

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cuprior 150 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient du tétrachlorhydrate de trientine équivalant à 150 mg de trientine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé oblong de couleur jaune de 16 mm x 8 mm portant une barre de cassure sur chaque face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Cuprior est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement ne doit être instauré que par des spécialistes expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson.

#### Posologie

La dose initiale doit généralement correspondre à la dose la plus faible dans la plage recommandée ; la dose doit ensuite être adaptée en fonction de la réponse clinique du patient (voir rubrique 4.4).

#### Adultes

La dose recommandée est de 450 mg à 975 mg par jour (3 comprimés pelliculés à 6 comprimés pelliculés et demi) fractionnée en 2 à 4 prises.

#### Population pédiatrique

La dose initiale chez les enfants et adolescents est plus faible que chez les adultes, elle dépend de l'âge et peut être calculée en fonction du poids. La dose doit ensuite être adaptée en fonction de la réponse clinique de l'enfant (voir rubrique 4.4).

#### *Enfants et adolescents (âgés de 5 ans à 18 ans)*

La dose est généralement de 225 mg à 600 mg par jour (1 comprimé pelliculé et demi à 4 comprimés pelliculés) fractionnée en 2 à 4 prises.

#### *Enfants âgés de moins de 5 ans*

La sécurité et l'efficacité de la trientine chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies. La forme pharmaceutique n'est pas adaptée à l'administration chez les enfants de moins de 5 ans.

Les doses recommandées de Cuprior sont exprimées en mg de trientine base (et non en mg du sel de tétrachlorhydrate de trientine).

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

##### *Insuffisance rénale*

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.4).

#### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec de l'eau. Les comprimés pelliculés sécables peuvent être divisés en deux moitiés égales si nécessaire, pour obtenir une dose plus précise ou faciliter l'administration.

Il est important de prendre Cuprior à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après les repas et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

La prudence est recommandée en cas de relais d'une autre formulation de trientine, car les doses exprimées en trientine base peuvent ne pas être équivalentes (voir rubrique 4.2).

La trientine est un agent chélateur qui diminue les taux de fer sérique. Des suppléments de fer peuvent être nécessaires en cas d'anémie ferriprive et doivent être administrés séparément de la trientine (voir rubrique 4.5).

L'association de trientine et de zinc n'est pas recommandée. Il n'existe que des données limitées sur une administration concomitante et aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite.

Chez des patients qui étaient traités antérieurement par la D-pénicillamine, des réactions lupoides ont été rapportées lors de traitements ultérieurs par la trientine ; il n'est toutefois pas possible de déterminer s'il existe une relation causale avec la trientine.

#### Surveillance

Les patients traités par Cuprior doivent faire l'objet d'un suivi médical régulier et être surveillés pour un contrôle adéquat des symptômes et de la cuprémie afin d'optimiser la dose (voir rubrique 4.2).

L'objectif du traitement d'entretien est de maintenir le taux de cuivre libre sérique dans des limites acceptables. L'indice le plus fiable pour la surveillance du traitement est la détermination du taux de cuivre libre sérique, qui est calculé comme la différence entre les taux de cuivre total et de cuivre lié à la céruloplasmine (le taux normal de cuivre libre sérique est généralement de 100 à 150 microgrammes/L).

La cuprurie peut être déterminée pendant le traitement. Puisque le traitement chélateur entraîne une augmentation du taux de cuivre urinaire, il est possible que cette cuprurie ne reflète pas exactement la surcharge en cuivre dans l'organisme, mais elle peut être une mesure utile de l'observance du traitement.

Une aggravation des symptômes cliniques, y compris une détérioration neurologique, peut survenir au début du traitement chélateur en raison d'un excès de cuivre libre sérique lors de la réponse initiale au traitement. Une surveillance étroite s'impose pour optimiser la dose ou adapter le traitement si nécessaire.

#### Populations particulières

Un excès de ce traitement entraîne un risque de carence en cuivre. De telles manifestations doivent être surveillées, en particulier dans les situations où les besoins en cuivre peuvent changer, par exemple pendant la grossesse (voir rubrique 4.6) et chez les enfants lorsqu'un contrôle approprié du taux de cuivre est nécessaire pour garantir une croissance et un développement mental satisfaisants.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale traités par la trientine, le contrôle adéquat des symptômes et de la cuprémie doit être effectué régulièrement. Une surveillance étroite de la fonction rénale est également recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La trientine diminue le taux de fer sérique, potentiellement en réduisant son absorption, et une supplémentation en fer peut être nécessaire. Le fer et la trientine pouvant inhiber mutuellement leur absorption, les suppléments en fer doivent être pris au moins deux heures après la trientine.

Puisque la trientine est faiblement absorbée après administration orale et que le principal mécanisme d'action nécessite une exposition systémique (voir rubrique 5.1), il est important que les comprimés pelliculés soient pris à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après les repas et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait (voir rubrique 4.2). Cela maximise l'absorption de la trientine et diminue la probabilité de liaison du médicament aux métaux présents dans l'appareil digestif. Cependant, il n'a pas été réalisé d'études d'interactions avec les aliments et l'ampleur de l'effet des aliments sur l'exposition systémique à la trientine n'est pas connue.

Bien qu'il n'existe pas de données indiquant que les antiacides à base de calcium ou de magnésium modifient l'efficacité de la trientine, il est de bonne pratique de séparer leur administration.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la trientine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, qui était probablement due à la carence en cuivre induite par la trientine (voir rubrique 5.3).

Cuprior ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation attentive chez chaque patiente du rapport bénéfice-risque du traitement. Les facteurs dont il convient de tenir compte comprennent les risques associés à la maladie elle-même, les risques des alternatives thérapeutiques disponibles et les effets tératogènes possibles de la trientine (voir rubrique 5.3).

Le cuivre étant nécessaire pour permettre la croissance et le développement mental, une surveillance étroite de la patiente est essentielle (voir rubrique 4.4), et des ajustements posologiques peuvent être requis pour éviter une carence en cuivre chez le fœtus.

La grossesse doit être étroitement surveillée afin de détecter une anomalie fœtale éventuelle et pour suivre la cuprémie de la mère tout au long de la grossesse. La dose de trientine utilisée doit être ajustée afin de maintenir le taux de cuivre sérique dans des limites normales.

Chez les nourrissons dont la mère est traitée par la trientine, la cuprémie doit être surveillée le cas échéant.

#### Allaitement

On ne sait pas si la trientine est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit donc être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit de ne pas instaurer ou d'interrompre le traitement avec Cuprior en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

#### Fertilité

On ne sait pas si la trientine a un effet sur la fertilité humaine.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Cuprior n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec la trientine. Une anémie ferriprive grave et une colite sévère peuvent survenir au cours du traitement.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors du traitement par la trientine pour la maladie de Wilson. Leur fréquence est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classe du système d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Peu fréquent</i> : anémie sidéroblastique. <i>Fréquence indéterminée</i> : anémie ferriprive.
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> : nausées. <i>Fréquence indéterminée</i> : duodénite, colite (incluant colite sévère).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Peu fréquent</i> : éruption cutanée, prurit, érythème. <i>Fréquence indéterminée</i> : urticaire.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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 – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des cas de surdosage de trientine ont été rapportés. Lors de surdosages allant jusqu'à 20 g de trientine base, aucun effet indésirable n'a été observé. Un cas de surdosage important de 40 g de trientine base a entraîné des sensations vertigineuses et des vomissements spontanément résolutifs, sans séquelles cliniques ni anomalies biochimiques significatives.

Il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage aigu de trientine.

Un traitement excessif chronique peut entraîner une carence en cuivre et une anémie sidérolastique réversible. Le surtraitement et l'élimination excessive du cuivre peuvent être surveillés à l'aide des valeurs de la cuprurie et du taux de cuivre non lié à la céruloplasmine. Une surveillance étroite s'impose pour optimiser la dose ou adapter le traitement si nécessaire (voir rubrique 4.4).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, divers médicaments des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX12.

#### Mécanisme d'action

La trientine est un agent chélateur du cuivre dont le principal mécanisme d'action est d'éliminer de l'organisme le cuivre absorbé en formant un complexe stable qui est ensuite éliminé par excrétion urinaire. La trientine peut également chélater le cuivre dans l'appareil digestif et inhiber ainsi son absorption.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Après administration orale, l'absorption de la trientine est faible et variable chez les patients atteints de la maladie de Wilson. Le profil pharmacocinétique de Cuprior a été évalué après administration d'une dose orale unique de 450 mg, 600 mg ou 750 mg de trientine chez des hommes et femmes volontaires sains. Les concentrations plasmatiques de trientine ont augmenté rapidement après l'administration, la concentration maximale médiane étant atteinte après 1,25 à 2 heures. La concentration plasmatique de trientine diminuait ensuite de façon multiphasique, d'abord rapidement, avec ensuite une phase d'élimination plus lente. Les profils pharmacocinétiques globaux étaient comparables chez les hommes et les femmes, bien que les concentrations de trientine aient été plus élevées chez les hommes.

#### Distribution

Il existe peu d'informations sur la distribution de la trientine dans les organes et les tissus.

#### Biotransformation

La trientine est acétylée en deux métabolites majeurs, la N(1)-acétyl-triéthylènetétramine (MAT) et la N(1),N(10)-diacétyl-triéthylènetétramine (DAT). Il est possible que la MAT contribue également à l'activité clinique globale de Cuprior ; cependant, l'ampleur du rôle de la MAT pour l'effet global de Cuprior sur le taux de cuivre reste à déterminer.

## Élimination

La trientine et ses métabolites sont rapidement excrétés dans les urines, bien que des concentrations plasmatiques faibles de trientine puissent encore être détectées après 20 heures. La trientine non absorbée est éliminée par voie fécale.

## Linéarité/non-linéarité

Chez l'être humain, l'exposition plasmatique présente une relation linéaire avec la dose de trientine administrée par voie orale.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques obtenues avec la trientine ont montré des effets indésirables qui n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme. Ces effets indésirables pourraient donc se révéler pertinents en clinique humaine.

## Toxicité à doses répétées

La trientine administrée dans l'eau de boisson chez la souris a entraîné une fréquence accrue d'inflammation de l'interstitium pulmonaire et de stéatose hépatique périportale. Chez les mâles, une prolifération des cellules hématopoïétiques dans la rate a été observée, ainsi qu'une diminution du poids corporel, et une diminution du poids des reins, ainsi que de l'incidence de vacuolisation cytoplasmique dans les reins. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à environ 92 mg/kg/jour chez les mâles et 99 mg/kg/jour chez les femelles. Chez des rats ayant reçu des doses orales de trientine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour pendant 26 semaines, l'histopathologie a montré une pneumopathie interstitielle focale chronique dont l'incidence et la sévérité étaient liées à la dose, accompagnée de fibrose des parois alvéolaires. Les modifications microscopiques observées dans le poumon ont été considérées comme indiquant une réaction inflammatoire permanente ou un effet toxique persistant sur les cellules alvéolaires. Sachant que la trientine a des propriétés irritantes, il a été estimé que la pneumopathie interstitielle chronique observée s'expliquait par un effet cytotoxique de la trientine après son accumulation dans les cellules épithéliales bronchiolaires et les pneumocytes alvéolaires. Ces anomalies n'étaient pas réversibles. Chez le rat, la DSENO a été estimée à 50 mg/kg/jour chez les femelles et n'a pas été établie chez les mâles.

Dans les études de toxicité à doses répétées, des chiens recevant des doses orales de trientine allant jusqu'à 300 mg/kg/jour ont présenté des symptômes cliniques neurologiques et/ou musculo-squelettiques (démarche anormale, ataxie, faiblesse des membres, tremblements) imputés à une déplétion en cuivre due à la trientine. La DSENO a été établie à 50 mg/kg/jour, soit des marges de sécurité d'environ 4 chez les mâles et 17 chez les femelles par rapport à l'exposition aux doses thérapeutiques chez l'humain.

## Génotoxicité

Globalement, les études de génotoxicité *in vitro* de la trientine se sont révélées positives, y compris le test d'Ames et les essais de génotoxicité sur cellules de mammifères. *In vivo* toutefois, la trientine n'a pas été observée génotoxique dans le test des micronoyaux chez la souris.

## Toxicité sur la reproduction et le développement

Chez des rongeurs recevant la trientine dans l'alimentation pendant la gestation, une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des résorptions et des fœtus anormaux à terme a été observée. Il est possible que ces effets soient dus à la carence en cuivre et en zinc induite par la trientine.

## Tolérance locale

Les données *in silico* semblent indiquer que la trientine a des propriétés irritantes et sensibilisantes. Des résultats positifs pour le potentiel de sensibilisation ont été rapportés dans les tests de maximisation chez le cochon d'Inde (GMPT – *Guinea Pig Maximisation Test*).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Mannitol  
Silice colloïdale anhydre  
Dibéhénate de glycérol

#### Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique  
Talc  
Dioxyde de titane (E 171)  
Monocaprylocaprate de glycérol (Type I)  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Laurisulfate de sodium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en oPA/Alu/PVC//Alu ; chaque plaquette contient 8 comprimés pelliculés.  
Présentation : 72 ou 96 comprimés pelliculés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orphalan  
226 boulevard Voltaire  
75011 Paris  
France



**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1199/001 72 comprimés pelliculés

EU/1/17/1199/002 96 comprimés pelliculés

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 5 septembre 2017

Date du dernier renouvellement : 18 août 2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Delpharm Évreux  
5 rue du Guesclin  
27000 Évreux  
France

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cuprior 150 mg comprimés pelliculés  
trientine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient du tétrachlorhydrate de trientine équivalent à 150 mg de trientine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
72 comprimés pelliculés  
96 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Notice en ligne sur *code QR à insérer* <http://www.cuprior.com>.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

À prendre à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après les repas et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orphalan  
226 boulevard Voltaire  
75011 Paris, France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1199/001 72 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1199/002 96 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cuprior 150 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cuprior 150 mg comprimés pelliculés  
trientine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orphalan

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



## **B. NOTICE**

## **Notice : Information du patient**

### **Cuprior 150 mg comprimés pelliculés** Trientine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Cuprior et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cuprior
3. Comment prendre Cuprior
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cuprior
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Cuprior et dans quels cas est-il utilisé**

Cuprior est un médicament qui contient la substance active trientine et qui est utilisé pour traiter la maladie de Wilson.

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire dans laquelle l'organisme ne peut pas transporter le cuivre dans le corps de façon normale, ou l'éliminer normalement sous forme de sécrétion dans l'intestin à partir du foie. Cela signifie que les petites quantités de cuivre provenant des aliments et des boissons s'accumulent à des niveaux excessifs, ce qui peut provoquer une atteinte hépatique et des troubles du système nerveux. Ce médicament agit principalement en se liant au cuivre dans l'organisme, ce qui permet ainsi au cuivre d'être éliminé dans les urines au lieu de s'accumuler et contribue à diminuer le taux de cuivre. Il peut également se lier au cuivre dans l'appareil digestif et diminuer ainsi la quantité de cuivre absorbée dans l'organisme.

Cuprior est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne peuvent pas tolérer un autre médicament utilisé pour traiter cette maladie, appelé pénicillamine.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cuprior**

##### **Ne prenez jamais Cuprior**

- si vous êtes allergique à la trientine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Cuprior.

Si vous preniez déjà un autre médicament à base de trientine, votre médecin modifiera peut-être votre dose quotidienne, le nombre de comprimés ou le nombre de prises par jour lors du changement pour le traitement par Cuprior.

Il est possible qu'initialement, vos symptômes s'aggravent au début du traitement. Si c'est le cas, vous devrez le signaler à votre médecin.

Votre médecin demandera des analyses de sang et d'urine régulières afin de garantir que vous recevez la dose correcte de Cuprior pour contrôler de façon adéquate vos symptômes et votre taux de cuivre.

Si vous présentez des effets indésirables, vous devez en parler à votre médecin, car cela peut indiquer qu'il est nécessaire d'augmenter ou de diminuer votre dose de Cuprior.

Ce médicament peut également diminuer le taux de fer dans le sang et votre médecin pourra vous prescrire des suppléments de fer (voir la rubrique « Autres médicaments et Cuprior » ci-dessous).

Si vous présentez des troubles rénaux, votre médecin contrôlera régulièrement que la dose du médicament est appropriée et n'a pas d'effet nocif sur le fonctionnement de vos reins.

L'association de trientine avec un autre médicament contenant du zinc n'est pas recommandée.

Des réactions de type lupus (apparition de symptômes persistants tels qu'une éruption cutanée, une fièvre, des douleurs articulaires et une fatigue) ont été rapportées chez certains patients après le changement d'un médicament à base de pénicillamine pour un médicament à base de trientine. Cependant, il n'a pas été possible de déterminer si la réaction était due à la trientine ou au traitement antérieur par la pénicillamine.

### **Enfants et adolescents**

Votre médecin effectuera des contrôles plus fréquemment pour vérifier que votre taux de cuivre est maintenu à une valeur appropriée pour permettre une croissance et un développement mental normaux.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

### **Autres médicaments et Cuprior**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, vous devez informer votre médecin si vous prenez déjà des suppléments de fer ou si vous prenez des médicaments pour traiter la dyspepsie (des médicaments qui diminuent la gêne après les repas). Si vous prenez ces médicaments, vous devrez peut-être prendre Cuprior à un moment différent de la journée, sinon, l'efficacité de Cuprior pourrait être diminuée. Si vous prenez des suppléments de fer, veillez à les prendre au moins deux heures après Cuprior.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il est très important de poursuivre le traitement pour diminuer le taux de cuivre pendant la grossesse. Vous devez parler de façon approfondie avec votre médecin des bénéfices potentiels du traitement par rapport à tous les risques éventuels. Votre médecin vous recommandera le traitement et la dose les plus appropriés dans votre situation.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez Cuprior, vous serez surveillée pendant toute votre grossesse afin de détecter d'éventuels effets sur l'enfant ou des modifications de votre taux de cuivre. Après la naissance, le taux sanguin de cuivre de l'enfant sera également contrôlé.

On ne sait pas si Cuprior peut passer dans le lait maternel. Il est important d'informer votre médecin si vous allaitez ou si vous prévoyez de le faire. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter de prendre Cuprior, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice de Cuprior pour vous. Il déterminera le traitement et la dose les plus appropriés dans votre situation.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Cuprior ne devrait pas avoir d'influence sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou machines.

### **Cuprior contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Cuprior**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Adultes**

Chez les adultes de tous âges, la dose quotidienne totale recommandée est de 3 comprimés à 6 comprimés et demi par jour (soit une dose totale de 450 mg à 975 mg). Cette dose totale quotidienne doit être fractionnée en 2 à 4 prises, à répartir pendant la journée. Votre médecin vous dira combien de comprimés vous devez prendre et combien de fois par jour. Si nécessaire, les comprimés peuvent être coupés en deux.

### **Utilisation chez les enfants et adolescents (âgés de 5 à 18 ans)**

La dose à prendre est généralement plus faible que chez un adulte et dépend de votre âge et de votre poids.

La dose quotidienne totale habituelle est de 225 mg à 600 mg (1 comprimé et demi à 4 comprimés par jour), qui doit être fractionnée en 2 à 4 prises, à répartir pendant la journée. Votre médecin vous dira combien de comprimés vous devez prendre et combien de fois par jour. Si nécessaire, les comprimés peuvent être coupés en deux.

Après le début du traitement, votre médecin pourra ajuster la dose en fonction de votre réponse au traitement.

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau. Ce médicament doit être pris à jeun, **au moins une heure avant ou deux heures après les repas** et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait.

Si vous prenez des suppléments de fer, ils doivent être pris au moins deux heures après la prise de Cuprior.

### **Si vous avez pris plus de Cuprior que vous n'auriez dû**

Vous ne devez prendre Cuprior que comme il vous a été prescrit. Si vous pensez que vous avez pris plus de Cuprior que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez pris une dose plus élevée que vous n'auriez dû, vous pourriez présenter des nausées, des vomissements et des sensations vertigineuses.

### **Si vous oubliez de prendre Cuprior**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne prenez pas la dose oubliée et prenez votre prochaine dose au moment habituel.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Si vous arrêtez de prendre Cuprior**

Ce médicament est un traitement au long cours. N'arrêtez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux, car la maladie de Wilson est une affection à vie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)*

- nausées (« mal au cœur »).

*Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)*

- éruptions cutanées ;
- rougeur de la peau (érythème) ;
- démangeaisons,
- anémie.

*Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*

- gêne et inconfort abdominaux, notamment douleurs abdominales intenses (duodénite) ;
- inflammation de l'intestin pouvant provoquer par exemple des douleurs abdominales, une diarrhée récurrente et la présence de sang dans les selles (colite) ;
- diminution du nombre de globules rouges due à un taux faible de fer dans le sang (carence en fer) ;
- urticaire.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Cuprior**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

#### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

##### **Ce que contient Cuprior**

- La substance active est la trientine. Chaque comprimé pelliculé contient du tétrachlorhydrate de trientine équivalant à 150 mg de trientine.
- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : mannitol, silice colloïdale anhydre et dibéhénate de glycérol.

Pelliculage du comprimé : alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E 171), monicaprylocaprate de glycérol (Type I), oxyde de fer jaune (E 172) et laurissulfate de sodium. (voir « Cuprior contient du sodium » à la rubrique 2).

### **Comment se présente Cuprior et contenu de l’emballage extérieur**

Cuprior se présente sous forme de comprimés pelliculés oblongs de couleur jaune de 16 mm x 8 mm portant une barre de cassure sur chaque face.

Cuprior est présenté en plaquettes contenant 72 ou 96 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**

Orphalan  
226 boulevard Voltaire  
75011 Paris  
France

### **Fabricant**

Delpharm Évreux  
5 rue du Guesclin  
27000 Évreux  
France

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Vous pouvez également trouver les informations en scannant le code QR ci-dessous avec un smartphone *code QR à insérer* ou sur le site Internet <http://www.cuprior.com>.

### **Autres sources d’informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d’autres sites concernant les maladies rares et leurs traitements.