**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cuprior 150 mg pilloli miksijin b’rita

1. **GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b’rita fiha trientine tetrahydrochloride ekwivalenti għal 150 mg trientine.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

1. **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola).

Pillola miksija b’rita safra, 16 mm x 8 mm rettangolari b’sinjal imnaqqax fuq kull naħa.

Il-pillola tista’ tinqasam f’dożi ndaqs.

1. **TAGĦRIF KLINIKU**
   1. **Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Cuprior huwa indikat għall-kura tal-marda ta’ Wilson f'adulti, fl-adoloxxenti u fit-tfal ta’ ≥ 5 snin intolleranti għal terapija b’peniċillamina-D.

* 1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Il-kura għandha tinbeda biss minn tobba speċjalisti b’esperjenza fil-ġestjoni tal-marda ta’ Wilson.

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu normalment tikkorrispondi għall-aktar doża baxxa fil-medda u d-doża għandha tiġi adattata sussegwentement skont ir-rispons kliniku tal-pazjent (ara sezzjoni 4.4).

Id-doża rakkomandata hija bejn 450 mg u 975 mg (3 sa 6**½** pilloli miksijin b’rita) kull jum f’2 sa 4 dożi maqsumin.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’pazjenti anzjani.

*Indeboliment tal-kliewi*

Hemm informazzjoni limitata f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża tal-bidu f’pedjatriċi hija aktar baxxa milli dik għall-adulti u tiddependi fuq l-età u l-piż tal-ġisem.

*Tfal* ≥ *5 snin*

Id-doża normalment tkun bejn 225 mg u 600 mg kull jum (1**½** sa 4 pilloli miksijin b’rita) f’2 sa 4 dożi maqsumin.

*Tfal minn età < 5 snin*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ trientine fit-tfal minn età < 5 snin ma ġewx determinati

Il-forma farmaċewtika mhijiex adatta għall-għoti lil tfal < 5 snin.

Id-dożi rakkomandati ta’ Cuprior huma espressi bħala mg ta’ bażi ta’ trientine (jiġifieri, mhux f’mg tal-melħ trientine tetrahydrochloride).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Cuprior huwa għal użu orali. Il-pilloli miksijin b’rita għandhom jinbelgħu mal-ilma. Jekk meħtieġ, il-pillola miksija b’rita mnaqqxa tista’ tinqasam f’żewġ nofsijiet indaqs biex tipprovdi doża aktar preċiża jew tiffaċilita l-għoti.

Huwa importanti li Cuprior jingħata fuq stonku vojt, tal-inqas siegħa qabel l-ikel jew sagħtejn wara l-ikel u tal-inqas siegħa minn kwalunkwe prodott mediċinali ieħor, ikel, jew ħalib (ara sezzjoni 4.5).

* 1. **Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

* 1. **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Meta teqleb pazjent minn formulazzjoni trientine oħra, hija rakkomandata l-kawtela għax id-dożi espressi f’bażi ta’ trientine jistgħu ma jkunux ekwivalenti (ara sezzjoni 4.2).

Trientine huwa aġent kelanti li nstab li jnaqqas il-livelli tal-ħadid fis-seru. Is-supplimenti tal-ħadid jistgħu jkunu neċessarji f’każ ta’ anemija ta’ defiċjenza ta’ ħadid u għandhom jingħataw f’ħin differenti (ara sezzjoni 4.5).

It-taħlita ta’ trientine maż-żingu mhijiex rakkomandata. Hemm biss data limitata dwar l-użu konkomitanti disponibbli u ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni speċifika għad-doża.

Waqt kura sussegwenti bi trientine, ġew irrappurtati reazzjonijiet bħal tal-lupus f’pazjenti li qabel ġew ikkurati b’peniċillamina-D, madankollu mhuwiex possibbli li jiġi ddeterminat jekk hemmx relazzjoni każwali ma’ trientine.

Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu Curprior għandhom jibqgħu taħt superviżjoni medika regolari u għandhom jiġu mmonitorjati għal kontroll xieraq ta’ sintomi u livelli tar-ram sabiex tiġi ottimizzata d-doża (ara sezzjoni 4.2).

L-għan taż-żamma tal-kura huwa li jinżammu livelli tar-ram ħieles fis-seru f’limiti aċċettabbli. L-aktar indiċi affidabbli għal terapija ta’ monitoraġġ huwa d-determinazzjoni tar-ram ħieles fis-seru li jiġi kkalkulat bl-użu tad-differenza bejn ir-ram totali u r-ram li jeħel ma’ ċeruloplasmin (il-livell normali tar-ram ħieles fis-seru normalment huwa ta’ 100 sa 150 mikrogramma/L).

Il-kejl tal-eskrezzjoni tar-ram fl-awrina jista’ jitwettaq waqt il-kura. Peress li t-terapija tal-kelazzjoni twassal għal żieda fil-livelli tar-ram fl-awrina, din tista’/mhux se tagħti riflessjoni eżatta tat-tagħbija żejda tar-ram fil-ġisem iżda tista’ tkun miżura utli ta’ konformità mal-kura.

Fil-bidu tat-terapija tal-kelazzjoni, jista’ jseħħ iggravar tas-sintomi kliniċi, inkluż deterjorazzjoni newroloġika, minħabba livell żejjed tar-ram ħieles fis-seru waqt ir-rispons inizjali għall-kura. Huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib sabiex tiġi ottimizzata d-doża jew tiġi adattata l-kura jekk ikun meħtieġ.

Popolazzjonijiet speċjali

Il-kura żejda ġġorr ir-riskju ta’ defiċjenza tar-ram. Għandu jsir monitoraġġ għal manifestazzjonijiet ta’ kura żejda, b’mod partkolari meta r-rekwiżiti tar-ram jistgħu jinbidlu, bħal fit-tqala (ara sezzjoni 4.6) u fit-tfal meta jkun meħtieġ kontroll xieraq tal-livelli tar-ram sabiex jiġi żgurat tkabbir u żvilupp mentali xieraq.

Il-pazjenti b’indeboliment tal-kliewi li jirċievu trientine għandhom jibqgħu taħt superviżjoni medika regolari għal kontroll xieraq tas-sintomi u tal-livelli tar-ram. Il-monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi huwa rakkomandat ukoll f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

* 1. **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

Trientine nstab li jnaqqas il-livelli tal-ħadid fis-seru, possibbilment billi jnaqqas l-assorbiment tiegħu, u jistgħu jkunu meħtieġa supplimenti tal-ħadid. Peress li l-ħadid u trientine jistgħu jinibixxu l-assorbiment ta’ xulxin, għandhom jittieħdu supplimenti tal-ħadid tal-inqas wara li jkunu għaddew sagħtejn mill-għoti ta’ trientine.

Peress li trientine ma jiġix assorbit biżżejjed wara teħid orali u l-mekkaniżmu ta’ azzjoni prinċipali jeħtieġ l-esponiment sistemiku tiegħu (ara sezzjoni 5.1), huwa importanti li l-pilloli miksijin b’rita jittieħdu fuq stonku vojt tal-inqas siegħa qabel l-ikel jew sagħtejn wara l-ikel u tal-inqas siegħa minn kwalunkwe prodott mediċinali ieħor, ikel, jew ħalib (ara sezzjoni 4.2). Dan jimassimizza l-assorbiment ta’ trientine u jnaqqas il-probabbiltà li l-prodott mediċinali jeħel ma’ metalli fl-apparat gastrointestinali. Madankollu, ma twettaq l-ebda studju dwar l-interazzjoni mal-ikel u għalhekk il-limitu tal-effett tal-ikel fuq l-esponiment sistemiku ta’ trientine mhux magħruf.

Għalkemm m’hemm l-ebda evidenza li l-kalċju jew l-antaċidi tal-manjeżju jbiddlu l-effikaċja ta’ trientine, huwa tajjeb li jiġi sseparat l-għoti tagħhom.

* 1. **Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Hemm data limitata dwar l-użu ta’trientine f’nisa tqal.

Studji f’annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, li probabbli kien riżultat ta’ defiċjenza tar-ram indotta minn trientine (ara sezzjoni 5.3).

Cuprior għandu jintuża fit-tqala biss wara kunsiderazzjoni b’attenzjoni tal-benefiċċji meta mqabbel mar-riskji tal-kura fil-pazjenta individwali. Il-fatturi li għandhom jiġu kkunsidrati jinkludu r-riskji assoċjati mal-marda nnifisha, ir-riskju ta’ dawk il-kuri alternattivi li huma disponibbli u l-effetti teratoġeniċi possibbli ta’ trientine (ara sezzjoni 5.3).

Peress li r-ram huwa meħtieġ għal tkabbir u żvilupp mentali xieraq, jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża sabiex jiġi żgurat li l-fetu ma jsirx defiċjenti mir-ram u huwa essenzjali monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenta (ara sezzjoni 4.4).

It-tqala għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib sabiex tiġi identifikata anormalità possibbli fil-fetu u biex jiġu vvalutati l-livelli tar-ram tal-omm fis-seru matul it-tqala. Id-doża ta’ trientine għandha tiġi aġġustata sabiex il-livelli tar-ram fis-seru jinżammu fil-medda normali.

Fejn xieraq, it-trabi li jitwieldu minn ommijiet ikkurati bi trientine għandhom jiġu mmonitorjati għal-livelli tar-ram fis-seru.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk trientine jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju gћat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Gћandha tittieћed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigћ jew twaqqafx it-trattament b’Cuprior, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament gћall-mara.

Fertilità

Mhux magħruf jekk trientine għandux effett fuq il-fertilità tal-bniedem.

* 1. **Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Cuprior m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

* 1. **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b’mod komuni bi trientine hi nawsja. Waqt il-kura jistgħu jseħħu anemija serja ta’ defiċjenza ta’ ħadid u kollite serja.

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ġew irrappurtati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin bl-użu ta' trientine għall-marda ta’ Wilson.

Il-frekwenza hija ddefinita bħala: komuni ħafna (≥1/10), komuni (≥1/100 sa 1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

|  |  |
| --- | --- |
| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Reazzjonijiet avversi** |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | *Mhux komuni:* anemija sideroblastika *Mhux magħruf:* anemija ta’ defiċjenza ta’ ħadid. |
| Disturbi gastro-intestinali | *Komuni:* nawsja.  *Mhux magħruf:* duodenite, kollite (inkluż kollite severa). |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | *Mhux komuni:* raxx tal-ġilda, ħakk, eritema.  *Mhux magħruf*: urtikarja. |

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. **Doża eċċessiva**

Każijiet okkażjonali ta’ doża eċċessiva bi trientine ġew irrappurtati. F’każijiet sa 20 g ta’ bażi ta’ trientine, ma kien hemm l-ebda effetti avversi apparenti rrappurtati. Doża eċċessiva kbira ta’ 40 g ta’ bażi ta’ trientine, irriżultat fi sturdament u rimettar li jillimita lilu nnifsu mingħajr l-ebda sintomi kliniċi oħrajn jew anormalitajiet bijokimiċi sinifikanti rrappurtati.

M’hemm l-ebda antidotu għal doża eċċessiva akuta bi trientine.

Kura żejda kronika tista’ twassal għal defiċjenza tar-ram u anemija sideroblastika reversibbli. Il-kura żejda u t-tneħħija eċċessiva tar-ram jistgħu jiġu mmonitorjati bl-użu tal-valuri tal-eskrezzjoni tar-ram fl-awrina u tar-ram li ma jeħilx ma’ ċeruloplasmin. Huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib sabiex tiġi ottimizzata d-doża jew tiġi adattata l-kura jekk ikun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

1. **PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**
   1. **Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Grupp farmakoterapewtiku: Prodotti oħra tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, prodotti varji tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX12.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Trientine huwa aġent kelanti tar-ram li l-mekkaniżmu ta’ azzjoni prinċipali tiegħu huwa li jelimina r-ram assorbit mill-ġisem bili jifforma kumpless stabbli li mbagħad jiġi eliminat permezz ta’ eskrezzjoni fl-awrina. Trientine jista’ wkoll jikkelata mar-ram fl-apparat intestinali u għalhekk jinibixxi assorbiment tar-ram.

* 1. **Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

F’pazjenti bil-marda ta’ Wilson, l-assorbiment ta’ trientine wara għoti orali huwa baxx u varjabbli. Il-profil farmakokinetiku ta’ Cuprior ġie evalwat wara doża orali waħda ta’ 450, 600 mg u 750 mg trientine f’individwi rġiel u nisa b’saħħithom. Il-livelli tal-plażma ta’ trientine għolew malajr wara għoti bil-livell massimu medjan li ntlaħaq wara 1.25 sigħat sa sagħtejn. Il-konċentrazzjoni tal-plażma ta’ trientine mbagħad niżlet b’mod multifażiku, għall-ewwel malajr, segwita minn fażi ta’ eliminazzjoni aktar bil-mod. Il-profili farmakokinetiċi globali kienu simili bejn l-irġiel u n-nisa, għalkemm l-irġiel kellhom livelli ogħla ta’ trientine.

Distribuzzjoni

Hemm ftit informazzjoni dwar id-distribuzzjoni ta’ trientine fl-organi u fit-tessuti.

Bijotrasformazzjoni

Trientine huwa aċetilat f’żewġ metaboliti maġġuri, N(1)-aċetiltrietilenetetramina (N(1)-acetyltriethylenetetramine, MAT) u N(1),N(10)-diaċetiltrietilenetetramina (N(1),N(10)-diacetyltriethylenetetramine, DAT). MAT jista’ wkoll jipparteċipa għall-attività klinika globali ta’ Curprior, madankollu, il-limitu ta’ MAT għall-effett globali ta’ Cuprior fuq il-livelli tar-ram għadu mhux determinat.

Eliminazzjoni

Trientine u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati malajr fl-awrina, għalkemm xorta jistgħu jiġu identifikati livelli baxxi ta’ trientine fil-plażma wara 20 siegħa. Trientine li ma jiġix assorbit jiġi eliminat permezz ta’ eskrezzjoni fl-ippurgar.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

L-esponimenti tal-plażma fil-bniedem urew relazzjoni lineari mad-dożi orali ta’ trientine.

* 1. **Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku bi trientine wera effetti mhux mixtieqa li ma dehrux waqt studji kliniċi, iżda dehru f’annimali f’livelli ta’ esponiment simili għal-livelli ta’ esponiment kliniku u b’rilevanza possibbli għall-użu kliniku kif spjegat:

Effett tossiku minn dożi ripetuti

Fi ġrieden mogħtija f’ilma tax-xorb, trientine wera frekwenzi miżjuda ta’ infjammazzjoni tal-interstitum tal-pulmun u ta’ infiltrazzjoni tax-xaħam periportali tal-fwied. Fil-milsa tal-irġiel dehret profilerazzjoni taċ-ċellula ematopojetika. Il-piż tal-kliewi u tal-ġisem naqsu fl-irġiel kif naqset ukoll l-inċidenza ta’ vakwolizzazzjoni ċitoplażmatika tal-kliewi. In-NOAEL ġie stabbilit b’madwar 92 mg/kg/jum għall-irġiel u 99 mg/kg/jum għan-nisa. F’firien li ngħataw dożi ta’ trientine orali, sa 600 mg/kg/jum għal 26 ġimgħa, l-istopatoloġija wriet inċidenza relatata mad-doża u severità ta’ pnewmonite interstizjali kronika fokali akkumpanjata minn fibrożi tal-ħajt alveolari. It-tibdil mirkoskopiku fil-pulmun ġie kkunsidrat indikattiv ta’ reazzjoni infjammatorja persistenti jew effett tossiku persistenti fuq iċ-ċelluli alveolari. Meta jiġi kkunsidrat li trientine għandu karatteristiċi irritanti, ġie stmat li l-pnewmonite interstizjali kronika osservata ġiet spjegata b'effett ċitotossiku ta’ trientine fuq l-akkumulazzjoni fiċ-ċelluli epiteljali bronkjolari u fil-pnewmoċiti alveolari. Dawn is-sejbiet ma kinux reversibbli. In-NOAEL tal-firien ġie kkunsidrat 50 mg/kg/jum għan-nisa, ma ġiex stabbilit NOAEL għall-irġiel.

Il-klieb li rċivew dożi orali ta’ trientine sa 300 mg/kg/jum, urew sintomi newroloġiċi u/jew muskolu-skeletriċi (mixja anormali, dirgħajn dgħajfa, rogħda fil-ġisem) fi studji ta’ effett tossiku minn dożi ripetuti, attribwiti lejn l-attività tat-tnaqqis tar-ram ta’ trientine. In-NOAEL ġie stabbilit b’50 mg/kg/jum li jirriżulta f’marġini ta’ sigurtà ta’ madwar 4 fl-irġiel u 17 fin-nisa, lejn esponimenti terapewtiċi fil-bniedem.

Effett tossiku fuq il-ġeni

B’mod globali, trientine wera effetti pożittivi fi studji ta’ effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro*, inkluż it-test Ames u t-testijiet ta’ effett tossiku fuq il-ġeni f’ċelluli tal-mammiferi. Madankollu, *in vivo*, trientine kien negattiv fit-test ta’ mirkonukleu tal-ġurdien.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Meta r-rodituri ġew tmati waqt it-tqala dieta li kien fiha trientine, il-frekwenza ta’ risorbimienti u l-frekwenza ta’ feti anormali fit-terminu wrew żieda relatata mad-doża. Dawn l-effetti huma possibbilment minħabba defiċjenza taż-żingu u r-ram indott minn trientine.

Tolleranza lokali

Data *in silico* tipprevedi li trientine juri karatteristiċi irritanti u ta’ sensitizzazzjoni. Ġew irrappurtati riżultati pożittivi għal potenzjal ta’ sensitizzazzjoni f'testijiet ta’ massimizzazzjoni fuq fniek tal-Indi.

1. **TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**
   1. **Lista ta’ eċċipjenti**

Qalba tal-pillola:

Mannitol.

Colloidal anhydrous silica.

Glycerol dibehenate.

Kisja b’rita tal-pillola:

Polyvinyl alcohol.

Talc.

Titanium dioxyde (E171).

Glycerol monocaprylocaprate (Type I).

Iron oxide yellow (E172).

Sodium laurisulfate.

* 1. **Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

* 1. **Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

30-il xahar.

* 1. **Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

* 1. **In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji OPA/Alu/PVC-Alu, kull folja fiha 8 pilloli miksijin b’rita.

Daqs tal-pakkett: 72 jew 96 pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

* 1. **Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

1. **DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Orphalan

226 Boulevard Voltaire

75011 Pariġi

Franza

1. **NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1199/001 72 pillola miksija b’rita

EU/1/17/1199/002 96 pillola miksija b’rita

1. **DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Settembru, 2017

1. **DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu./)

**ANNESS II**

1. **MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**
2. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
3. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**
4. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR**‑**RIGWARD TAL**‑**UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL**‑**PRODOTT MEDIĊINALI**
5. **MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

DELPHARM EVREUX  
5 rue du Guesclin  
27000 Evreux  
Franza

1. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali soġġett għal riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

1. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

* **Rapporti perjodiċi ta’ aġġornament dwar is-sikurezza**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta᾽ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

1. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR**‑**RIGWARD TAL**‑**UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL**‑**PRODOTT MEDIĊINALI**

* **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta᾽ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista᾽ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

1. **TIKKETTAR**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

* 1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cuprior 150 mg pilloli miksijin b’rita

trientine

* 1. **DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha trientine tetrahydrochloride ekwivalenti għal 150 mg trientine.

* 1. **LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**
  2. **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

72 pillola miksija b’rita

96 pillola miksija b’rita

* 1. **MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Fuljett ta’ tagħrif online fuq għandu jiġi inkluż il-kodiċi QR [http://www.cuprior.com](http://www.cuprior.com/)

Użu orali.

* 1. **TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

* 1. **TWISSIJA/TWISSIJIET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Ħu fuq stonku vojt, tal-inqas siegħa qabel l-ikel jew sagħtejn wara l-ikel u tal-inqas siegħa minn kwalunkwe prodott mediċinali ieħor, ikel, jew ħalib.

* 1. **DATA TA’ SKADENZA**

JIS

* 1. **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**
  2. **PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**
  3. **ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Orphalan

226 Boulevard Voltaire

75011 Pariġi - Franza

* 1. **NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1199/001 72 pillola miksija b’rita

EU/1/17/1199/002 96 pillola miksija b’rita

* 1. **NUMRU TAL-LOTT**

Lott

* 1. **KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**
  2. **ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**
  3. **INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Cuprior 150 mg

* 1. **IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

* 1. **IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}

SN: {numru}

NN: {numru}

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

* 1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cuprior 150 mg pilloli miksijin b’rita

trientine

* 1. **ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Orphalan

* 1. **DATA TA’ SKADENZA**

JIS

* 1. **NUMRU TAL-LOTT**

Lott

* 1. **OĦRAJN**

1. **FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Cuprior 150 mg pilloli miksijin b’rita**

trientine

Tista’ wkoll issib l-informazzjoni meta turi l-kodiċi QR ta’ hawn taħt bl-ismartphone jew permezz tas-sit elettoniku *għandu jiġi inkluż il-kodiċi QR* [http://www.cuprior.com](http://www.cuprior.com/)

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa' taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.

1. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F᾽dan il-fuljett**

1. X’inhu Cuprior u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Cuprior
3. Kif għandek tieħu Cuprior
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Cuprior
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. **X’inhu Cuprior u għalxiex jintuża**

Cuprior huwa mediċina li jintuża biex tikkura l-marda ta’ Wilson li fih is-sustanza attiva trientine.

Il-marda ta’ Wilson hija kondizzjoni ereditarja li fiha l-ġisem ma jkunx jista’ jittrasporta r-ram madwar il-ġisem bil-mod normali jew ineħħi r-ram bil-mod normali bħala sekrezzjoni mill-fwied għall-musrana. Dan ifisser li l-ammonti żgħar ta’ ram mill-ikel u x-xorb jinġemgħu f’livelli eċċessivi u jistgħu jwasslu għal ħsara fil-fwied u problemi fis-sistema nervuża. Din il-mediċina prinċipalment taħdem billi teħel mar-ram fil-ġisem li mbagħad tippermettilu jitneħħa fl-awrina minflok, u b’hekk tgħin biex tbaxxi l-livelli tar-ram. Din tista’ teħel ukoll mar-ram fil-musrana u għalhekk tnaqqas l-ammont li jieħu l-ġisem.

Cuprior jingħata lill-adulti, l-adoloxxenti u t-tfal minn età 5 snin ’il fuq li ma jistgħux jittolleraw mediċina oħra li tintuża biex tikkura din il-marda, li tissejjaħ peniċillamina.

1. **X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Cuprior**

**Tiħux Cuprior**

Jekk inti allerġiku għal trientine jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Cuprior.

Jekk diġà kont qed tieħu mediċina ta’ trientine oħra, it-tabib tiegħek jista’ jimmodifika d-doża ta’ kuljum tiegħek, in-numru ta’ pilloli jew in-numru ta' teħid fil-ġurnata meta teqleb għal kura b’Cuprior.

Għall-ewwel, is-sintomi tiegħek jistgħu jiggravaw wara l-bidu tal-kura. Jekk jiġri dan, inti trid tgħid lit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment id-demm u l-awrina tiegħek biex jiżgura li tirċievi d-doża t-tajba ta’ Cuprior sabiex tikkontrolla b’mod xieraq is-sintomi u l-livelli tar-ram tiegħek.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, għandek tgħid lit-tabib tiegħek peress li dan jista’ jindika li d-doża tiegħek ta’ Curprior għandha bżonn tiġi aġġustata ’l fuq jew ’l isfel.

Din il-mediċina tista’ wkoll tnaqqas il-livell tal-ħadid fid-demm tiegħek u t-tabib tiegħek jista’ jippreskrivi supplimenti tal-ħadid (ara sezzjoni “Mediċina oħra u Curprior” hawn taħt).

Jekk għandek problemi fil-kliewi, it-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment li d-doża ta’ kura hija xierqa u ma taffettwax il-funzjonament tal-kliewi tiegħek.

L-assoċjazzjoni ta’ trientine ma’ mediċina oħra li fiha ż-żingu mhijiex rakkomandata.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet bħal tal-lupus (is-sintomi jistgħu jinkludu raxx persistenti, deni, uġigħ fil-ġogi, u għeja) f’xi pazjenti li qelbu għal mediċina bi trientine wara mediċina b’peniċillamina. Madankollu ma kienx possibbli li jiġi ddeterminat jekk ir-relazzjoni kinitx minħabba trientine jew kura preċedenti b’peniċillamina.

**Tfal u adolexxenti**

It-tabib tiegħek se jwettaq verifiki aktar frekwenti sabiex jiżgura li l-livelli tar-ram tiegħek jinżammu f’livell xieraq għal tkabbir u żvilupp mentali normali.

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata fit-tfal minn età 5 snin jew inqas.

**Mediċini oħra u Cuprior**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra.

B’mod partikolari, trid tgħid lit-tabib tiegħek jekk diġà qed tieħu supplimenti tal-ħadid jew jekk tieħu rimedji ta’ indiġestjoni (mediċini li jnaqqsu l-iskumdità wara l-ikel). Jekk tieħu dawn il-mediċini, jista’ jkollok bżonn tieħu Cuprior f’ħin differenti tal-ġurnata għax inkella Cuprior jista’ ma jkunx daqshekk effettiv. Jekk tieħu supplimenti tal-ħadid, kun ċert li tal-inqas ikunu għaddew sagħtejn bejn meta tieħu Cuprior u meta tieħu s-supplimenti tal-ħadid.

**Tqala u treddigħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Huwa importanti ħafna li tkompli l-kura biex tnaqqas ir-ram waqt it-tqala. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddiskutu b’mod sħiħ il-benefiċċji potenzjali tal-kura waqt li tikkunsidraw xi riskji possibbli li jista’ jkun hemm. It-tabib tiegħek se jirrakkomandalek liema kura u liema doża huma l-aħjar fis-sitwazzjoni tiegħek.

Jekk inti tqila u qed tieħu Cuprior, inti se tiġi mmonitorjata waqt it-tqala tiegħek għal xi effetti fuq it-tarbija jew tibdiliet fil-livelli tar-ram tiegħek. Meta titwieled it-tarbija tiegħek, il-livell tar-ram fid-demm tat-tarbija wkoll se jiġi mmonitorjat.

Mhux magħruf jekk Cuprior jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’ jew jekk qed tippjana li tagħmel dan. It-tabib tiegħek imbagħad se jgħinek tiddeċiedi dwar jekk għandekx twaqqaf it-treddigћ jew tiqafx tieħu Cuprior, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju ta’Cuprior gћall-mara. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar liema kura u liema doża huma l-aħjar fis-sitwazzjoni tiegħek.

**Sewqan u tħaddim ta' magni**

Cuprior mhux mistenni li jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq karozza jew tħaddem xi għodod jew magni.

1. **Kif għandek tieħu Cuprior**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Fl-adulti ta’ kull età, id-doża totali rakkomandata ta’ kuljum hija 3 sa 6**½** pilloli kull jum (li jammontaw għat-total ta’ bejn 450 u 975 mg). Dan it-total ta’ kuljum se jinqasam f’2 sa 4 dożi iżgħar li għadhom jittieħdu matul il-ġurnata. It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek tieħu pilloli u kemm spiss fil-ġurnata. Jekk ikun hemm bżonn, il-pilloli jistgħu jinqasmu min-nofs.

**Użu fit-tfal u fl-adolexxenti**

Id-doża li se tieħu normalment tkun aktar baxxa milli dik għall-adulti u tiddependi fuq l-età u l-piż tal-ġisem tiegħek.

Id-doża totali normali ta’ kuljum hija bejn 225 u 600 mg (1**½** sa 4 pilloli kuljum), li mbagħad tinqasam f’2 sa 4 dożi iżgħar li għandhom jittieħdu matul il-ġurnata. It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek tieħu pilloli u kemm spiss fil-ġurnata.

Ladarba tkun bdejt il-kura, it-tabib tiegħek jista’ jaġġusta d-doża abbażi tar-rispons għall-kura.

Ibla’ l-pilloli mal-ilma fuq stonku vojt, tal-inqas siegħa qabel l-ikel jew sagħtejn wara l-ikel u tal-inqas siegħa minn kwalunkwe prodott mediċinali ieħor, ikel, jew ħalib.

Jekk tieħu supplimenti tal-ħadid, ħudhom tal-inqas sagħtejn wara li tieħu doża ta’ Cuprior.

**Jekk tieħu Cuprior aktar milli suppost**

Ħu Cuprior biss kif ġie preskritt lilek. Jekk taħseb li stajt ħadt Cuprior aktar milli ntqallek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**Jekk tinsa tieħu Cuprior**

M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Sempliċiment ħu d-doża tiegħek li jmiss skont il-ħin skedat regolari tagħha.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**Jekk tieqaf tieħu Cuprior**

Din il-mediċina hija għal użu fit-tul. Twaqqafx il-kura tiegħek mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek anki jekk tħossok aħjar għax il-marda ta’ Wilson hija kondizzjoni tul il-ħajja.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

1. **Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Ġew irrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin:

*Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)*

1. tħossok imdardar/imdardra (nawsja)

*Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

1. raxx tal-ġilda
2. ħakk
3. anemija

*Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)*

1. taqlib u skumdità tal-istonku, inkluż uġigħ fl-istonku sever (duodenite)
2. infjammazjoni tal-musrana li tista’ twassal għal eż. uġigħ addominali, dijarea rikkorrenti u demm fl-ippurgar (kollite)
3. nuqqas fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demm minħabba livell baxx ta’ ħadid fid-demm tiegħek (defiċjenza tal-ħadid)
4. urtikarja (raxx bħal dak ikkawżat mill-ħurrieq jew ħorriqija).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

1. **Kif taħżen Cuprior**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

1. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Cuprior**

Is-sustanza attiva hi trientine. Kull pillola miksija b’rita (pillola) fiha trientine tetrahydrochloride ekwivalenti għal 150 mg trientine.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: mannitol, colloidal anhydrous silica u glycerol dibehenate.

Kisja b’rita tal-pillola: polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxyde (E171), glycerol monocaprylocaprate (Type I), iron oxide yellow (E172) u sodium laurisulfate

**Kif jidher Cuprior u l-kontenut tal-pakkett**

Pillola miksija b’rita safra għal bajda fl-isfar, 16 mm x 8 mm rettangolari b’sinjal imnaqqax fuq kull naħa. Il-pillola miksija b’rita tista’ tinqasam f’dożi ndaqs.

Folji OPA/Alu/PVC-Alu, kull folja fiha 8 pilloli miksijin b’rita. Cuprior huwa disponibbli f’pakketti li jkun fihom Pakkett ta’ 72 jew 96 pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Orphalan

226 Boulevard Voltaire

75011 Pariġi

Franza

**Manifattur**

Delpharm Evreux

5 rue du Guesclin

27000 Evreux

Franza

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’ .**

**Sorsi oħra ta᾽ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.