4).

La gravidanza deve essere strettamente monitorata per individuare eventuali anomalie fetali e valutare i livelli di rame nel siero materno durante la gravidanza. La dose di trientina deve essere aggiustata per mantenere i livelli di rame nel siero entro valori normali.

Laddove opportuno, è necessario monitorare i livelli di rame nel siero dei bambini nati da madri trattate con trientina.

Allattamento

Non è noto se trientina venga secreta con il latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Cuprior tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non è noto se trientina possa avere effetti sulla fertilità umana.

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

Cuprior non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente segnalata nel trattamento con trientina è la nausea. Durante il trattamento, possono verificarsi severa anemia da carenza di ferro e colite severa.

Tabella delle reazioni avverse

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse con l'uso di trientina per il morbo di Wilson. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune:</i> Anemia sideroblastica <i>Non nota:</i> anemia da carenza di ferro.
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> nausea. <i>Non nota:</i> duodenite, colite (compresa colite severa).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune:</i> eruzione cutanea, prurito, eritema. <i>Non nota:</i> orticaria.

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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi occasionali di sovradosaggio con trientina. Nei casi di sovradosaggio fino a 20 g di trientina base non sono stati segnalati effetti avversi evidenti. Un elevato sovradosaggio di 40 g di trientina base ha provocato capogiro e vomito autolimitanti, senza la segnalazione di altre sequele cliniche né anomalie biochimiche significative.

Non esiste un antidoto per il sovradosaggio acuto di trientina.

Il sovradosaggio cronico di trientina può causare carenza di rame e anemia sideroblastica reversibile. Il sovradosaggio e l'eccesso di eliminazione di rame possono essere monitorati utilizzando i valori dell'escrezione di rame nelle urine e di rame non legato alla ceruloplasmina. Per l'ottimizzazione della dose o l'adattamento del trattamento, se necessari, è richiesto un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per il tratto alimentare e il metabolismo, prodotti vari per il tratto alimentare e il metabolismo, codice ATC: A16AX12.

Meccanismo d'azione

Trientina è un agente chelante del rame il cui meccanismo d'azione principale è l'eliminazione del rame assorbito dall'organismo attraverso la formazione di un complesso stabile successivamente eliminato mediante escrezione urinaria. La chelazione del rame da parte di trientina può avvenire anche nel tratto intestinale, inibendone così l'assorbimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di trientina dopo somministrazione orale è lento e variabile nei pazienti con morbo di Wilson. Il profilo farmacocinetico di Cuprior è stato valutato dopo la somministrazione di una singola dose orale di 450 mg, 600 mg e 750 mg di trientina in soggetti sani di sesso maschile e femminile. I livelli plasmatici di trientina sono aumentati rapidamente a seguito della somministrazione, raggiungendo il picco medio di concentrazione plasmatica dopo 1,25-2 ore. La concentrazione plasmatica di trientina è quindi diminuita in modo multifasico, con una fase iniziale rapida seguita da una fase di eliminazione più lenta. Complessivamente, i soggetti di sesso maschile e femminile hanno presentato profili farmacocinetici simili, sebbene i soggetti di sesso maschile mostrassero livelli di trientina più alti.

Distribuzione

Esistono pochi dati sulla distribuzione di trientina negli organi e nei tessuti.

Biotrasformazione

Trientina viene acetilata in due metaboliti principali, N(1)-acetil trietilenetetramina (MAT) ed N(1),N(10)-diacetil trietilenetetramina (DAT). Il MAT può anche partecipare all'attività clinica complessiva di Cuprior, tuttavia resta ancora da determinare quanto il MAT influisca sull'effetto complessivo di Cuprior sui livelli di rame.

Eliminazione

Trientina e i suoi metaboliti vengono rapidamente escreti nelle urine, sebbene tracce di trientina possano ancora essere rilevate nel plasma dopo 20 ore. La quantità di trientina non assorbita viene eliminata tramite escrezione fecale.

Linearità/Non linearità

Le esposizioni plasmatiche negli esseri umani hanno mostrato una relazione lineare con dosaggi orali di trientina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici ottenuti con trientina hanno mostrato le seguenti reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica:

Tossicità a dosi ripetute

Nei topi, ove somministrata in acqua potabile, trientina ha mostrato un aumento della frequenza dell'infiammazione dell'interstizio polmonare e dell'infiltrazione grassa del fegato al livello periportale. È stata riscontrata una proliferazione di cellule ematopoietiche nella milza dei maschi. Nei maschi, il peso corporeo e dei reni sono risultati ridotti, parimenti all'incidenza della vacuolizzazione citoplasmatica renale. Il NOAEL è stato fissato a circa 92 mg/kg/giorno per i maschi e 99 mg/kg/giorno per le femmine. Nei ratti trattati con dosi di trientina per via orale, fino a 600 mg/kg/giorno per 26 settimane, l'istopatologia ha manifestato un'incidenza dose-correlata e una gravità della polmonite interstiziale cronica focale accompagnata da fibrosi della parete alveolare. Le alterazioni microscopiche del polmone sono state ritenute indicative di una reazione infiammatoria persistente o di un effetto tossico persistente sulle cellule alveolari. Tenuto conto delle proprietà irritanti di trientina, è stato ritenuto che la pneumonite interstiziale cronica osservata fosse dovuta a un effetto citotossico di trientina a seguito di una concentrazione nelle cellule epiteliali bronchiolari e nei pneumociti alveolari. Queste manifestazioni sono risultate irreversibili. Nei ratti è stato preso in considerazione un NOAEL di 50 mg/kg/giorno per le femmine, mentre non è stato fissato alcun NOAEL per i maschi.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, i cani in trattamento con dosi di trientina per via orale fino a 300 mg/kg/giorno, hanno mostrato sintomi clinici neurologici e/o muscolo-scheletrici (andatura anormale, atassia, debolezza degli arti, tremore) attribuiti all'attività di riduzione del rame da parte della trientina. Il NOAEL è stato fissato a 50 mg/kg/giorno con conseguenti margini di sicurezza di circa 4 nei maschi e 17 nelle femmine, rispetto alle esposizioni terapeutiche nell'uomo.

Genotossicità

Nel complesso, trientina ha mostrato effetti positivi negli studi di genotossicità *in vitro*, inclusi il test di Ames e i test di genotossicità in cellule di mammiferi. Tuttavia, trientina è risultata negativa nel test *in vivo* del micronucleo nel topo.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Nei roditori nutriti, durante la gravidanza, con una dieta contenente trientina, la frequenza di riassorbimenti e di malformazioni fetali al termine della gravidanza ha mostrato un aumento dose-correlato. Tali effetti possono essere riconducibili alla carenza di rame e zinco indotta da trientina.

Tolleranza locale

I dati *in silico* anticipano le proprietà irritanti e sensibilizzanti di trientina. Nei test di massimizzazione sui porcellini d'India, sono stati segnalati risultati positivi per il potenziale di sensibilizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
Silice colloidale anidra
Glicerolo dibeenato

Rivestimento della compressa

Polivinil alcol
Talco
Biossido di titanio (E171)
Glicerolo monocaprilocaprato (Tipo I)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Sodio laurilsolfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister oPA/Alu/PVC/Alu, ciascun blister contiene 8 compresse rivestite con film.

Confezione da: 72 o 96 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orphalan
226 Boulevard Voltaire
75011 Parigi
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1199/001 72 compresse rivestite con film

EU/1/17/1199/002 96 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 settembre 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Delpharm Evreux
5 rue du Guesclin
27000 Evreux
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).