

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cufence 200 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg триентинов дихидрохлорид, еквивалентен на 200 mg триентин (trientine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Бяла капсула с овална форма, размер 0 с отпечатан надпис със сиво мастило „Cufence“.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Cufence е предназначен за лечение на болестта на Wilson при пациенти с непоносимост към лечение с D-пенициламин, при възрастни, юноши и деца над 5-годишна възраст.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да бъде предприето само от лекари специалисти с опит в лечението на болестта на Wilson.

#### Дозировка

Началната доза обикновено отговаря на най-ниската препоръчителна доза и след това дозата трябва да се адаптира в съответствие с клиничния отговор на пациента (вж. точка 4.4).

Препоръчителната доза е 800-1600 mg (4-8 капсули) на ден, разпределени в 2 до 4 отделни приема.

Препоръчителните дози Cufence са изразени в mg триентин база (т.е. не в mg сол триентинов дихидрохлорид) (вж. точка 4.4).

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Няма достатъчно клинична информация за Cufence, за да се определи дали съществуват разлики между отговора при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти. Общо взето изборът на дозата трябва да се прави с повишено внимание, започвайки от долната граница на дозовия диапазон, препоръчителен за възрастни, и като се вземат предвид по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и съпътстващите заболявания или друга лекарствена терапия.

##### *Бъбречно увреждане*

Информацията при пациенти с бъбречно увреждане е ограничена. Затова препоръчителната доза при пациенти с бъбречно увреждане е същата както при възрастни. За конкретни предпазни мерки вижте точка 4.4.

#### *Чернодробно увреждане*

Информацията при пациенти с чернодробно увреждане е ограничена. Затова препоръчителната доза при пациенти с чернодробно увреждане е същата както при възрастни. За конкретни предпазни мерки вижте точка 4.4.

#### *Пациенти, които имат предимно чернодробни симптоми*

Препоръчителната доза при пациенти, които имат предимно чернодробни симптоми, е същата както препоръчителната доза при възрастни. Препоръчително е обаче пациентите, които имат чернодробни симптоми, да се наблюдават на всеки две или три седмици след началото на лечението с Cufence.

#### *Пациенти, които имат предимно неврологични симптоми*

Препоръките за дозата са същите както при възрастни. Въпреки това повишаването на дозата следва да бъде с умерено и с внимание, и да бъде адаптирано в съответствие с клиничния отговор на пациента, като например влошаване на тремора, тъй като пациентите могат да бъдат изложени на риск от неврологично влошаване в началото на лечението (вж. точка 4.4). Освен това е препоръчително пациентите, които имат неврологични симптоми, да се наблюдават на всеки една или две седмици след началото на лечението с Cufence до достигане на таргетната доза.

#### *Педиатрична популация*

Дозата е по-ниска от тази при възрастни и зависи от възрастта и телесното тегло. Дозата трябва да се адаптира в съответствие с клиничния отговор. В началото на терапията се използват 400 – 1 000 mg (2 – 5 капсули) (вж. точка 4.4).

#### *Деца < 5 години*

Безопасността и ефикасността на Cufence при деца на възраст от 0 до 5 години все още не е установена. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода.

Важно е Cufence да се приема на празен стомах, най-малко един час преди хранене или два часа след хранене, и най-малко с един час разстояние от приема на друг лекарствен продукт, храна или мляко (вж. точка 4.5).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Когато при лечението на пациент се преминава от един вид лекарствена форма на триентин към друг, се препоръчва повишено внимание, тъй като се предлагат различни соли на триентин, които могат да имат различно съдържание на триентин (база) и различна бионаличност. Може да е необходимо адаптиране на дозата (вж. точка 4.2).

Триентин е хелатообразувател, за който е установено, че намалява нивата на желязо в серума. В някои случаи може да е необходимо да се добави прием на желязо. Съпътстващото перорално приложение на желязо трябва да бъде по различно време от приема на триентин (вж. точка 4.5).

Комбинирането на триентин с цинк не се препоръчва. Данните относно съпътстващото им приложение са ограничени и не могат да бъдат дадени препоръки за конкретни дози.

Липсват доказателства, че антиациди, съдържащи калций и магнезий, променят ефикасността на триентин, но се препоръчва тяхното приложение да бъде отделно (вж. точка 4.5).

При пациенти, които преди това са лекувани с D-пенициламин, се съобщават подобни на лупус реакции по време на последващо лечение с триентин, но не е възможно да се определи дали има причинно-следствена връзка с триентин.

#### Наблюдение

Пациентите, приемащи Cufence, трябва да останат под редовно медицинско наблюдение и да се наблюдават чрез използване на всички налични клинични данни за осигуряване на подходящ контрол на клиничните симптоми и нивото на мед с цел оптимизиране на лечението.

Препоръчва се честотата на наблюдението да бъде най-малко два пъти годишно. По-често наблюдение се препоръчва по време на началната фаза на лечение и по време на фазите на прогресиране на заболяването, или когато се прави адаптиране на дозата, което следва да бъде определено от лекуващия лекар (вж. точка 4.2).

Целта на поддържащото лечение е да се поддържат нивата на несвързана мед в плазмата (позната още като несвързана с церулоплазмин мед в плазмата) и отделянето на мед с урината в рамките на допустимите граници.

Определянето на несвързана мед в серума, която се изчислява чрез разликата между общото количество мед и количеството свързана с церулоплазмин мед (нормалното ниво на несвързана мед в серума обикновено е от 100 до 150 микрограма/l), може да бъде полезен показател при наблюдение на терапията.

Измерването на екскрецията на мед в урината може да се направи по време на терапията. Тъй като хелатотерапията води до повишаване на нивата на мед в урината, това може да даде/да не даде точна оценка за прекомерното натоварване на организма с мед, но може да е полезен показател по отношение на придържането към лечението.

Използването на подходящи таргетни диапазони на параметрите, свързани с нивата на мед е описано в ръководствата за клинична практика, свързана с болестта на Wilson.

Подобно на всички средства, които свързват медта, свърхлечението носи риск от образуване на дефицит на мед, което е особено вредно при деца и бременни жени (вж. точка 4.6), тъй като медта е необходима за правилния растеж и умствено развитие. Поради тази причина трябва да се извършва наблюдение за прояви на свърхлечение.

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане, които приемат триентин, трябва да останат под редовно медицинско наблюдение за подходящ контрол на симптомите и нивата на мед. При тези пациенти освен това се препоръчва внимателно наблюдение на бъбречната и/или чернодробната функция (вж. точка 4.2).

Влошаване на неврологичните симптоми може да настъпи в началото на хелатотерапията, вследствие на излишък на несвързана мед в серума по време на първоначалния отговор към лечението. Възможно е този ефект да бъде по-явен при пациенти с предварително съществуващи неврологични симптоми. Препоръчително е пациентите да се наблюдават внимателно за такива признаци и симптоми и да се обмисли внимателно титриране на дозата до достигане на препоръчителната терапевтична доза и дозата да се намали, ако това е необходимо.

Адаптиране на дозата триентин следва да се обмисли в случай на признаци на намалена ефикасност, като например (персистиращо) повишение на чернодробните ензими и влошаване на тремора. Когато дозите триентин се адаптират, това трябва да се извършва на малки стъпки. Дозата триентин може да бъде намалена също и в случай на поява на нежелани реакции при приема на триентин, като например стомашно-чревни оплаквания и хематологични изменения.

Дозите триентин трябва да бъдат намалени до по-поносима доза и може отново да бъдат увеличени след отшумяване на нежеланите реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

##### Цинк

Няма достатъчно данни относно съпътстващата употреба на цинк и триентин. Комбинацията на триентин с цинк не се препоръчва, тъй като има вероятност за взаимодействие между цинк и триентин и така да се намали ефектът и на двете активни вещества.

##### Други средства, които свързват медта

Не са провеждани проучвания за взаимодействие при съпътстващо приложение на триентин с D-пенициламин.

##### Храна

Триентин се абсорбира слабо след перорален прием, като храната допълнително забавя неговата абсорбция. Проведени са конкретни проучвания за взаимодействията на храна с триентин при здрави участници, които показват намаляване на степента на абсорбция на триентин с до 45%. Системната експозиция е съществено важна за основния му механизъм на действие – хелатиране на медта (вж. точка 5.1). Затова се препоръчва триентин да се приема най-малко 1 час преди хранене или 2 часа след хранене, и с най-малко един час разстояние от приема на всеки друг лекарствен продукт, храна или мляко, за да се осигури максимална абсорбция и да се намали вероятността от образуване на комплекси чрез свързване на металите в стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.2).

##### Други продукти

Установено е, че триентин намалява нивата на желязо в серума. Поради тази причина в някои случаи може да е необходимо да се добави прием на желязо. Съпътстващото перорално приложение на желязо или на други тежки метали трябва да бъде по различно време от приема на триентин, за да се предотврати образуването на комплекси (вж. точка 4.4).

Макар че няма доказателства, че антиациди, съдържащи калций и магнезий, променят ефикасността на триентин, добра практика е тяхното приложение да бъде отделно (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Данните са ограничени от употребата на триентин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, която вероятно е в резултат от индуциран от триентин дефицит на мед (вж. точка 5.3).

Триентин трябва да се използва при бременност само след внимателна преценка на ползите в сравнение с рисковете от прекратяване на лечението при отделния пациент. Факторите, които трябва да бъдат взети под внимание, включват известните рискове, свързани с нелекуваната или недостатъчно лекуваната болест на Wilson, рисковете, свързани със стадия на заболяването, рискът от провеждането на алтернативни лечения, които са достъпни, и вероятните ефекти от триентин (вж. точка 5.3).

Ако след анализа на ползите и рисковете лечението с триентин продължи, трябва да се обмисли намаляване на дозата триентин до най-ниската ефективна доза и да се следи за спазването на схемата на лечение.

Бременността трябва да се проследява внимателно, за да се установи евентуална аномалия на фетуса и да се оценят нивата на мед в серума при майката по време на бременността. Използваната доза триентин трябва да бъде адаптирана, за да се поддържат нивата на мед в серума на майката в рамките на нормалния диапазон. Тъй като медта е необходима за правилния растеж и умствено развитие, може да е необходимо адаптиране на дозата, за да се гарантира, че при фетуса няма да има дефицит на мед, като внимателното наблюдение на пациента е от съществено значение (вж. точка 4.4).

При бебета, родени от майки, лекувани с триентин, трябва да се наблюдават нивата на мед и церулоплазмин в серума, когато е уместно.

#### Кърмене

Има ограничени клинични данни, които предполагат, че триентин не се екскретира в кърмата. Въпреки това не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с триентин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Не е известно дали триентин оказва влияние върху човешкия фертилитет.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Триентин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

В началото на лечението обикновено може да се появи гадене и понякога може да се появи кожен обрив. Съобщавани са случаи на дуоденит и тежък колит. В началото на лечението може да се появи неврологично влошаване.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата, представена по-долу е съгласно системно-органната класификацията по MedDRA (SOC и ниво на предпочитан термин). Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<i>MedDRA – база данни на системно-органните класове</i>	<i>Нежелана реакция</i>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: Анемия
	Нечести: Апластична анемия
	Нечести: Сидеробластна анемия
Нарушения на нервната система	Нечести: Дистония
	Нечести: Тремор
	С неизвестна честота: Дизартрия
	С неизвестна честота: Мускулна ригидност
	С неизвестна честота: Неврологично влошаване
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота: Лупус-подобен синдром

	С неизвестна честота: Лупусен нефрит
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Гадене
	С неизвестна честота: Колит
	С неизвестна честота: Дуоденит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести: Обрив

#### Описание на избрани нежелани реакции

Има съобщения за неврологично влошаване в началото на лечението при пациенти с болест на Wilson, лекувани с хелатообразуватели на мед, в това число триентин, например със симптоми на дистония, ригидност, тремор и дизартрия (вж. точка 4.2).

#### Педиатрична популация

Клиничните проучвания с Cufence, включващи ограничен брой деца на възраст от 5 до 17 години, в началото на лечението показват, че честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат същите както при възрастни.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Съобщават се отделни случаи на предозиране с триентин. В случаите до 20 g триентин база не се съобщават явни нежелани ефекти. Голямо предозиране от 40 g триентин база довежда до самоограничаващо се замайване и повръщане, без да се съобщават други клинични усложнения или значими биохимични отклонения.

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван, трябва да се направи подходящ биохимичен анализ и да се проведе симптоматично лечение. Няма антидот.

Хроничното свръхлечение може да доведе до дефицит на мед и обратима сидеробластна анемия. Свръхлечението и отстраняването на излишната мед може да бъде наблюдавано като не използват стойностите на екскретираната мед в урината и на несвързаната с церулоплазмин мед. Необходимо е внимателно наблюдение, за да се оптимизира дозата или да се адаптира лечението, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други продукти на храносмилателния тракт и метаболизма, различни продукти на храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16AX12

#### Механизъм на действие

Триентин е селективен хелатор на мед, който подобрява системното елиминиране на двувалентна мед чрез образуване на стабилен комплекс, който лесно се екскретира чрез бъбреците. Триентин е хелатор с подобна на полиамин структура като медта се хелатира чрез образуване на стабилен комплекс с четирите азотни атома, влизащи с състава му, в планарен пръстен. Следователно фармакодинамиката на триентин се определя от неговото химично свойство да хелатира медта, а не от неговото взаимодействие с рецептори, ензимни системи

или друга биологична система, което може да се различава между видовете. Триентин може също да хелатира медта в чревния тракт и така да инхибира абсорбцията ѝ.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Бионаличността на триентин капсули при хора не е установена. Въз основа на предклиничните данни, механизма на абсорбция и високия метаболизъм при първо преминаване се очаква бионаличността на триентин да бъде ниска и силно променлива след перорално приложение. Клиничните проучвания показват, че триентин се абсорбира с  $t_{max}$ , което се наблюдава между 0,5 и 6 часа след прилагане на дозата при здрави доброволци и пациенти. Експозицията на триентин е силно променлива между участниците, като варира с до 60%.

Приемът на храна в рамките на 30 минути преди приложението на триентин забавя времето за достигане на максималните концентрации с 2 часа и намалява степента на абсорбция на триентин с около 45%.

### Разпределение

Триентин има ниска степен на свързване с плазмените протеини при хора и се разпределя в значителна степен в тъканите с относително високи концентрации, измерени в черния дроб, сърцето и бъбреците при плъх.

### Биотрансформация

Триентин се ацетилира до два основни метаболита, N(1)-ацетилтриетилтетрамин (MAT) и N(1),N(10)-диацетилтриетилтетрамин (DAT). Клиничните данни при здрави участници показват, че плазмената експозиция на метаболита MAT е около 3 пъти по-висока от експозицията на непроменения триентин, а експозицията на метаболита DAT е малко по-ниска в сравнение с тази на триентин. Метаболитите на триентин притежават свойството да хелатират медта, но тези медни комплекси имат малка стабилност поради въвеждането на ацетилови групи. Клиничните данни при здрави доброволци предполагат ограничен принос на хелатната активност от метаболитите MAT и DAT. Степента на принос на MAT и DAT за общия ефект на Cufence върху нивата на мед при пациенти с болестта на Wilson все още не е определена.

Триентин се метаболизира чрез ацетилиране от спермидин/спермин N-ацетилтрансфераза, а не от N-ацетилтрансфераза 2.

### Елиминиране

След абсорбиране триентин и неговите метаболити се екскретират бързо чрез урината в свързано с медта или в несвързано състояние. Неабсорбираната фракция на перорално приложения триентин се свързва с медта в червата и се елиминира чрез фекална екскреция. Елиминационният полуживот на триентин е около 4 часа (средно  $t_{1/2}$  от  $3,8 \pm 1,3$  часа, измерено в стационарно състояние при пациенти с болестта на Wilson, и  $4,4 \pm 4,7$  часа, измерено след приложение на единична доза при здрави доброволци). Елиминационният полуживот на двата метаболита е  $14,1 \pm 3,7$  часа за MAT и  $8,5 \pm 3,0$  часа за DAT след приложение на единична доза триентин при здрави участници.

### Специални популации

#### Възраст/пол/телесно тегло

Данните от клиничните проучвания, проведени при възрастни здрави участници, показват, че възрастта, полът и телесното тегло не изглежда да оказват въздействие върху фармакокинетиката на триентин.

#### Етнически произход

Не е правен фармакокинетичен анализ за междуетнически различия.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на поредица проучвания, изследващи фармакологията по отношение на сърдечносъдовата безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и токсичност за ембриофеталното развитие.

Ефектите при неклиничните проучвания до голяма степен съответстват на индуцирания дефицит на мед в плазмата и черния дроб при животни с нормални нива на мед и като такива могат да се дължат на фармакологичното действие на триентин. Основните токсикологични находки, свързани с триентин, които обикновено са наблюдавани при всички изследвани видове, включват загуба на телесно тегло или по-бавно наддаване на телесно тегло, променени електролити в урината, ниски нива на мед в плазмата и различни хистопатологични промени в белите дробове (главно интерстициален пневмонит). Всички ефекти са обратими с изключение на находките в белите дробове; но дозовите нива, при които са наблюдавани тези ефекти, са далеч по-високи от тези, използвани клинично. Освен това има известно съмнение относно връзката с триентин, тъй като находките, свързани с белите дробове, са наблюдавани също и при повечето контролни кучета в 26-седмичното проучване. При кучета са наблюдавани атаксия, тремор, нарушена походка и понижена активност след прилагане на много високи дози на триентин. Идентифицирани са и някои функционални неврологични отклонения, особено при тежко засегнати животни, но не е наблюдавано свързано с това увреждане на нерви. Електрокардиографията също не е засегната.

При бременни животни високи дози триентин, свързани със значително намаляване на медта в серума, показват ранен ефект върху преживяемостта на ембриона и незначително по-ниско тегло на плода. Липсват данни за ембрио-фетална токсичност при по-ниски дози, въпреки свързаното с дозата намаление на медта в серума. Тези ефекти се наблюдават само при експозиции, значително надвишаващи максималната експозиция при хора, и имат малко значение за клиничната употреба.

Липсват данни по отношение на фертилитета, но естралният цикъл не е засегнат и репродуктивните органи не са идентифицирани като таргетни органи в общите проучвания за токсичност при многократно прилагане.

OECD SIDS триетилтетрамин 2002 класифицира генотоксичния профил на триентин като с нисък приоритет/важност. Получени са някои позитивни данни за *in vitro* мутагенност, но тестовите системи *in vivo* не показват мутагенна активност. Досега не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност с триентин при животни при перорален път на въвеждане, но при прилагане върху кожата не е имало повишаване на броя на случаите на ракови заболявания над изходното ниво. Освен това има данни, които предполагат, че триентин в действителност намалява ендогенното увреждане на ДНК в генетична линия плъхове (Long-Evans Cinnamon), за която се смята, че представлява подходящ модел на болестта на Wilson. Това предполага намален канцерогенен риск при пациенти с болестта на Wilson в резултат на лечението с триентин.

Триентинов дихидрохлорид е познат дразнител, особено за мукозните мембрани, горния респираторен тракт и кожата, и предизвиква кожна сенсibiliзация при морски свинчета, мишки и хора (OECD SIDS триетилтетрамин 2002).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Капсулно съдържимо

Магнезиев стеарат

Колоиден безводен силициев диоксид

#### Състав на капсулата:

Желатин

Титанов диоксид (E171)

#### Печатно мастило

Шеллак

Пропиленгликол

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, черен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

След първото отваряне на бутилката: 3 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение, когато не е отворен. След отваряне на бутилката да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от тъмно стъкло с полипропиленова капачка с термозалепващо се покритие и със саше, съдържащо сух силикагел като сушител.

Вид опаковка: 1 бутилка със 100 твърди капсули.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1365/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 25 юли 2019 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация относно този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred Nobel Strasse 10  
Monheim 40789  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да бъде характеризирана по-подробно ефикасността на триентинов дихидрохлорид за лечение на болестта на Wilson при пациенти, които	Окончателен доклад: четвъртото тримесечие на

Описание	Срок
<p>имат предимно чернодробни, неврологични или психиатрични симптоми, както и при педиатрични пациенти, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от открито проспективно проучване за изследване на клиничния ход на чернодробните, неврологичните и психиатричните заболявания от момента на започване на лечение с триентинов дихидрохлорид до 24 месеца след началото на терапията. Проучването ще включва и подпроучване на фармакокинетичните (ФК)/фармакодинамичните (ФД) взаимодействия за оценка на връзката доза-отговор особено по време на фазата на възходящо титриране. Проучването трябва да бъде проведено съгласно приетия протокол.</p>	<p>2025 г. (основно проучване)</p> <p>четвъртото тримесечие на 2022 г., подпроучване на ФК/ФД взаимодействия</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cufence 200 mg твърди капсули  
триентин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 300 mg триентинов дихидрохлорид, еквивалентен на 200 mg триентин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
100 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Може да се съхранява в продължение на 3 месеца след първото отваряне на бутилката.

Дата на отваряне \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник след отваряне.

Да не се замразява.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1365/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Cufence 200mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}

## **В. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за пациента

### Cufence 200 mg твърди капсули триентин (trientine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cufence и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cufence
3. Как да приемате Cufence
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cufence
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Cufence и за какво се използва

Cufence е лекарство, използвано за лечение на болестта на Wilson при възрастни, юноши и деца над 5-годишна възраст. То е предназначено да се използва от пациенти, които не могат да приемат друго лекарство, наречено D-пенициламин, поради нежелани реакции.

Cufence съдържа активното вещество триентин, средство което хелатира медта и се използва за отстраняване на излишъка от мед в тялото. Cufence се свързва с медта, след което се изхвърля от тялото.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cufence

##### Не приемайте Cufence

Ако сте алергични към триентин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Признаците на алергична реакция включват обрив, сърбеж, подуване на лицето, припадък и проблеми с дишането.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще трябва редовно да проверява за симптоми на заболяването и нивата на мед във Вашите кръв и урина. Редовното проследяване е особено важно в началото на Вашето лечение или когато дозата Ви е променена, при подрастващи деца и бременни жени, за да се гарантира, че нивата на мед се поддържат в подходящи граници. Може да е необходимо лекарят да увеличи или намали Вашата доза Cufence.

Могат да възникнат проблеми, свързани с нервната система (например треперене, липса на координация, неясен говор, мускулна скованост и влошаване на мускулни спазми), особено при пациенти, които тепърва започват лечение с Cufence. Ако забележите някои от тях, докато приемате Cufence, трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар.

При някои пациенти, които след лечение с лекарството пенициламин са преминали на лечение с лекарството триентин, се съобщават подобни на лупус реакции (симптомите може да включват упорит обрив, висока температура, болки в ставите и умора). Въпреки това не е възможно да се определи дали реакцията се дължи на триентин, или на предишно лечение с пенициламин.

### **Други лекарства и Cufence**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ако приемате желязо на таблетки или лекарства, които неутрализират киселините в стомаха Ви, оставете поне 2 часа разстояние преди или след приема на Cufence, тъй като те могат да намалят ефекта на Cufence.

Препоръчва се триентин да се приема най-малко с един час разстояние от приема на всеки друг лекарствен продукт.

### **Cufence с храни и напитки**

Приемайте това лекарство само с вода. Не го приемайте с други напитки, мляко или храни, тъй като те могат да намалят ефекта на лекарството. Избягвайте храни и напитки (с изключение на вода) в продължение на 1 час преди или 2 часа след прием на Cufence.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Изключително важно е да продължите лечението, за да поддържате нормалните нива на мед по време на бременност. Вие и Вашият лекар трябва да обсъдите обстойно потенциалните ползи от лечението, като вземете предвид всички възможни рискове, които могат да са налице. Вашият лекар ще Ви даде съвет какво лечение и каква доза са най-добри във Вашата ситуация. Ако забременеете, докато приемате Cufence, говорете с Вашия лекар.

Ако сте бременна и приемате Cufence, ще бъдете наблюдавани по време на бременността за възможни ефекти върху бебето или промени в нивата на мед при Вас.

Ограничената налична информация предполага, че Cufence не преминава в кърмата, но не е сигурно, че няма риск за бебето. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. След това Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да спрете приема на Cufence, като се вземат предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Cufence за майката. Вашият лекар ще реши кое лечение и каква доза са най-добри във Вашата ситуация.

### **Шофиране и работа с машини**

Няма вероятност триентин да повлияе на способността Ви да шофирате или да работите с машини.

## **3. Как да приемате Cufence**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Възрастни (включително старческа възраст)

Обичайната доза е между 4 и 8 капсули дневно, приемани през устата.

#### Употреба при деца и юноши (5- до 17-годишна възраст)

При деца и юноши дозата зависи от възрастта и телесното тегло и ще бъде адаптирана от Вашия лекар. В началото на лечението дозата варира между 2 и 5 капсули дневно.

#### Начин на приложение

Вашият лекар ще прецени правилната доза за Вас.

Общата дневна доза може да бъде разделена на 2 до 4 по-малки дози, както е посочено от Вашия лекар. Погълчайте капсулите цели с чаша вода на гладно, най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене.

Пациентите, които имат трудност с поглъщането, трябва да се свържат със своя лекар.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Cufence**

Ако приемете по-голяма доза от лекарството, отколкото е необходимо, може да получите гадене, повръщане и замаяност. Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или друг медицински специалист.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Cufence**

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете следващата доза по обичайното за нея време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на Cufence**

Това лекарство е предназначено за дългосрочна употреба, защото болестта на Wilson е заболяване, което продължава през целия живот. Не спирайте и не променяйте лечението си, без да разговаряте с Вашия лекар, дори и да се чувствате по-добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Понякога (с неизвестна честота; от наличните данни не може да бъде направена оценка), лечението с това лекарство може да предизвика възпаление на тънките черва или дебелото черво. Ако имате някоя от следните нежелани реакции, **незабавно** се свържете с Вашия лекар:

- силни стомашни болки
- упорита диария
- проблеми, свързани с нервната система (например треперене, липса на координация, неясен говор, мускулна скованост, влошаване на мускулни спазми).

Други нежелани реакции могат да включват:

*Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)*

- гадене (особено при стартиране на лечението)

*Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)*

- кожни обриви
- анемия (може да се почувстват необичайно изморени)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Cufence**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от месеца.

Да се използва в рамките на 3 месеца след първото отваряне на бутилката. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Да не се използва, ако капсулите са станали лепкави или влажни.

След отваряне на бутилката да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не са необходими. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Cufence**

- Активното вещество е триентин. Всяка капсула съдържа 300 mg триентинов дихидрохлорид, еквивалентен на 200 mg триентин.
- Другите съставки са  
Капсулно съдържимо  
Магнезиев стеарат  
Колоиден безводен силициев диоксид

#### Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)

#### Печатно мастило:

Шеллак  
Пропиленгликол  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, черен (E172)  
Железен оксид, жълт (E172)

### **Как изглежда Cufence и какво съдържа опаковката**

Бутилка от тъмно стъкло с полипропиленова капачка с термозалепващо се покритие и със саше, съдържащо сух силикагел като сушител. Всяка твърда капсула е бяла, с овална форма, размер 0 с надпис Cufence, отпечатан със сиво мастило.

**Вид опаковка:** една бутилка със 100 твърди капсули.

**Притежател на разрешението за употреба**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Холандия

**Производител**

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred-Nobel Strasse 10  
40789 Monheim  
Германия

**Дата на последно преразглеждане на листовката** <{ММ/ГГГГ}><{месец ГГГГ}>.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.