

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cufence 100 mg capsule rigide
Cufence 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cufence 100 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene 150 mg di trientina dicloridrato, equivalenti a 100 mg di trientina.

Cufence 200 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene 300 mg di trientina dicloridrato, equivalenti a 200 mg di trientina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Cufence 100 mg capsule rigide

Capsula bianca, di forma ovale, misura 3, con stampato "Cufence 100" in inchiostro grigio.

Cufence 200 mg capsule rigide

Capsula bianca, di forma ovale, misura 0, con stampato "Cufence" in inchiostro grigio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cufence è indicato per il trattamento della malattia di Wilson in pazienti 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

La terapia deve essere eseguita solo da medici specialisti con esperienza nella gestione della malattia di Wilson.

Posologia

La dose iniziale corrisponde di solito alla dose minima raccomandata e successivamente deve essere adattata in funzione della risposta clinica del paziente (vedere paragrafo 4.4).

La dose raccomandata è compresa tra 800 e 1 600 mg al giorno in 2 a 4 dosi divise.

Le dosi raccomandate di Cufence sono espresse in mg di trientina base (ossia non in mg del suo sale dicloridrato) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Le informazioni cliniche attualmente disponibili su Cufence non sono sufficienti per stabilire se esistano differenze di risposta tra i pazienti anziani e quelli più giovani. In generale, la selezione del dosaggio deve essere cauta, partendo dal limite inferiore dell'intervallo di dosaggio consigliato per gli adulti, alla luce della maggiore frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e di patologie concomitanti o terapie con altri farmaci.

Insufficienza renale

Esistono informazioni limitate sui pazienti con insufficienza renale. Pertanto la dose raccomandata nei pazienti con insufficienza renale è la stessa prevista per gli adulti. Per precauzioni specifiche, vedere paragrafo 4.4.

Insufficienza epatica

Esistono informazioni limitate sui pazienti con insufficienza epatica. Pertanto, la dose raccomandata nei pazienti con insufficienza epatica è la stessa prevista per gli adulti. Per precauzioni specifiche, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti che presentano sintomi principalmente epatici

La dose raccomandata nei pazienti che presentano sintomi principalmente epatici è la stessa raccomandata per gli adulti. Si consiglia, comunque, di monitorare i pazienti che presentano sintomi epatici ogni 2-3 settimane dopo l'inizio del trattamento con Cufence.

Pazienti che presentano sintomi principalmente neurologici

Le raccomandazioni di dosaggio sono le stesse valide per gli adulti. In ogni caso, l'aumento della titolazione deve essere eseguito con moderazione e ponderatezza e adattato in base alla risposta clinica del paziente, per esempio al peggioramento del tremore, poiché i pazienti potrebbero essere a rischio di deterioramento dello stato neurologico all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Si consiglia inoltre di monitorare i pazienti che presentano sintomi neurologici ogni 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento con Cufence, fino al raggiungimento della dose *target*.

Popolazione pediatrica

La dose è più bassa rispetto a quella per gli adulti e dipende dall'età e dal peso corporeo. La dose deve essere adattata in base alla risposta clinica: all'inizio della terapia sono stati utilizzati 400 –1 000 mg (vedere paragrafo 4.4).

Bambini di età inferiore a 5 anni

La sicurezza e l'efficacia di Cufence nei bambini di età inferiore a 5 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le capsule devono essere deglutite intere con acqua.

È importante che Cufence 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 prodotti medicinali, alimenti o latte (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si consiglia cautela in caso di passaggio di un paziente da un'altra formulazione di trientina, poiché sono disponibili diversi sali di trientina che potrebbero avere un contenuto in trientina (base) e una

biodisponibilità diversi. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

La trientina è un agente chelante che ha dimostrato di ridurre i livelli di ferro sierico. In alcuni casi potrebbe rendersi necessario il ricorso a integratori di ferro. La co-somministrazione di ferro per via orale deve avvenire in un momento diverso rispetto a quella della trientina (vedere paragrafo 4.5).

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

Non esistono prove che gli antiacidi a base di calcio e magnesio alterino l'efficacia della trientina, tuttavia si raccomanda di somministrare tali medicinali in tempi diversi (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti precedentemente trattati con D-penicillamina, durante il successivo trattamento con trientina sono state riportate reazioni avverse con sintomi simili a quelli del lupus, tuttavia non è possibile stabilire se esista una relazione causale con la trientina.

Monitoraggio

I pazienti trattati con Cufence devono rimanere sotto regolare supervisione medica ed essere monitorati utilizzando tutti i dati clinici disponibili per un controllo appropriato dei sintomi clinici e dei livelli di rame, al fine di ottimizzare la terapia. La frequenza di monitoraggio raccomandata è di almeno due volte l'anno. Si consiglia un monitoraggio più frequente durante la fase iniziale del trattamento e le fasi di progressione della malattia o in caso di aggiustamenti della dose che devono essere decisi dal medico curante (vedere paragrafo 4.2).

L'obiettivo della terapia di mantenimento è di mantenere i livelli di rame libero nel plasma (anche noto come rame plasmatico non ceruloplasminico) e l'escrezione urinaria di rame entro i limiti accettabili.

Un indice affidabile per il monitoraggio della terapia è la determinazione dei livelli di rame libero nel siero, calcolati utilizzando la differenza tra i livelli di rame totale e di rame legato alla ceruloplasmina (il valore normale di rame libero nel siero è generalmente di 100 – 150 microgrammi/L).

La misurazione dell'escrezione di rame nelle urine può essere condotta durante la terapia. Poiché la terapia chelante causa un aumento dei livelli urinari di rame, questo potrebbe non offrire/non offrirà un quadro accurato del rame in eccesso nell'organismo, ma può comunque rappresentare una misura utile della conformità con il regime di trattamento.

L'impiego di opportuni intervalli *target* relativi ai valori del rame è descritto nelle linee guida di pratica clinica per la malattia di Wilson.

Come con tutti gli agenti anti-rame, il sovratrattamento implica un rischio di carenza di rame, che è particolarmente dannoso per i bambini e le donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6) poiché il rame è necessario per una corretta crescita e un adeguato sviluppo mentale. Pertanto deve essere effettuato un monitoraggio delle manifestazioni di sovratrattamento.

I pazienti con insufficienza renale e/o epatica trattati con trientina devono restare sotto regolare controllo medico per un adeguato controllo dei sintomi e dei livelli di rame. In questi pazienti si raccomanda anche un attento monitoraggio della funzionalità renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.2).

All'inizio della terapia chelante, l'eccesso di rame libero nel siero durante la risposta iniziale al trattamento può determinare un peggioramento dei sintomi neurologici. Tale effetto può apparire più evidente nei pazienti con sintomi neurologici preesistenti. Si raccomanda di monitorare attentamente nei pazienti segni e sintomi di questo tipo e di considerare un'accurata titolazione per raggiungere la dose terapeutica raccomandata, riducendo la dose se necessario.

In caso di segni di efficacia ridotta, come un aumento (persistente) degli enzimi epatici o un peggioramento del tremore, deve essere preso in considerazione un aggiustamento del dosaggio di trientina. In caso di aggiustamento della dose di trientina, questo deve avvenire in modo graduale. La dose di trientina può essere ridotta anche in caso di effetti indesiderati dovuti alla trientina come disturbi gastrointestinali e alterazioni ematologiche. Le dosi devono essere ridotte fino a una dose più tollerabile e possono essere nuovamente aumentate una volta risolti gli effetti indesiderati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Zinco

Non vi sono dati sufficienti per supportare l'uso concomitante di zinco e trientina. La co-somministrazione di trientina e zinco non è raccomandata, in quanto è probabile un'interazione tra zinco e trientina tale da ridurre gli effetti di entrambe le sostanze attive.

Altri agenti anti-rame

Non sono stati effettuati studi d'interazione sulla co-somministrazione di trientina e D-penicillamina.

Alimenti

La trientina è scarsamente assorbita dopo l'assunzione orale e il cibo può inibirne ulteriormente l'assorbimento. Studi specifici di interazione con il cibo condotti su soggetti sani hanno evidenziato una riduzione della quantità di trientina assorbita fino al 45%. Un'esposizione sistemica è fondamentale per il suo principale meccanismo d'azione, la chelazione del rame (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, si raccomanda di assumere la trientina almeno 1 ora prima dei pasti o 2 ore dopo i pasti e ad almeno un'ora di distanza da altri medicinali, alimenti o latte per consentirne il massimo assorbimento e ridurre la probabilità di formazione di complessi mediante legami con metalli nel tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.2).

Altri prodotti

È stato dimostrato che la trientina riduce i livelli di ferro sierico. Per questo, in alcuni casi potrebbe rendersi necessario il ricorso a integratori di ferro. La co-somministrazione di ferro o altri metalli pesanti per via orale deve avvenire in un momento diverso rispetto a quella della trientina, in modo da prevenire la formazione di complessi (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene non esistano prove che gli antiacidi a base di calcio e magnesio alterino l'efficacia della trientina, è buona pratica somministrare tali medicinali in tempi diversi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di trientina in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, dovuta probabilmente a una carenza di rame indotta da trientina (vedere paragrafo 5.3).

La trientina deve essere usata in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione dei benefici rispetto ai rischi legati all'interruzione del trattamento nella singola paziente. I fattori da prendere in considerazione includono i rischi noti associati alla malattia di Wilson sotto trattata e non trattata, i rischi dei trattamenti alternativi disponibili e i possibili effetti della trientina (vedere paragrafo 5.3).

Se a seguito di un'analisi dei rischi e benefici è ritenuto necessario proseguire la terapia con trientina, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di trientina alla dose efficace più bassa e il monitoraggio dell'aderenza al trattamento.

La gravidanza deve essere strettamente monitorata per individuare eventuali anomalie fetali e valutare i livelli di rame nel siero durante la gravidanza. La dose di trientina utilizzata deve essere aggiustata al fine di mantenere i livelli di rame nel siero entro valori normali. 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 uno stretto monitoraggio della paziente (vedere paragrafo 4.4).

Laddove opportuno, devono essere monitorati i livelli sierici di rame e ceruloplasmina nei bambini nati da madri trattate con trientina.

Allattamento

Vi sono dati clinici limitati indicanti che la trientina non è escreta nel latte materno. Tuttavia, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con trientina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

All'inizio del trattamento possono comparire comunemente nausea e occasionalmente eruzioni cutanee. Sono state segnalate anche duodenite e colite grave. All'inizio del trattamento può verificarsi un deterioramento dello stato neurologico.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La tabella presentata di seguito è conforme alla classificazione sistemica organica MedDRA (SOC e livello dei Termini Preferiti). Le frequenze sono definite come: molto comune (> 1/10); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); rara ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000); molto rara (< 1/10\ 000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>MedDRA - Database di classificazione sistemica organica</i>	<i>Reazione avversa</i>
Patologie del sistema emolinfopoietico:	Non comune: Anemia
	Non comune: Anemia aplastica
	Non comune: Anemia sideroblastica
Patologie del sistema immunitario:	Non nota: Sindrome simil-lupoide
	Non nota: Nefrite lupoide

MedDRA - Database di classificazione sistemica organica	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso:	Non comune: Distonia
	Non comune: Tremore
	Non nota: Disartria
	Non nota: Rigidità muscolare
	Non nota: Deterioramento dello stato neurologico
Patologie gastrointestinali:	Comuni: Nausea
	Non nota: Colite
	Non nota: Duodenite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Non comune: Eruzioni cutanee

Descrizione di specifiche reazioni avverse

All'inizio del trattamento in pazienti con malattia di Wilson trattati con chelanti del rame, inclusa la trientina, vi sono state segnalazioni di deterioramento dello stato neurologico con sintomi come, ad esempio, distonia, rigidità, tremore e disartria (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Studi clinici su Cufence comprendenti un limitato numero di bambini di età compresa tra 5 e 17 anni all'inizio del trattamento indicano che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono prevedibilmente gli stessi degli adulti.

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 trientino. In casi fino a 20 g di base trientina non sono stati riportati effetti avversi apparenti. Un forte sovradosaggio di 40 g di base trientina ha provocato vertigini e vomito autolimitanti senza altre sequele cliniche o significative anomalie biochimiche riportate.

In caso di sovradosaggio, è necessario osservare il paziente, eseguire un'analisi biochimica appropriata e somministrare un trattamento sintomatico. Non esiste un antidoto.

Il trattamento eccessivo cronico può portare a carenza di rame e anemia sideroblastica reversibile. Il trattamento eccessivo e la rimozione di rame in eccesso possono essere monitorati utilizzando i valori di escrezione di rame nelle urine e di rame non legato alla ceruloplasmina. È necessario un attento monitoraggio per ottimizzare la dose o adattare il trattamento, se necessario (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, Codice ATC: A16AX12

Meccanismo d'azione

La trientina è un agente chelante selettivo del rame che migliora l'eliminazione sistemica del rame bivalente formando un complesso stabile che viene facilmente escreto dai reni. La trientina è un agente chelante di struttura simile a una poliammina e il rame viene chelato formando un complesso stabile con i suoi quattro nitrogeni costituenti, in un anello planare. Pertanto, l'azione farmacodinamica della trientina dipende dalla sua proprietà chimica di chelante del rame e non dalla sua interazione con recettori, sistemi enzimatici o qualsiasi altro sistema biologico che potrebbe variare tra le specie. La trientina può anche chelare il rame nel tratto intestinale, inibendo così l'assorbimento di rame.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità delle capsule di trientina negli esseri umani non è ancora stata stabilita. Sulla base di dati preclinici, del meccanismo di assorbimento e dell'elevato effetto first-pass, si prevede che la biodisponibilità di trientina sia bassa e altamente variabile dopo la somministrazione orale. Studi clinici hanno evidenziato che la trientina viene assorbita in un t_{max} compreso tra 0,5 e 6 ore post-dose in soggetti volontari sani e in pazienti. L'esposizione alla trientina sembra essere altamente variabile tra soggetti, con variazioni fino al 60%.

L'assunzione di cibo entro 30 minuti prima della somministrazione di trientina ritarda di 2 ore il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione e riduce la quantità assorbita di trientina del 45% circa.

Distribuzione

La trientina è caratterizzata da un basso legame con le proteine plasmatiche umane e viene ampiamente distribuita tra i tessuti, con concentrazioni relativamente elevate misurate nel fegato, nel cuore e nei reni dei ratti.

Biotrasformazione

La trientina viene acetilata in due metaboliti principali, N(1)-acetil trietilenetetramina (MAT) e N(1), N(10)-diacetil trietilenetetramina (DAT). I dati clinici dei soggetti sani indicano che l'esposizione plasmatica al metabolita MAT è pari a circa 3 volte l'esposizione alla trientina invariata, mentre l'esposizione al metabolita DAT è leggermente inferiore di quella alla trientina. I metaboliti della trientina hanno proprietà di chelazione del Cu, tuttavia la stabilità di questi complessi del Cu è bassa a causa dell'introduzione dei gruppi acetilici. I dati clinici in volontari sani indicano un limitato contributo all'attività chelante da parte dei metaboliti MAT e DAT. Resta ancora da determinare quanto l'attività di MAT e DAT influisca sull'effetto complessivo di Cufence sui livelli di rame nei pazienti con malattia di Wilson.

La trientina è metabolizzata per acetilazione attraverso l'enzima spermidina/spermina N-acetiltransferasi e non attraverso N-acetiltransferasi 2.

Eliminazione

Dopo l'assorbimento, la trientina e suoi metaboliti sono rapidamente escreti nelle urine, sia legati al rame che in forma libera. La frazione non assorbita di trientina somministrata per via orale si lega al rame intestinale e viene eliminata tramite escrezione fecale.

L'emivita di eliminazione della trientina è di circa 4 ore ($t_{1/2}$ medio di $3,8 \pm 1,3$ ore misurato allo stato stazionario in pazienti con WD, e di $4,4 \pm 4,7$ ore misurato dopo una singola dose in volontari sani). Le emivite di eliminazione dei due metaboliti sono state di $14,1 \pm 3,7$ ore per MAT e di $8,5 \pm 3,0$ ore per DAT dopo la somministrazione di una dose singola di trientina in soggetti sani.

Popolazioni speciali

Età / genere/ peso corporeo

I dati ottenuti dagli studi clinici condotti su soggetti adulti sani indicano che l'età, il genere ed il peso corporeo non sembrano influenzare la farmacocinetica della trientina.

Etnia

Non sono state condotte analisi di farmacocinetica sulle differenze interetniche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo in base a una serie di studi farmacologici di sicurezza cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità per lo sviluppo embrio-fetale.

Gli effetti negli studi non clinici sono risultati in gran parte coerenti con il deficit di rame indotto nel plasma e nel fegato di animali con precedenti livelli di rame normali, e in tal senso sono attribuibili all'azione farmacologica della trientina. I principali risultati tossicologici associati alla trientina, e generalmente osservati in tutte le specie esaminate, comprendevano perdita di peso corporeo o aumento di peso nella parte inferiore del corpo, elettroliti urinari alterati, bassi livelli di rame plasmatico e vari cambiamenti istopatologici nei polmoni (principalmente polmonite interstiziale). Tutti gli effetti sono stati reversibili ad eccezione delle patologie polmonari; tuttavia, i livelli di dosaggio a cui tali effetti sono stati osservati sono di gran lunga superiori a quelli utilizzati clinicamente. Inoltre, sussisteva qualche dubbio sulla relazione con la trientina, poiché nello studio di 26 settimane sono state osservate patologie polmonari anche nella maggior parte dei cani di controllo. Nei cani, in seguito a somministrazione di livelli molto elevati di trientina sono stati osservati atassia, tremori, andatura anormale e ipoattività. Inoltre, sono state identificate alcune anomalie neurologiche funzionali, in particolare negli animali più gravemente colpiti, ma senza riscontro di alcun danno ai nervi associati. Anche gli elettrocardiogrammi non hanno evidenziato alterazioni.

Negli animali in gravidanza una dose elevata di trientina, associata a riduzioni significative del rame sierico, ha rivelato un effetto precoce sulla sopravvivenza dell'embrione e un peso fetale marginalmente più basso. A livelli di dosaggio inferiori, nonostante riduzioni dose-correlate del rame sierico non è stata rilevata alcuna tossicità embrio-fetale. Tali effetti sono stati osservati soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Non sono disponibili dati sulla fertilità, ma la ciclicità dell'estro non ha subito alterazioni e gli organi riproduttivi non sono stati identificati come organi bersaglio negli studi di tossicità a dose ripetuta.

Il fascicolo OECD SIDS del 2002 sulla trietilenetetramina assegna al profilo genotossico della trientina un livello di bassa priorità / basso rischio. Sono stati ottenuti alcuni dati positivi di mutagenicità *in vitro*, ma i sistemi testati *in vivo* non hanno evidenziato attività mutagena. Ad oggi non sono stati condotti studi a lungo termine sulla cancerogenicità animale con trientina per via orale, ma per via cutanea non sono stati registrati aumenti dei tumori oltre il basale. Vi sono anche prove che indicherebbero che in effetti la trientina riduca i danni endogeni al DNA in un ceppo di ratti (Long-Evans Cinnamon) ritenuto un modello appropriato per la malattia di Wilson. Ciò indicherebbe un rischio ridotto di cancerogenità per i pazienti con malattia di Wilson a seguito della terapia con trientina.

Trientina dicloridrato ha note proprietà irritanti, in particolare per le membrane mucose, il tratto respiratorio superiore e la pelle, e induce sensibilizzazione cutanea in cavie, topi e uomini (OECD SIDS, trietilentetramina, 2002).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro per la stampa

Gomma lacca
Glicole propilenico
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del flacone: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cufence 100 mg capsule rigide

Flacone HDPE bianco opaco con tappo a vite HDPE a prova di bambino e pellicola termosaldata con una bustina di gel di silice essiccata come essiccante.

Dimensioni della confezione: 1 flacone da 200 capsule rigide.

Cufence 200 mg capsule rigide

Flacone in vetro ambrato con tappo in polipropilene e pellicola termosaldata con una bustina di gel di silice essiccata come essiccante.

Dimensioni della confezione: 1 flacone da 100 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Olanda

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

EU/1/19/1365/002
EU/1/19/1365/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 2019

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>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE 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 RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Germania

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 dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 dei 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).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di trientina dicloridrato nel trattamento della malattia di Wilson in pazienti con sintomi prevalentemente epatici, neurologici o psichiatrici, nonché nei pazienti pediatrici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico in aperto	Relazione finale: Q4 2026 (studio principale) Q4 2023 sotto-studio PK/PD

Descrizione	Tempistica
per indagare il decorso clinico delle patologie epatiche, neurologiche e psichiatriche dal momento dell'inizio del trattamento con trientina dicloridrato fino a 24 mesi di terapia. Lo studio comprenderà anche un sotto-studio PK/PD al fine di valutare il rapporto dose-risposta, specialmente durante la fase di titolazione. Lo studio deve essere condotto in base a un protocollo concordato.	

Agenzia Italiana del Farmaco