

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cufence 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 300 mg trientindiklorida, što je ekvivalentno 200 mg trientina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijela kapsula ovalnog oblika veličine 0, s oznakom „Cufence” otisnutom sivom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cufence je indiciran za liječenje Wilsonove bolesti u bolesnika s intolerancijom na D-penicilamin, u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 5 godina ili starije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smije započeti samo liječnik specijalist s iskustvom u liječenju Wilsonove bolesti.

Doziranje

Početna doza obično treba odgovarati najnižoj preporučenoj dozi te se nakon toga treba prilagođavati u skladu s bolesnikovim kliničkim odgovorom (vidjeti dio 4.4).

Preporučena doza iznosi 800 – 1600 mg (4 – 8 kapsula) dnevno podijeljena u 2 do 4 doze.

Preporučene doze lijeka Cufence izražene su u mg baze trientina (tj. ne u mg soli trientindiklorida) (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nema dovoljno dostupnih kliničkih podataka o lijeku Cufence da bi se utvrdilo postoje li razlike u odgovoru na liječenje između starijih i mlađih bolesnika. Općenito, treba biti oprezan u odabiru doze i obično treba početi na donjem kraju raspona doziranja prema preporukama za odrasle, s obzirom na veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca te popratne bolesti ili druge terapije lijekovima.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega podaci su ograničeni. Stoga je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega preporučena doza ista kao i za odrasle. Za određene mjere opreza vidjeti dio 4.4.

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre dostupni su ograničeni podaci. Stoga je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre preporučena doza ista kao i za odrasle. Za određene mjere opreza vidjeti dio 4.4.

Bolesnici koji primarno pokazuju simptome bolesti jetre

U bolesnika koji primarno pokazuju simptome bolesti jetre preporučena doza ista je kao i za odrasle. Međutim, savjetuje se nadzor bolesnika koji primarno pokazuju simptome bolesti jetre svaka dva do tri tjedna nakon započinjanja liječenja lijekom Cufence.

Bolesnici koji primarno pokazuju neurološke simptome

Preporučene doze iste su kao i za odrasle. Međutim, potrebno je titrirati na višu dozu na umjeren i pažljiv način, te prilagođavati u skladu s bolesnikovim kliničkim odgovorom, kao u slučaju pogoršanja tremora, s obzirom da postoji rizik od neurološkog pogoršanja na početku liječenja (vidjeti dio 4.4). Nadalje se savjetuje nadzor bolesnika koji pokazuju neurološke simptome svaki tjedan do dva tjedna nakon započinjanja liječenja lijekom Cufence dok se ne postigne ciljna doza.

Pedijatrijska populacija

Doza je niža od doze za odrasle, a ovisi o dobi i tjelesnoj težini. Dozu bi trebalo prilagoditi prema kliničkom odgovoru; na početku terapije primjenjuje se 400-1000 mg (2-5 kapsula) (vidjeti dio 4.4).

Djeca < 5 godina

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cufence u djece u dobi od 0 do 5 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule treba gutati cijele s vodom.

Važno je uzimati Cufence na prazan želudac, barem jedan sat prije jela ili dva sata nakon jela te u razmaku od barem jednog sata od uzimanja bilo kojeg drugog lijeka, hrane ili mlijeka (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ako bolesnik koji je uzimao neku drugu formulaciju trientina počinje uzimati ovaj lijek, savjetuje se oprez jer postoje razne soli trientina koje mogu imati drugačiji sadržaj trientina (baza) i drugačiju bioraspoloživost. Možda je potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Trientin je kelacijsko sredstvo za koje je utvrđeno da smanjuje razine željeza u serumu. U određenim će slučajevima možda biti potrebno uzimati nadomjestke željeza. Željezo koje se istodobno primjenjuje peroralnim putem trebalo bi se uzimati u različito vrijeme od trientina (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se kombinacija trientina s cinkom. O istodobnoj upotrebi dostupni su samo ograničeni podaci te nije moguće dati posebnu preporuku o doziranju.

Nema dokaza da kalcijevi i magnezijevi antacidi mijenjaju djelotvornost trientina, ali je preporučljivo odvojiti njihovu primjenu (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika koji su prethodno liječeni D-penicilaminom zabilježene su reakcije slične lupusu tijekom kasnijeg liječenja trientinom. Međutim, nije moguće utvrditi postoji li uzročna veza s trientinom.

Praćenje

Bolesnici koji primaju Cufence trebaju biti pod redovitim liječničkim nadzorom i njihovo stanje potrebno je pratiti uz sve dostupne kliničke podatke radi odgovarajuće kontrole kliničkih simptoma i razina bakra, kako bi se optimiziralo liječenje. Preporuča se da učestalost praćenja bude barem dva puta godišnje. Učestalije praćenje savjetuje se tijekom početne faze liječenja i tijekom faza progresije bolesti ili u slučaju prilagodbe doze u skladu s odlukama nadležnog liječnika (vidjeti dio 4.2).

Cilj je terapije održavanja održati razine slobodnog bakra u plazmi (poznat i kao bakar u plazmi koji nije vezan na ceruloplazmin) i izlučivanje bakra u urinu u prihvatljivim granicama.

Utvrđivanje slobodnog bakra u serumu koji se izračunava razlikom između ukupnog bakra i bakra vezanog za ceruloplazmin (normalna razina slobodnog bakra u serumu obično iznosi 100 do 150 mikrograma/l) može biti koristan indeks za praćenje terapije.

Mjerenje izlučivanja bakra u urinu može se provoditi tijekom terapije. Budući da kelacijska terapija dovodi do povećanja razine bakra u urinu, to (možda) neće dati točan prikaz viška količine bakra u tijelu, no može biti korisna mjera pridržavanja liječenja.

Upotreba odgovarajućih ciljnih raspona parametara bakra opisana je u smjernicama kliničke prakse koje se odnose na Wilsonovu bolest.

Kao kod svih agensa koji snižavaju bakar, prekomjerno liječenje nosi rizik od nedostatka bakra, što je posebice štetno za djecu i trudnice (vidjeti dio 4.6) jer je bakar potreban za pravilni rast i mentalni razvoj. Stoga je potrebno uspostaviti praćenje zbog moguće pojave manifestacija prekomjernog liječenja.

Bolesnike s oštećenjima funkcije jetre i/ili bubrega koji primaju trientin potrebno je držati pod redovitim liječničkim nadzorom radi odgovarajuće kontrole simptoma i razina bakra. U ovih se bolesnika također preporuča pomno praćenje funkcije jetre i/ili bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pri početku kelacijske terapije može doći do pogoršanja neuroloških simptoma zbog viška slobodnog bakra u serumu tijekom početnog odgovora na liječenje. Moguće je da će ovaj učinak biti izraženiji u bolesnika s već postojećim neurološkim simptomima. Preporuča se pomno pratiti bolesnike radi tih znakova i simptoma te razmotriti pažljivu titraciju kako bi se dostigla preporučena terapijska doza i po potrebi smanjila doza.

Prilagodbe u dozi trientina potrebno je razmotriti u slučaju znakova smanjene djelotvornosti, poput (perzistentnog) povećavanja jetrenih enzima i pogoršanja tremora. Doze trientina potrebno je prilagođavati u malenim koracima. Dozu trientina moguće je isto smanjiti u slučaju nuspojava trientina, poput probavnih smetnji ili hematoloških promjena. Doze trientina potrebno je smanjiti na podnošljivije doze, a njihovo je povećavanje dopušteno jednom kada se nuspojave povuku.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Cink

Nema dovoljno podataka koji bi podržali istodobnu upotrebu cinka i trientina. Ne preporučuje se kombinacija trientina s cinkom s obzirom da je interakcija cinka s trientinom vjerojatna, što smanjuje učinak obje djelatne tvari.

Druge tvari koje snižavaju bakar

Nisu provedena ispitivanja interakcija u pogledu istodobne primjene trientina s D-penicilaminom.

Hrana

Trientin se slabo apsorbira nakon peroralne primjene i hrana dodatno inhibira njegovu apsorpciju. Specifična ispitivanja interakcija hrane s trientinom provedena su u zdravih osoba i ona su pokazala

smanjenje stupnja apsorpcije trientina do 45 %. Sistemska izloženost od kritične je važnosti za glavni mehanizam djelovanja trientina, kelaciju bakra (vidjeti dio 5.1). Stoga se preporuča uzimanje trientina barem 1 sat prije jela ili 2 sata nakon jela te u razmaku od barem jedan sat od uzimanja bilo kojih drugih lijekova, hrane ili mlijeka kako bi se osigurala maksimalna apsorpcija trientina i smanjila vjerojatnost formiranja kompleksa vezanjem lijeka na metale u probavnom traktu (vidjeti dio 4.2).

Drugi proizvodi

Ustanovljeno je da trientin smanjuje razine željeza u serumu. Stoga će u određenim slučajevima možda biti potrebno uzimanje nadomjestaka željeza. Željezo i drugi teški metali koji se istodobno upotrebljavaju peroralnim putem moraju se davati u drugo vrijeme od trientina kako bi se spriječilo formiranje kompleksa (vidjeti dio 4.4).

Iako nema dokaza da antacidi kalcija i magnezija mijenjaju djelotvornost trientina, dobra je praksa odvojiti njihovu primjenu (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni trientina u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, što je vjerojatno rezultat manjka bakra uzrokovanog trientinom (vidjeti dio 5.3).

Trientin se u trudnoći smije koristiti samo nakon pažljivog razmatranja koristi u odnosu na rizike prekidanja liječenja u pojedine bolesnice. Čimbenici koje treba uzeti u obzir uključuju poznate rizike povezane s neliječenom ili nedovoljno liječenom Wilsonovom bolesti, rizike povezane sa stupnjem bolesti, rizik dostupnih zamjenskih liječenja i moguće učinke trientina (vidjeti dio 5.3).

U slučaju nastavka liječenja trientinom nakon analize rizika i koristi, posebnu bi pozornost trebalo dati smanjenju doze trientina na najmanju djelotvornu dozu te praćenju pridržavanja režima liječenja.

Trudnoću treba pomno pratiti da bi se otkrile moguće abnormalnosti fetusa i procijenile razine bakra u serumu majke tijekom trudnoće. Dozu trientina koja se koristi potrebno je prilagoditi kako bi se razine bakra u serumu održale unutar normalnog raspona. Budući da je bakar potreban za pravilan rast i mentalni razvoj, možda će trebati prilagoditi dozu kako bi se osiguralo da ne nastupi manjak bakra za fetus, pri čemu je pomno praćenje bolesnice ključno (vidjeti dio 4.4).

Bebe rođene majkama na liječenju trientinom potrebno je pratiti radi razina bakra u serumu i ceruloplazmina gdje je to potrebno.

Dojenje

Postoje ograničeni klinički podaci koji sugeriraju da se trientin ne izlučuje u majčino mlijeko. No ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja trientinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nije poznato ima li trientin učinak na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Trientin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Mučnina je česta nuspojava prilikom početnog liječenja, a povremeno se može pojaviti i kožni osip. Zabilježeni su i slučajevi duodenitisa i težeg oblika kolitisa. Do neurološkog pogoršanja može doći na početku liječenja.

Tablični popis nuspojava

Tablica u nastavku je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i (klasa organskih sustava i razina preporučenih pojmova). Učestalost se određuje na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

<i>MedDRA – klasifikacija organskih sustava</i>	<i>Nuspojave</i>
Poremećaji krvi i limfnog sustava:	Manje često: anemija
	Manje često: aplastična anemija
	Manje često: sideroplastična anemija
Poremećaji živčanog sustava:	Manje često: distonija
	Manje često: tremor
	Nepoznato: disartrija
	Nepoznato: ukočenost mišića
	Nepoznato: neurološko pogoršanje
Poremećaji imunološkog sustava:	Nepoznato: sindrom nalik na lupus
	Nepoznato: lupus nefritis
Poremećaji probavnog sustava:	Često: mučnina
	Nepoznato: kolitis
	Nepoznato: duodenitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	Manje često: osip

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika s Wilsonovom bolesti zabilježeni su slučajevi neurološkog pogoršanja na početku liječenja kelatorima bakra, uključujući trientin, sa simptomima, primjerice, distonije, ukočenosti, tremora i disartrije (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja s lijekom Cufence koja su uključila ograničen broj djece u rasponu dobi od 5 do 17 godina na početku liječenja ukazuju na to da bi učestalost, tip i težina nuspojava u djece trebala biti ista kao u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Povremeno su zabilježeni slučajevi predoziranja trientinom. U slučajevima predoziranja dozama do 20 g baze trientina, nisu zabilježene vidljive nuspojave. Predoziranje velikom dozom od 40 g baze trientina izazvalo je samoograničavajuću omaglicu i povraćanje, pri čemu nisu bile zabilježene druge kliničke posljedice ili značajni biokemijski poremećaji.

U slučaju predoziranja potrebno je bolesnika držati na promatranju, izvršiti odgovarajuću biokemijsku analizu i pružiti simptomatsku terapiju. Ne postoji protulijek.

Kronično prekomjerno liječenje može dovesti do nedostatka bakra i reverzibilne sideroblastične anemije. Prekomjerno liječenje i uklanjanje viška bakra moguće je pratiti s pomoću vrijednosti bakra koji se izlučuje u urinu i bakra koji nije vezan za ceruloplazmin. Potrebno je pomno praćenje radi optimizacije doze ili prilagodbe liječenja po potrebi (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni trakt i metabolizam, razni lijekovi za probavni trakt i metabolizam, ATK oznaka: A16AX12

Mehanizam djelovanja

Trientin je kelator selektivan za bakar koji pospješuje sistemsko uklanjanje dvovalentnog bakra iz tijela formiranjem stabilnog kompleksa koji se lako izlučuje putem bubrega. Trientin je kelator s poliaminskom strukturom, a bakar kelira formiranjem stabilnog kompleksa s četiri sastavna dušika u planarnom prstenu. Stoga, farmakodinamičko djelovanje trientina ovisi o njegovom kemijskom svojstvu keliranja bakra, a ne o interakciji s receptorima, enzimskim sustavima ili drugim biološkim sustavima koji se mogu razlikovati među vrstama. Trientin može također kelirati bakar u probavnom traktu i tako inhibirati apsorpciju bakra.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost kapsula trientina u ljudi nije još utvrđena. Na temelju pretkliničkih ispitivanja, mehanizma apsorpcije i visokom učinku prvog prolaza, očekuje se niska i visoko varijabilna bioraspoloživost trientina nakon peroralne primjene. Kliničke studije pokazale su da se trientin u zdravih dobrovoljaca i bolesnika apsorpira s t_{max} između 0,5 i 6 sati nakon uzimanja doze. Izloženost trientinu vrlo je varijabilna između ispitanika, s varijacijom do 60 %.

U slučaju unosa hrane do 30 minuta prije primjene trientina, odgađa se vrijeme postizanja vršnih koncentracija za 2 sata i smanjuje se stupanj apsorpcije trientina za otprilike 45 %.

Distribucija

Veživanje trientina za proteine ljudske plazme je nisko, a trientin se široko distribuira u tkiva, s relativno visokim koncentracijama izmjeranima u jetri, srcu i bubregu štakora.

Biotransformacija

Trientin se acetilira u dva glavna metabolita, N(1)-acetiltriethylentetramin (MAT) i N(1),N(10)-diacetiltriethylentetramin (DAT). Klinički podaci kod zdravih ispitanika ukazuju na to da je izloženost metabolitu MAT u plazmi otprilike 3 puta veća od izloženosti nepromijenjenom trientinu, dok je izloženost metabolitu DAT nešto niža u usporedbi s trientinom. Metaboliti trientina imaju kelacijska svojstva u vidu vezivanja bakra, ali je stabilnost tih bakrenih kompleksa niska zbog uvođenja acetilnih skupina. Podaci iz kliničkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca ukazuju na ograničen doprinos metabolita MAT i DAT u vidu kelirajućeg djelovanja. Nije utvrđeno koliko MAT i DAT utječu na cjelokupni učinak lijeka Cufence na razine bakra u bolesnika s Wilsonovom bolesti.

Trientin se metabolizira acetilacijom putem spermidin/spermin N-acetiltransferaze, a ne putem N-acetiltransferaze 2.

Eliminacija

Trientin i pripadajući metaboliti nakon apsorpcije se brzo izlučuju u urin, bilo vezani ili nevezani za bakar. Neapsorbirani dio peroralno primijenjenog trientina veže se za bakar u probavnom traktu i eliminira izlučivanjem u stolici.

Poluvijek eliminacije trientina iznosi otprilike 4 sata (srednje vrijednosti $t_{1/2}$ od $3,8 \pm 1,3$ sata izmjerene u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s Wilsonovom bolesti, te $4,4 \pm 4,7$ sata izmjerenih

nakon jedne doze u zdravih dobrovoljaca). Poluvijekovi eliminacije dvaju metabolita iznosili su $14,1 \pm 3,7$ sati za MAT i $8,5 \pm 3,0$ sati za DAT nakon primjene jedne doze trientina kod zdravih ispitanika.

Posebne populacije

Dob / spol / tjelesna masa

Podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih na odraslim zdravim ispitanicima ukazuju na to da dob, spol i tjelesna masa nemaju očitog utjecaja na farmokinetička svojstva trientina.

Narodnost

Nije provedena farmakokinetička analiza u vidu međuetničkih razlika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju niza ispitivanja kardiovaskularne sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i embriofetalne toksičnosti.

Učinci u nekliničkim ispitivanjima u velikoj su mjeri konzistentni s induciranim manjkom bakra u plazmi i jetri u životinja s inače normalnom količinom bakra, te ih je kao takve moguće povezati s farmakološkim djelovanjem trientina. Glavni toksikološki nalazi povezani s trientinom, koji su općenito zapaženi za sve ispitivane vrste, uključivali su gubitak tjelesne težine ili smanjeni dobitak težine, izmijenjene razine elektrolita u urinu, niske razine bakra u plazmi i razne histopatološke promjene u plućima (primarno intersticijski pneumonitis). Svi su učinci bili reverzibilni s izuzetkom plućnih nalaza; međutim, razine doze u slučajevima gdje su ovi učinci uočeni daleko su veće od onih koje su korištene klinički. Štoviše, postoje sumnje u pogledu uzročne povezanosti s trientinom, s obzirom da su plućni nalazi također zapaženi kod većine kontrolnih pasa u 26-tjednom ispitivanju. U pasa su zamijećene ataksija, tremor, nenormalan hod i umanjena aktivnost nakon primjene izrazito visokih razina trientina. Ustanovljen je i dio funkcionalnih neuroloških abnormalnosti, posebice u teže pogođenim životinjama, iako nije zamijećeno nikakvo povezano oštećenje živaca. Elektrokardiografska slika također je bila bez promjene.

U trudnih životinja velika doza trientina povezana sa znatnim smanjenjem bakra u serumu pokazala je rani učinak na preživljavanje embrija i marginalno nižu težinu fetusa. Nema dokaza o embriofetalnoj toksičnosti pri nižim dozama lijeka unatoč smanjenjima bakra u serumu povezanim s dozom. Ovi su učinci zamijećeni samo pri izloženostima dovoljno iznad maksimalne ljudske izloženosti da imaju manju relevantnost za kliničku primjenu.

Nisu dostupni podaci o plodnosti, ali estrusna cikličnost bila je bez promjene, a reproduktivni organi nisu utvrđeni kao ciljani organi u generalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza.

Prema izvješću OECD SIDS iz 2002. godine o trietilentetraminu, genotoksični profil trientina klasificiran je kao niskog prioriteta/niske važnosti. Dobiveni su određeni pozitivni *in vitro* mutagenski podaci, ali ispitni *in vitro* sustavi nisu pokazali nikakvu mutagensku aktivnost. Dosada nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenog potencijala u životinja s trientinom koji je primijenjen peroralno, ali uz dermalnu primjenu nije bilo povećanja karcinoma iznad početne vrijednosti. Nadalje, postoje dokazi koji sugeriraju da trientin zapravo smanjuje endogeno oštećenje DNA u soju štakora (Long-Evans Cinnamon) za koji se smatra da predstavlja odgovarajući model za Wilsonovu bolest. Ovo sugerira smanjeni kancerogeni rizik za bolesnike koji boluju od Wilsonove bolesti kao rezultat liječenja trientinom.

Trientindiklorid je poznat kao nadražujuće sredstvo, posebice na sluznice, gornji respiratorni trakt i kožu, te on inducira kožnu osjetljivost u zamoraca, miševa i čovjeka (izvješće OECD SIDS za trietilentetramin iz 2002. godine).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje:

šelak
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid crni (E172)
željezov oksid žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja bočice: 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvoren lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Nakon otvaranja bočice, čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica boje jantara s kapicom od polipropilena i indukcijski zavarenom zaštitnom folijom s vrećicom suhog silikagela koji se koristi kao sredstvo za sušenje.

Veličina pakiranja: 1 bočica sa 100 tvrdih kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1365/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): u svrhu daljnje karakterizacije djelotvornosti trientindiklorida u	Konačno izvješće: do 4. kvartala 2025.

Opis	Do datuma
<p>liječenju Wilsonove bolesti u bolesnika koji primarno pokazuju simptome bolesti jetre, neurološke ili psihijatrijske simptome, kao i u pedijatrijskih bolesnika, nositelj odobrenja dužan je provesti i dostaviti rezultate otvorenog, prospektivnog ispitivanja kako bi se istražio klinički tijek bolesti jetre te neuroloških i psihijatrijskih poremećaja od trenutka započinjanja liječenja trientindikloridom, u trajanju do 24 mjeseca liječenja. U sklopu ispitivanja provest će se i PK/PD podispitivanje u svrhu procjene odnosa doze i odgovora, posebno za vrijeme faze titracije na višu dozu. Ispitivanje se mora provesti sukladno dogovorenom planu ispitivanja.</p>	<p>(glavno ispitivanje) do 4. kvartala 2022. Farmakokinetičko/ farmakodinamičko (PK/PD) podispitivanje</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA/BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Cufence 200 mg tvrde kapsule
trientin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 300 mg trientindiklorida, što je ekvivalentno 200 mg trientina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula.
100 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Bočicu treba upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.

Datum otvaranja _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku nakon otvaranja.

Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1365/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cufence 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cufence 200 mg tvrde kapsule trientin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cufence i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cufence
3. Kako uzimati Cufence
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cufence
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cufence i za što se koristi

Cufence je lijek koji se upotrebljava za liječenje Wilsonove bolesti u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 5 godina ili starije. Namijenjen je primjeni u bolesnika koji ne mogu uzimati drugi lijek, D-penicilamin, zbog nuspojave.

Cufence sadrži djelatnu tvar trientin, kelirajuće sredstvo za bakar koje se upotrebljava u svrhu izvlačenja viška bakra iz tijela. Cufence veže za sebe bakar, koji se potom izlučuje iz tijela.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cufence

Nemojte uzimati Cufence

Ako ste alergični na trientin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Znakovi alergijske reakcije uključuju osip, svrbež, oticanje lica, gubitak svijesti i probleme s disanjem.

Upozorenja i mjere opreza

Vaš liječnik treba redovito provjeravati razvijate li simptome bolesti, kao i razinu bakra u krvi i urinu. Redovito je praćenje od izrazite važnosti na početku Vašeg liječenja ili prilikom promjene doze, u djece u razvoju i trudnica, u svrhu održavanja razina bakra na odgovarajućoj razini. Vaš će liječnik možda trebati povećati ili smanjiti dozu lijeka Cufence.

Mogu se pojaviti problemi sa živčanim sustavom (primjerice nevoljno drhtanje, manjak koordinacije, otežan govor, ukočenost mišića, pogoršanje grčeva mišića), posebice u bolesnika koji upravo započinju svoje liječenje lijekom Cufence. Ako što od toga zamijetite tijekom uzimanja lijeka Cufence, smjesta obavijestite svog liječnika.

Reakcije slične lupusu (simptomi mogu uključivati dugotrajan osip, vrućicu, bol u zglobovima i umor) zabilježene su u nekih bolesnika koji su se nakon liječenja penicilaminom prebacili na trientin.

Međutim, nije bilo moguće utvrditi je li reakcija posljedica liječenja trientinom ili prethodnog liječenja penicilaminom.

Drugi lijekovi i Cufence

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate tablete sa željezom ili lijekove koji neutraliziraju kiselinu u želucu, uzmite ih barem 2 sata prije ili nakon što ste uzeli Cufence zato što oni mogu smanjiti učinak lijeka Cufence. Preporuča se da trientin uzmete u razmaku od barem jedan sat od uzimanja bilo kojeg drugog lijeka.

Cufence s hranom i pićem

Ovaj lijek treba uzimati samo s vodom. Nemojte uzimati lijek s drugim pićima, mlijekom ili hranom jer bi mogli smanjiti učinak lijeka. Izbjegavajte jesti ili piti (osim vode) 1 sat prije ili 2 sata poslije uzimanja lijeka Cufence.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek. Vrlo je važno da nastavite s liječenjem zbog održavanja normalnih razina bakra tijekom trudnoće. Vi i Vaš liječnik trebate u potpunosti raspraviti o mogućim koristima liječenja imajući na umu bilo kakve moguće rizike koji se mogu pojaviti. Vaš će Vas liječnik savjetovati o liječenju i dozi koji bi bili najbolji u Vašoj situaciji. Ako zatrudnite dok uzimate Cufence, obratite se svom liječniku.

Ako ste trudni i uzimate Cufence, Vaše će se stanje pratiti u tijeku trudnoće radi učinaka na bebu ili promjena u Vašim razinama bakra.

Prema trenutno dostupnim ograničenim informacijama, čini se da Cufence ne prelazi u majčino mlijeko, ali nije sigurno nosi li rizik za bebu. Važno je da svom liječniku kažete ako dojite ili ako planirate dojit. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik pomoći odlučiti je li potrebno prestati dojit ili uzimati Cufence, s obzirom na korist dojenja za bebu i korist lijeka Cufence za majku. Vaš će liječnik odlučiti koje je liječenje i doza najbolja u Vašoj situaciji.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će trientin imati učinak na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Cufence

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasle osobe (uključujući starije)

Uobičajena doza je između 4 i 8 kapsula dnevno koje se uzimaju kroz usta.

Primjena u djece i adolescenata (od 5 do 17 godina)

Kod djece i adolescenata doza ovisi o dobi i tjelesnoj težini i prilagođava je Vaš liječnik. Na početku liječenja doza varira između 2 i 5 kapsula dnevno.

Način primjene

Vaš liječnik odredit će ispravnu dozu za Vas.
Ukupnu dnevnu dozu moguće je podijeliti u 2 do 4 manje doze, u skladu s time kako propiše liječnik.
Kapsule progutajte cijele uz čašu vode na prazan želudac, barem 1 sat prije ili 2 sata poslije jela.

Bolesnici koji otežano gutaju moraju se obratiti svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Cufence nego što ste trebali

Uzmete li više lijeka nego što ste trebali, možete osjećati mučninu ili omaglicu ili povraćati. Smjesta se obratite svom liječniku ili drugom pružatelju zdravstvenih usluga.

Ako ste zaboravili uzeti Cufence

Zaboravite li uzeti dozu, sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Cufence

Ovaj je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni jer je Wilsonova bolest doživotna. Nemojte zaustavljati ili mijenjati svoje liječenje bez razgovora sa svojim liječnikom čak i u slučaju da se osjećate bolje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.
Povremeno (*učestalost nepoznata; nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka*), liječenje ovim lijekom može izazvati upalu tankog ili debelog crijeva. Ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava, **smjesta** se obratite svom liječniku:

- Jaka bol u truhu
- Trajan proljev
- Problemi sa živčanim sustavom (primjerice nevoljno drhtanje, manjak koordinacije, otežan govor, ukočenost mišića, pogoršanje grčeva mišića).

Druge nuspojave mogu uključivati:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Mučnina (posebice prilikom započinjanja liječenja)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Kožni osip
- Anemija (možete se osjećati neuobičajeno umornima)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cufence

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i vanjskoj kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Upotrijebite lijek u roku od 3 mjeseca nakon prvog otvaranja bočice. Bočicu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite lijeka od vlage. Lijek nemojte upotrebljavati ako kapsule postanu ljepljive ili vlažne. Nakon otvaranja bočice, čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cufence sadrži

- Djelatna tvar je trientin. Jedna kapsula sadrži 300 mg trientindiklorida, što je ekvivalentno 200 mg trientina.
- Drugi sastojci su
Sadržaj kapsule:
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje:

šelak
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid crni (E172)
željezov oksid žuti (E172)

Kako Cufence izgleda i sadržaj pakiranja

Bočica boje jantara s kapicom od polipropilena i indukcijski zavarenom zaštitnom folijom s vrećicom suhog silikagela koji se koristi kao sredstvo za sušenje. Svaka tvrda kapsula bijela je i ovalnog oblika veličine 0, s oznakom „Cufence” otisnutom sivom tintom.

Veličina pakiranja: bočica sa 100 tvrdih kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nizozemska

Proizvođač

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.