

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cufence 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 300 mg dichlorowodoru trientyny, co odpowiada 200 mg trientyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała, owalna kapsułka w rozmiarze 0 z szarym napisem „Cufence”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cufence jest wskazany w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 5 lat i starszych, nietolerujących leczenia D-penicylaminą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu choroby Wilsona.

Dawkowanie

Dawka początkowa zwykle odpowiada najniższej zalecanej dawce, następnie dawkę tę należy dostosować zgodnie z odpowiedzią kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.4).

Zalecana dawka to 800–1600 mg (4–8 kapsułek) na dobę w 2–4 dawkach podzielonych.

Zalecana dawka Cufence jest wyrażona w mg trientyny – zasady (tj. nie w mg dichlorowodoru trientyny – soli) (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dla produktu leczniczego Cufence nie ma wystarczających danych klinicznych, które pozwoliłyby ustalić, czy istnieją różnice w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi pacjentami. Zaleca się ostrożny dobór dawki, zwykle rozpoczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania zalecanego dla osób dorosłych, uwzględniając większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca, a także chorób towarzyszących lub innego leczenia farmakologicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Dlatego zalecana dawka dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest taka sama jak dawka dla osób dorosłych. Specjalne środki ostrożności, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego zalecana dawka dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest taka sama jak dawka dla osób dorosłych. Specjalne środki ostrożności, patrz punkt 4.4.

Pacjenci pierwotnie wykazujący objawy wątrobowe

Zalecana dawka dla pacjentów pierwotnie wykazujących objawy wątrobowe jest taka sama jak zalecana dawka dla osób dorosłych. Zaleca się jednak monitorowanie pacjentów z objawami wątrobowymi co dwa lub trzy tygodnie po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Cufence.

Pacjenci pierwotnie wykazujący objawy neurologiczne

Zalecana dawka jest taka sama jak dawka dla osób dorosłych. Zwiększenie dawki powinno jednak odbywać się z rozwagą oraz być dostosowane do odpowiedzi klinicznej pacjenta, takiej jak nasilenie drżenia, ponieważ po rozpoczęciu leczenia pacjenci mogą być narażeni na pogorszenie stanu neurologicznego (patrz punkt 4.4). Zaleca się także monitorowanie pacjentów z objawami neurologicznymi co jeden lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Cufence do momentu osiągnięcia docelowej dawki.

Dzieci i młodzież

Dawka jest mniejsza niż w przypadku osób dorosłych i zależy od wieku oraz masy ciała. Dawka powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej, na początku leczenia stosowano dawkę 400–1000 mg (2–5 kapsułek) (patrz punkt 4.4).

Dzieci w wieku <5 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cufence u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą.

Ważne jest, aby przyjmować produkt leczniczy Cufence na pusty żołądek, co najmniej godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku i w odstępie co najmniej godziny od innego produktu leczniczego, pokarmu lub mleka (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany terapii u pacjenta z innego preparatu trientyny, ponieważ różne sole trientyny mogą mieć różną zawartość trientyny – zasady oraz różną biodostępność. Może być wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Trientyna jest środkiem chelatującym, który, jak stwierdzono, obniża stężenie żelaza w surowicy. W niektórych przypadkach może być wymagane jednoczesne doustne przyjmowanie suplementów żelaza. Należy je przyjmować o innej porze niż trientynę (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się łączenia trientyny z cynkiem. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat ich jednoczesnego stosowania i nie można podać szczegółowych zaleceń odnośnie do dawkowania.

Nie ma dowodów, że środki zobojętniające kwasy zawierające wapń lub magnez zmieniają skuteczność trientyny, lecz zalecana się podawanie ich osobno (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano reakcje toczniopodobne u pacjentów leczonych wcześniej D-penicylaminą, u których następnie stosowano trientynę, nie można jednak ustalić, czy istnieje związek przyczynowy z trientyną.

Monitorowanie

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Cufence powinni pozostawać pod regularnym nadzorem lekarskim i należy ich obserwować pod kątem odpowiedniego ograniczenia objawów klinicznych i stężeń miedzi w celu zoptymalizowania dawki. Zalecana częstość kontroli to co najmniej dwa razy w roku. Zaleca się częstsze kontrole w początkowej fazie leczenia oraz podczas okresów progresji choroby lub podczas dostosowywania dawki zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego leczenie (patrz punkt 4.2).

Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie poziomu stężeń wolnej miedzi w osoczu (zwanej również miedzią w osoczu, niewystępującą w ceruloplazminie) oraz miedzi wydalanej z moczem w dopuszczalnych granicach.

Przydatnym wskaźnikiem do monitorowania terapii może być oznaczanie stężenia wolnej miedzi w surowicy, które oblicza się jako różnicę między miedzią całkowitą a miedzią związaną z ceruloplazminą (prawidłowe stężenie wolnej miedzi w surowicy wynosi zwykle od 100 do 150 mikrogramów/l).

W trakcie leczenia można wykonać pomiar miedzi wydalanej z moczem. Ponieważ leczenie chelatujące prowadzi do wzrostu stężenia miedzi w moczu, może ono nie dawać/nie da dokładnego odzwierciedlenia nadmiaru miedzi w organizmie, ale może być przydatną miarą przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

Wykorzystanie odpowiednich wartości docelowych dla miedzi opisano w wytycznych praktyki klinicznej związanych z chorobą Wilsona.

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków wiążących miedź, stosowanie produktu leczniczego w nadmiernych ilościach wiąże się z ryzykiem niedoboru miedzi, który jest szczególnie szkodliwy dla dzieci i kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6), ponieważ miedź jest niezbędna do prawidłowego wzrostu i rozwoju umysłowego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia oznak stosowania produktu leczniczego w nadmiernych ilościach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby przyjmujący trientynę powinni pozostawać pod regularnym nadzorem lekarskim w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli objawów i stężeń miedzi. U tych pacjentów zaleca się również uważne monitorowanie czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.2).

Nasilenie objawów neurologicznych może wystąpić na początku leczenia chelatującego z powodu nadmiaru wolnej miedzi w surowicy podczas wstępnej odpowiedzi na leczenie. Możliwe, że ten efekt będzie bardziej widoczny u pacjentów z wcześniej występującymi objawami neurologicznymi. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem takich objawów oraz ostrożne dobieranie dawki w celu osiągnięcia zalecanej dawki terapeutycznej, a także zmniejszenie dawki w razie potrzeby.

Dostosowanie dawki trientyny powinno być brane pod uwagę w przypadku wystąpienia objawów zmniejszonej skuteczności, takich jak (utrzymujący się) wzrost stężenia enzymów wątrobowych oraz nasilenie drżenia. Dostosowanie dawki trientyny powinno być przeprowadzone małymi krokami. Dawkę trientyny można również zmniejszyć w przypadku działań niepożądanych, takich jak dolegliwości żołądkowo-jelitowe i zmiany hematologiczne. Dawki trientyny należy zmniejszać do dawki lepiej tolerowanej i można je ponownie zwiększyć po ustąpieniu objawów niepożądanych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Cynk

Nie ma wystarczających danych uzasadniających jednoczesne stosowanie cynku i trientyny. Łącznie trientyny z cynkiem nie jest zalecane z uwagi na możliwą interakcję cynku i trientyny, ograniczającą działanie obu substancji aktywnych.

Inne substancje wiążące miedź

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji jednocześnie przyjmowanej trientyny i D-penicylaminy.

Pokarm

Trientyna jest słabo wchłaniana po przyjęciu doustnym, zaś pokarm może dodatkowo hamować jej wchłanianie. Badania dotyczące interakcji trientyny z pokarmem, przeprowadzone z udziałem zdrowych uczestników, wykazały ograniczenie stopnia wchłaniania trientyny do 45%. Ekspozycja ogólnoustrojowa ma kluczowe znaczenie dla głównego mechanizmu działania trientyny polegającego na chelatacji miedzi (patrz punkt 5.1), w związku z czym zaleca się przyjmowanie trientyny co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku oraz w odstępie co najmniej 1 godziny od przyjęcia innego produktu leczniczego, pokarmu lub mleka. Pozwala to na maksymalne wchłanianie i zmniejszenie prawdopodobieństwa wiązania produktu leczniczego z metalami w układzie pokarmowym (patrz punkt 4.2).

Inne produkty

Stwierdzono, że trientyna obniża stężenie żelaza w surowicy. W niektórych przypadkach może być wymagane jednoczesne doustne przyjmowanie suplementów żelaza i innych metali ciężkich. Należy je przyjmować o innej porze niż trientynę (patrz punkt 4.4).

Chociaż nie ma dowodów, że środki zobojętniające kwasy zawierające wapń lub magnez zmieniają skuteczność trientyny, zalecane jest przyjmowanie ich osobno (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania trientyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję wynikający prawdopodobnie z niedoboru miedzi wywołanego przez trientynę (patrz punkt 5.3).

Trientyna powinna być stosowana u kobiet w ciąży tylko po starannym rozważeniu korzyści w porównaniu z ryzykiem związanym z przerwaniem leczenia u danej pacjentki. Czynniki, które należy uwzględnić, obejmują ryzyko związane z leczeniem w niedostatecznym stopniu lub nieleczoną chorobą Wilsona, ryzyko związane z postępowaniem choroby, ryzyko dostępnych terapii alternatywnych oraz ewentualne działania trientyny (patrz punkt 5.3).

Jeżeli leczenie trientyną ma być kontynuowane po przeprowadzeniu analizy ryzyka i korzyści, należy rozważyć zmniejszenie dawki trientyny do najniższej skutecznej dawki i monitorowanie zgodności ze schematem leczenia.

Ciążę należy ściśle kontrolować w celu wykrycia ewentualnych nieprawidłowości u płodu i oceny stężeń miedzi w surowicy matki przez cały okres ciąży. Dawkę trientyny należy dostosować w celu utrzymania stężeń miedzi w surowicy w prawidłowym zakresie. Ponieważ miedź jest niezbędna do prawidłowego wzrostu i rozwoju umysłowego, konieczna może być modyfikacja dawki, by nie doszło do niedoboru miedzi u płodu i istotna jest uważna obserwacja pacjentki (patrz punkt 4.4).

W razie potrzeby u dzieci urodzonych przez matki leczone trientyną należy obserwować stężenia miedzi w surowicy i ceruloplazminy.

Karmienie piersią

Istnieją ograniczone dane kliniczne sugerujące, że trientyna nie przenika do mleka ludzkiego. Nie można jednak wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię trientyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie wiadomo, czy trientyna ma wpływ na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trientyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W początkowej fazie leczenia często występują nudności, może również pojawić się wysypka. Zgłaszano przypadki zapalenia dwunastnicy oraz ciężkiego zapalenia okrężnicy. Na początku leczenia może wystąpić pogorszenie stanu neurologicznego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela jest zgodna z klasyfikacją organów w systemie MedDRA (Klasyfikacją układów i narządów oraz preferowaną terminologią). Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</i>	<i>Działanie niepożądane</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	Niezbyt często: Niedokrwistość
	Niezbyt często: Niedokrwistość aplastyczna
	Niezbyt często: Niedokrwistość syderoblastyczna
Zaburzenia układu nerwowego:	Niezbyt często: Dystonia
	Niezbyt często: Drżenie
	Częstość nieznana: Dyzartria
	Częstość nieznana: Sztywność mięśni
	Częstość nieznana: Pogorszenie stanu neurologicznego
Zaburzenia układu immunologicznego:	Częstość nieznana: Zespół toczniopodobny
	Częstość nieznana: Nefropatia toczniowa
Zaburzenia żołądka i jelit:	Często: Nudności
	Częstość nieznana: Zapalenie okrężnicy
	Częstość nieznana: Zapalenie dwunastnicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	Niezbyt często: Wysypka

Opis wybranych działań niepożądanych

Odnotowano doniesienia o pogarszaniu się stanu neurologicznego na początku leczenia u pacjentów z chorobą Wilsona leczonych środkami chelatującymi miedź, w tym trientyną. Odnotowano występowanie takich objawów jak dystonia, sztywność, drżenia i dyzartria (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne dotyczące produktu leczniczego Cufence z udziałem ograniczonej liczby dzieci w wieku od 5 do 17 lat na początku leczenia wskazują, że częstotliwość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano sporadyczne przypadki przedawkowania trientyny. W przypadkach do 20 g zasady trientyny nie zgłoszono żadnych widocznych działań niepożądanych. Duże przedawkowanie 40 g zasady trientyny spowodowało samoograniczające się zawroty głowy i wymioty bez innych klinicznych następstw lub znaczących nieprawidłowości biochemicznych.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta, przeprowadzić odpowiednią analizę biochemiczną i zastosować leczenie objawowe. Nie ma antidotum.

Przewlekłe leczenie może prowadzić do niedoboru miedzi i odwracalnej niedokrwistości syderoblastycznej.

Nadmierne leczenie i usuwanie nadmiaru miedzi można monitorować za pomocą wartości wydalania miedzi z moczem i miedzi niezwiązanej z ceruloplazmą. Konieczne jest ścisłe monitorowanie w celu zoptymalizowania dawki lub w razie potrzeby dostosowania leczenia (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX12

Mechanizm działania

Trientyna jest środkiem chelatującym miedź, który zwiększa ogólnoustrojową eliminację miedzi dwuwartościowej przez tworzenie stabilnego kompleksu, który jest łatwo wydalany przez nerki. Trientyna jest środkiem chelatującym o strukturze podobnej do poliaminy. Chelatacja miedzi odbywa się przez tworzenie stabilnego kompleksu z czterema składowymi cząsteczkami azotu w pierścieniu płaskim. Zatem farmakodynamiczne działanie trientyny zależy od jej właściwości chemicznych związanych z chelatowaniem miedzi, a nie od jej interakcji z receptorami, układami enzymatycznymi lub innymi układami biologicznymi, które mogą różnić się w zależności od gatunku. Trientyna może również chelatować miedź w przewodzie pokarmowym, a tym samym hamować wchłanianie miedzi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie określono biodostępności trientyny w kapsułkach u ludzi. Na podstawie danych przedklinicznych, mechanizmu wchłaniania i wysokiego efektu pierwszego przejścia można oczekiwać, że biodostępność trientyny jest niska i wysoce zmienna po podaniu doustnym. Badania kliniczne wykazały, że trientyna jest wchłaniana z t_{max} wynoszącym od 0,5 do 6 godzin po przyjęciu dawki u

zdrowych ochotników i pacjentów. Ekspozycja na trientynę ma wysoką zmienność pomiędzy pacjentami, sięgającą 60%.

Spżycie pokarmu w ciągu 30 minut przed przyjęciem trientyny wydłuża o 2 godziny czas osiągnięcia stężenia maksymalnego i ogranicza stopień wchłaniania trientyny o około 45%.

Dystrybucja

Trientyna w małym stopniu wiąże się z białkami osocza ludzkiego i jest szeroko rozprowadzana w tkankach o stosunkowo wysokich stężeniach mierzonych w wątrobie, sercu i nerkach u szczurów.

Metabolizm

Trientyna jest acetylowana do dwóch głównych metabolitów, N(1)-acetylotrietylenotetraminy (MAT) i N(1),N(10)-diacetylotrietylenotetraminy (DAT). Dane kliniczne uzyskane u zdrowych pacjentów wskazują, że ekspozycja na metabolit MAT w osoczu jest około 3-krotnie większa w porównaniu z ekspozycją na niezmienioną trientynę, natomiast ekspozycja na metabolit DAT jest nieco niższa w porównaniu z trientyną. Metabolity trientyny mają właściwości chelatujące miedź, jednak stabilność tych kompleksów miedzi jest niska z uwagi na wprowadzenie grup acetylowych. Dane kliniczne uzyskane od zdrowych ochotników sugerują ograniczony udział metabolitów MAT i DAT w chelatacji. Nie określono dokładnego udziału MAT i DAT w łącznym wpływie produktu leczniczego Cufence na poziom miedzi u pacjentów z chorobą Wilsona.

Trientyna jest metabolizowana metodą acetylacji przez N-acetylotransferazę spermidyny/sperminy, ale nie przez N-acetylotransferazę 2.

Eliminacja

Po wchłonięciu trientyna i jej metabolity są szybko wydalane z moczem, w postaci związków miedzi lub niezwiązanej. Niewchłonięta frakcja trientyny podanej doustnie wiąże się z miedzią w jelitach i jest eliminowana przez wydalanie wraz z kałem.

Okres półtrwania trientyny w fazie eliminacji wynosi około 4 godzin (średni czas $t_{1/2}$ $3,8 \pm 1,3$ godziny mierzony w stanie stacjonarnym u pacjentów z chorobą Wilsona oraz $4,4 \pm 4,7$ mierzony po pojedynczej dawce u zdrowych ochotników). Okres półtrwania dwóch metabolitów w fazie eliminacji wynosił odpowiednio $14,1 \pm 3,7$ godziny w przypadku metabolitu MAT i $8,5 \pm 3,0$ w przypadku metabolitu DAT po podaniu pojedynczej dawki trientyny zdrowym osobom.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek / płeć / masa ciała

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem zdrowych osób dorosłych wskazują, że wiek, płeć i masa ciała nie wydają się wpływać na właściwości farmakokinetyczne trientyny.

Przynależność etniczna

Nie przeprowadzono analizy właściwości farmakokinetycznych z uwzględnieniem różnic między grupami etnicznymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z serii badań farmakologicznych dotyczących sercowo-naczyniowego bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksyczności dla rozwoju płodu nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wyniki badań nieklinicznych były w dużej mierze zgodne z indukowanym niedoborem miedzi w osoczu i wątrobie zwierząt o pierwotnie prawidłowym stężeniu miedzi i jako takie można było przypisać farmakologicznemu działaniu trientyny. Głównymi objawami toksykologicznymi związanymi z trientyną, które były widoczne u wszystkich badanych gatunków, były utrata masy ciała lub mniejszy przyrost masy ciała, zmienione elektrolity moczu, małe stężenie miedzi w osoczu i różne zmiany histopatologiczne w płucach (głównie śródmiąższowe zapalenie płuc). Wszystkie efekty były odwracalne, z wyjątkiem wyników badań płuc; jednak stężenia dawek, w których zaobserwowano te

efekty, są znacznie wyższe od stosowanych klinicznie. Ponadto istniały pewne wątpliwości co do związku z trientyną, ponieważ wyniki badań płuc obserwowano również u większości psów z grupy kontrolnej w 26-tygodniowym badaniu. Po podaniu bardzo dużych dawek trientyny u psów obserwowano ataksję, drżenia, zaburzenia chodu i obniżoną aktywność. Zidentyfikowano również pewne zaburzenia neurologiczne, szczególnie u zwierząt ciężko dotkniętych, jednak nie zaobserwowano uszkodzeń nerwów. Również wynik elektrokardiografii nie uległ zmianie.

U zwierząt ciężarnych wysoka dawka trientyny związana ze znacznym zmniejszeniem stężenia miedzi w surowicy krwi, wykazała wczesny wpływ na przeżywalność zarodka i nieznacznie mniejszą masę płodu. Nie stwierdzono toksycznego wpływu na zarodek i płód po podaniu małych dawek pomimo zmniejszenia dawki miedzi w osoczu. Skutki te obserwowano jedynie w przypadku, gdy ekspozycja na działanie substancji była większa niż maksymalna ekspozycja występująca u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie dla tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Nie są dostępne dane dotyczące płodności, ale cykliczność rui nie uległa zmianie, a organy rozrodcze nie zostały zidentyfikowane jako narządy docelowe w ogólnych badaniach toksyczności dawek wielokrotnych.

W opracowanym przez Organizację współpracy gospodarczej i rozwoju (OECD, ang. Organisation for Economic Co-operation and Development) dokumencie SIDS z 2002 r. dotyczącym trietylenotetraaminy profilowi genotoksycznemu przypisano niski priorytet. Uzyskano kilka pozytywnych wyników dotyczących mutagenności *in vitro*, ale testy *in vivo* nie wykazały działania mutagennego. Do tej pory nie przeprowadzono żadnych długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących karcynogenności przy doustnym przyjmowaniu trientyny, ale przy podawaniu przez skórę nie zaobserwowano wzrostu zachorowań na raka w porównaniu z punktem początkowym. Ponadto istnieją dowody sugerujące, że trientyna przyczynia się do ograniczenia endogennych uszkodzeń DNA u szczurów (Long-Evans Cinnamon), uważanych za odpowiedni model choroby Wilsona. Sugeruje to zmniejszenie ryzyka karcynogenności w wyniku leczenia trientyną u pacjentów z chorobą Wilsona.

Dichlorowodorek trientyny jest znanym środkiem drażniącym, szczególnie dla błon śluzowych, górnych dróg oddechowych i skóry, oraz wywołuje uczulenie skóry u świń morskich, myszy i ludzi (dokument SIDS z 2002 r. dotyczący trietylenotetraaminy, OECD).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Osłonka kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Nadruk:

Szelak

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego przed otwarciem. Po otwarciu butelki przechowywać w lodówce (2 – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka szklana w kolorze bursztynowym z nakrętką polipropylenową i uszczelką indukcyjną, z saszką z suszonego żelu krzemionkowego jako środkiem osuszającym.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawiera 100 kapsułek twardych.

6.6 Specjalne środki ostrożności podczas usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1365/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2019 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków pod adresem <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowana (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSUR)

Wymagania do przedłożenia raportów PSUR są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny (ang. marketing authorisation holder, MAH) powinien przedłożyć pierwszy raport PSUR w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu tego produktu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny (MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- ### • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dalszego określenia skuteczności dichlorowodorku trientyny w leczeniu choroby Wilsona u pacjentów z dominującymi objawami wątrobowymi, neurologicznymi lub psychiatrycznymi, a także u pacjentów w wieku dziecięcym, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki otwartego badania prospektywnego mającego na celu zbadanie przebiegu klinicznego choroby wątroby, neurologicznej i psychiatrycznej od momentu rozpoczęcia leczenia dichlorowodorkiem trientyny do 24 miesięcy terapii. Badanie będzie również	Raport końcowy: Q4 2025 (badanie główne) Q4 2022 PK/PD badanie uzupełniające

Opis	Termin
obejmowało badanie uzupełniające PK/PD w celu oceny zależności dawka-odpowiedź, szczególnie w fazie zwiększania dawki. Badanie powinno być prowadzone zgodnie z ustalonym protokołem.	

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTON/BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cufence 200 mg kapsułki twarde
trientyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 300 mg dichlorowodoru trientyny, co odpowiada 200 mg trientyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.
100 kapsulek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po pierwszym otwarciu butelka może być przechowywana przez 3 miesiące.

Data otwarcia _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce po otwarciu.

Nie zamrażać.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1365/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Cufence 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Zawiera kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Cufence 200 mg kapsułki twarde trientyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cufence i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cufence
3. Jak przyjmować lek Cufence
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cufence
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cufence i w jakim celu się go stosuje

Cufence jest lekiem stosowanym w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 5 lat i starszych. Jest on przeznaczony do stosowania przez pacjentów, którzy nie mogą przyjmować innego leku, D-penicylaminy, z powodu działań niepożądanych.

Lek Cufence zawiera substancję czynną trientynę, środek chelatujący miedź, używany do usuwania nadmiaru miedzi z organizmu. Lek Cufence łączy się z miedzią, która jest następnie wydalana z organizmu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cufence

Kiedy nie przyjmować leku Cufence

Jeśli pacjent ma uczulenie na trientynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Oznaki odczynu alergicznego obejmują wysypkę, świąd, obrzęk twarzy, omdlenia i problemy z oddychaniem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz będzie regularnie sprawdzał objawy choroby i poziom miedzi we krwi i moczu. Regularna kontrola jest szczególnie ważna na początku leczenia lub przy zmianie dawki, u dzieci w okresie wzrostu i kobiet w ciąży, aby zapewnić, że poziom miedzi jest utrzymywany na odpowiednim poziomie. Lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę leku Cufence.

Mogą wystąpić problemy dotyczące układu nerwowego (np. drżenie, brak koordynacji, niewyraźna mowa, sztywność mięśni i nasilenie skurczów mięśniowych), szczególnie u pacjentów rozpoczynających leczenie lekiem Cufence. Jeśli podczas przyjmowania leku Cufence wystąpią takie objawy, należy natychmiast poinformować lekarza.

U niektórych pacjentów, którym zamieniono lek zawierający penicylaminę na lek zawierający trientynę, zgłaszano występowanie reakcji toczniopodobnych (ich objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie). Nie można jednak stwierdzić, czy ta reakcja była wywołana przez trientynę, czy przez wcześniejsze leczenie penicylaminą.

Lek Cufence a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W przypadku przyjmowania tabletek z żelazem lub leków zobojętniających kwasy żołądkowe należy zachować co najmniej 2-godzinną przerwę przed lub po zażyciu leku Cufence, ponieważ mogą one zmniejszyć jego skuteczność.

Trientynę zaleca się przyjmować w odstępie co najmniej jednej godziny od przyjęcia innych produktów leczniczych.

Stosowanie leku Cufence z jedzeniem i piciem

Lek należy przyjmować wyłącznie z wodą. Nie należy go brać z innymi napojami, mlekiem lub pokarmami, ponieważ mogą one ograniczyć skuteczność leku. Należy unikać spożywania pokarmów i napojów (z wyjątkiem wody) przez 1 godzinę przed przyjęciem leku Cufence lub 2 godziny po jego przyjęciu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Kontynuowanie leczenia jest bardzo ważne w celu utrzymania prawidłowego stężenia miedzi podczas ciąży. Pacjentka powinna omówić z lekarzem potencjalne korzyści z leczenia przy uwzględnieniu ewentualnego ryzyka. Lekarz doradzi, jakie leczenie i w jakiej dawce jest najlepsze w danej sytuacji. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Cufence.

Kobiety w ciąży przyjmujące lek Cufence będą poddawane obserwacji przez cały okres ciąży pod względem wpływu na dziecko lub zmian stężenia miedzi.

Z ograniczonych dostępnych informacji wynika, że lek Cufence nie przenika do mleka matki, nie ma jednak pewności, że nie stanowi zagrożenia dla dziecka. Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią. Lekarz pomoże podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić lek Cufence, z uwzględnieniem korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania leku Cufence dla matki. Lekarz zdecyduje, jakie leczenie i w jakiej dawce będzie najlepsze w danej sytuacji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby Cufence wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. Jak przyjmować lek Cufence

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Zalecana dawka wynosi od 4 do 8 kapsułek na dobę, które należy przyjmować doustnie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 5 do 17 lat)

U dzieci i młodzieży dawka zależy od wieku i masy ciała i zostanie dostosowana przez lekarza. Na początku leczenia dawka waha się od 2 do 5 kapsułek na dobę.

Sposób podawania

Lekarz zdecyduje, jaka dawka jest odpowiednia.

Całkowitą dawkę dzienną można podzielić na 2–4 mniejszych dawek, zgodnie z zaleceniami lekarza. Kapsułki należy połknąć w całości, popijając wodą, na pusty żołądek, co najmniej 1 godzinę przed jedzeniem lub 2 godziny po jedzeniu.

Pacjenci, którzy mają trudności z połykaniem, powinni skontaktować się ze swoim lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Cufence

Zażycie większej dawki leku niż zalecana może powodować nudności, wymioty i zawroty głowy. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem służby zdrowia.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Cufence

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Cufence

Lek jest przeznaczony do długotrwałego stosowania, ponieważ choroba Wilsona jest chorobą trwającą całe życie. Nie należy przerywać leczenia bez zalecenia lekarza, nawet jeżeli pacjent czuje się lepiej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Czasami (*częstotliwość nieznaną; nie można jej określić na podstawie dostępnych danych*) leczenie tym lekiem może powodować zapalenie jelita cienkiego lub okrężnicy. Należy **natychmiast** poinformować lekarza prowadzącego, jeśli u pacjenta pojawią się następujące działania niepożądane:

- Ostry ból brzucha
- Utrzymująca się biegunka
- Problemy dotyczące układu nerwowego (np. drżenie, brak koordynacji, niewyraźna mowa, sztywność mięśni i nasilenie skurczów mięśniowych).

Inne działania niepożądane:

Często (mogą występować nawet u 1 na 10 pacjentów)

- Nudności (zwłaszcza na początku leczenia)

Niezbyt często (mogą występować nawet u 1 na 100 pacjentów)

- Wysypki skórne
- Niedokrwistość (nienaturalne zmęczenie)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cufence

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki oraz pudełka tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia butelki. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią. Nie stosować, jeśli kapsułki staną się lepkie lub mokre. Po otwarciu butelkę przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cufence

- Substancją czynną leku jest trientyna. Każda kapsułka zawiera 300 mg dichlorowodoru trientyny, co odpowiada 200 mg trientyny.

- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki:

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Oślonka kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Nadruk:

Szelak

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Cufence i co zawiera opakowanie

Butelka szklana w kolorze bursztynowym z nakrętką polipropylenową i uszczelką indukcyjną, z saszetką z suszonego żelu krzemionkowego jako środkiem osuszającym. Każda kapsułka twarda jest biała, owalna, w rozmiarze 0, z szarym napisem „Cufence”.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawiera 100 kapsułek twardych.

Podmiot odpowiedzialny

Univar Solutions BV

Schouwburgplein 30

3012 CL Rotterdam

Holandia

Wytwórca

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do innych stron internetowych poświęconych rzadkim chorobom i leczeniu.