

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Cufence 200 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg trientínium-dichloridu, čo zodpovedá 200 mg trientínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biela oválna kapsula veľkosti 0 so šedou potlačou „Cufence“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Cufence je liek indikovaný na liečbu Wilsonovej choroby u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 5 rokov alebo starších, ktorí netolerujú liečbu D-penicilamínom.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať výhradne lekár - špecialista so skúsenosťami s liečbou Wilsonovej choroby.

#### Dávkovanie

Začiatočná dávka by mala obvykle zodpovedať najnižšej odporúčanej dávke a dávky majú byť následne upravené podľa klinickej odpovede pacienta (pozri časť 4.4).

Odporúčaná dávka je 800 – 1 600 mg (4 – 8 kapsúl) denne vo 2 až 4 rozdelených dávkach.

Odporúčané dávky lieku Cufence sa vyjadrujú ako mg bázy trientínu (t.j. nie ako mg soli trientínium-dichloridu) (pozri časť 4.4).

#### Osobitné populácie

##### *Starší ľudia*

Pre Cufence nie je k dispozícii dostatok klinických informácií, aby bolo možné rozhodnúť, či existujú rozdiely v odpovedi medzi staršími a mladšími pacientmi. Vo všeobecnosti sa má dávka vyberať s opatrnosťou, začínajúc obvykle na najnižších hladinách rozsahu dávkovania odporúčaného pre dospelých, odrážajúc vyššiu frekvenciu zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, a tiež súbežné ochorenia a inú liekovú terapiu.

##### *Porucha funkcie obličiek*

O pacientoch s poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii len obmedzené informácie. Z tohto dôvodu je odporúčaná dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek rovnaká ako pre dospelých. Pre osobitné opatrenia, pozri časť 4.4.

### *Porucha funkcie pečene*

O pacientoch s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené informácie. Z tohto dôvodu je odporúčaná dávka u pacientov s poruchou funkcie pečene rovnaká ako pre dospelých. Pre osobitné opatrenia, pozri časť 4.4.

### *Pacienti, ktorí majú najmä pečenejové príznaky*

Odporúčaná dávka u pacientov, ktorí majú najmä pečenejové príznaky, je tá istá ako odporúčaná dávka pre dospelých. Pacientov, ktorí majú pečenejové príznaky, sa odporúča monitorovať každé dva až tri týždne po začatí liečby liekom Cufence.

### *Pacienti, ktorí majú najmä neurologické príznaky*

Odporúčania dávok sú tie isté ako pre dospelých. Má však byť vykonaná titrácia smerom nahor s opatrnosťou a rozvahou, a dávka má byť upravená podľa klinickej odpovede pacienta, ako je napr. zhoršenie trasu, lebo pacientom na začiatku liečby môže hroziť zhoršenie neurologických funkcií (pozri časť 4.4). Pacientov, ktorí majú neurologické príznaky, sa ďalej odporúča monitorovať každý jeden týždeň až dva týždne po začatí liečby liekom Cufence až do dosiahnutia cieľovej dávky.

### *Pediatrická populácia*

Dávka je nižšia ako dávka pre dospelých a závisí od veku a telesnej hmotnosti. Dávka sa má upravovať podľa klinickej odpovede, so začiatočnou dávkou 400 – 1 000 mg (2 – 5 kapsúl) (pozri časť 4.4).

### *Deti < 5 rokov*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Cufence u detí 0- až 5-ročných zatiaľ neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé s vodou.

Je dôležité, aby sa Cufence podával na prázdny žalúdok, najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle a najmenej jednu hodinu pred iným liekom, potravou alebo mliekom/po inom lieku, potrave alebo mlieku (pozri časť 4.5).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keď pacient prechádza na tento liek po inom lieku obsahujúcom trientín, je potrebná opatrnosť, lebo existujú rôzne trientínové soli s rôznym obsahom trientínu (bázy) a rôznou biologickou dostupnosťou. Môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Trientín je chelatačné činidlo, u ktorého sa zistilo, že znižuje hladiny železa v sére. V niektorých prípadoch môže byť potrebné dopĺňanie železa. Súbežne má byť podávané perorálne železo, a to v iných časoch ako trientín (pozri časť 4.5).

Kombinácia trientínu so zinkom sa neodporúča. O súbežnom používaní sú k dispozícii len obmedzené údaje a nemožno vykonať žiadne konkrétne odporúčania dávky.

Neexistuje žiadny dôkaz o tom, že vápnikové a horčíkové antacidá menia účinnosť trientínu, ale odporúča sa oddeliť ich podávanie (pozri časť 4.5).

U pacientov predtým liečených D-penicilamínom boli počas nasledujúcej liečby trientínom hlásené reakcie podobné lupusu, nie je však možné určiť, či existuje kauzálny vzťah s trientínom.

### Monitorovanie

Pacienti, ktorí dostávajú Cufence, by mali zostať pod pravidelným lekársnym dohľadom a byť monitorovaní použitím všetkých dostupných klinických údajov na náležitú kontrolu klinických príznakov a hladín medi, aby sa liečba mohla optimalizovať. Frekvencia monitorovania podľa odporúčaní je najmenej dvakrát ročne. Častejšie monitorovanie sa odporúča počas počiatočnej fázy liečby a počas fáz progresie ochorenia, alebo vtedy, keď sa robia úpravy dávok podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára (pozri časť 4.2).

Cieľom udržiavacej liečby je udržanie hladín voľnej medi v plazme (známa aj ako plazmatická med' neviazaná na ceruloplazmín) a vylučovania medi močom v prijateľných hraniciach.

Stanovenie voľnej medi v sére, ktorá sa počíta použitím rozdielu celkovej medi a medi viazanej na ceruloplazmín (štandardná hladina voľnej medi v sére je zvyčajne 100 až 150 mikrogramov/l) môže byť užitočným ukazovateľom pre monitorovanie liečby.

Meranie vylučovania medi močom sa môže vykonávať počas terapie. Keďže chelatačná terapia vedie k zvýšeným hladinám medi v moči, nemusí to byť/neposkytne to presný obraz záťaže nadbytočnou med'ou v tele, no môže byť užitočným meradlom dodržiavania liečby.

Použitie vhodných cieľových rozsahov parametrov pre med' je opísané v usmerneniach pre klinickú prax týkajúcu sa Wilsonovej choroby.

Podobne ako pri iných liekoch proti medi, nadmerná liečba nesie riziko vzniku deficitu medi, čo je osobitne škodlivé pre deti a tehotné ženy (pozri časť 4.6), lebo med' je potrebná pre náležitý rast a duševný vývoj. Z tohto dôvodu sa má vykonať monitorovanie prejavov nadmernej liečby.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, ktorí dostávajú trientín, by mali zostať pod pravidelným lekársnym dohľadom, aby príznaky a hladiny medi mohli byť náležite kontrolované. U týchto pacientov sa tiež odporúča dôkladne monitorovať funkciu obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.2).

Zhoršenie neurologických príznakov môže nastať na začiatku chelatačnej terapie pre nadbytok voľnej sérovej medi počas počiatočnej odpovede na liečbu. Je možné, že tento účinok bude jasnejší u pacientov s už existujúcimi neurologickými príznakmi. Odporúča sa, aby sa pacienti dôsledne monitorovali z hľadiska výskytu takých prejavov a príznakov a aby sa zvažila opatrná titrácia, a dosiahla sa tak odporúčaná terapeutická dávka a tiež v prípade potreby aby sa dávka znížila.

Úpravy dávok trientínu by sa mali zväžiť v prípade prejavov zníženej účinnosti, ako napr. pri (pretrvávajúcom) zvýšení hodnôt pečeňových enzýmov a zhoršení trasu. Keď sa upravujú dávky trientínu, má sa to robiť po malých krokoch. Dávka trientínu sa môže tiež znížiť v prípade vedľajších účinkov trientínu, napr. gastrointestinálnych problémov a hematologických zmien. Dávky trientínu sa majú znížiť na lepšie tolerovanú dávku a môžu sa zvýšiť opäť hneď potom, ako vedľajšie účinky vymiznú.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

### Zinok

Na podporu súbežného používania zinku a trientínu sú údaje nedostatočné. Kombinácia trientínu so zinkom sa neodporúča, lebo je pravdepodobná interakcia zinku s trientínom, čím sa znižuje účinok oboch liečiv.

### Iné lieky proti medi

O súbežnom podávaní trientínu s D-penicilamínom neboli vykonané žiadne interakčné štúdie.

### Jedlo

Trientín sa po perorálnom užití slabso absorbuje a jedlo jeho absorpciu ďalej inhibuje. Boli vykonané špecifické interakčné štúdie trientínu s jedlom u zdravých osôb, ktoré preukázali zníženie rozsahu absorpcie trientínu až o 45 %. Hlavný mechanizmus účinku trientínu, chelatácia medi, vyžaduje jeho systémovú expozíciu (pozri časť 5.1). Odporúča sa preto, aby sa trientín užíval najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle a najmenej jednu hodinu od užívania iného lieku, potravy alebo mlieka, aby sa tak umožnila maximálna absorpcia a znížila sa pravdepodobnosť vzniku komplexov viazaním kovov v gastrointestinálnom trakte (pozri časť 4.2).

### Iné lieky

Zistilo sa, že trientín znižuje hladiny železa v sére. V niektorých prípadoch môže byť preto potrebné doplnenie železa. Perorálne podávané železo alebo iné ťažké kovy, ktoré sa užívajú súbežne s trientínom, by sa mali podávať v inom čase, aby sa zabránilo vzniku komplexov (pozri časť 4.4).

Hoci neexistuje žiadny dôkaz o tom, že vápnikové a horčíkové antacidá menia účinnosť trientínu, je správnu praxou oddeliť ich podávanie (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

O používaní trientínu u gravidných žien existuje len obmedzené množstvo údajov.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ktorá bola pravdepodobne dôsledkom deficitu medi vyvolanom trientínom (pozri časť 5.3).

Trientín sa má v gravidite používať len po starostlivom zvážení jeho prínosov v porovnaní s rizikami prerušenia liečby u jednotlivkej pacientky. K faktorom, ktoré treba zvážiť, patria známe riziká spojené s neliečenou alebo nedostatočne liečenou Wilsonovou chorobou, riziká súvisiace so štádiom ochorenia, riziko tých alternatívnych druhov liečby, ktoré sú dostupné, a možné účinky trientínu (pozri časť 5.3).

Ak má liečba trientínom pokračovať po analýze rizík a prínosov, treba zvážiť zníženie dávky trientínu na najnižšiu účinnú dávku a monitorovanie dodržiavania liečebného režimu.

Graviditu treba dôsledne monitorovať, aby sa zistila možná abnormalita plodu a hodnotili sa hladiny medi v sére matky počas celej gravidity. Dávka používaného trientínu sa má upraviť tak, aby sa udržali sérové hladiny medi v štandardnom rozpätí. Keďže med' je potrebná na správny rast a duševný vývoj, môžu byť potrebné úpravy dávok, aby sa zaistilo, že plod nebude mať deficit medi, a starostlivé monitorovanie pacientky je nevyhnutné (pozri časť 4.4).

U detí, ktoré sa narodia ženám liečeným trientínom, by mali byť v prípade potreby monitorované sérové hladiny medi a ceruloplazmínové hladiny.

### Dojčenie

Existujú obmedzené klinické údaje naznačujúce, že trientín sa nevylučuje do materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu trientínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Nie je známe, či má trientín vplyv na ľudskú plodnosť.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Trientín nemá žiadny vplyv alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Na začiatku liečby sa často môže vyskytovať nevoľnosť a príležitostne sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Boli hlásené duodenitída a závažná kolitída. Na začiatku liečby môže nastať zhoršenie neurologických funkcií.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená ďalej je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a úroveň preferovaných výrazov). Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

<i>MedDRA - databáza tried orgánových systémov</i>	<i>Nežiaduca reakcia</i>
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Menej časté: Anémia
	Menej časté: Aplastická anémia
	Menej časté: Sideroblastická anémia
Poruchy nervového systému:	Menej časté: Dystónia
	Menej časté: Tremor
	Neznáme: Dyzartria
	Neznáme: Svalová stuhnutosť
Poruchy imunitného systému:	Neznáme: Syndróm podobný lupusu
	Neznáme: Lupus nephritis
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Časté: Nevoľnosť
	Neznáme: Kolitída
	Neznáme: Duodenitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	Menej časté Vyrážka

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Na začiatku liečby Wilsonovej choroby boli u pacientov liečených chelátmi medi vrátane trientínu hlásené zhoršenia neurologických funkcií s príznakmi ako napríklad dystónia, stuhnutosť, tremor a dyzartria (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

Klinické skúšania s liekom Cufence zahŕňajúce obmedzený počet detí vo veku 5 až 17 rokov na začiatku liečby udávajú, že frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sa očakávajú rovnaké ako u dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Boli hlásené občasné prípady predávkovania trientínom. V prípadoch do 20 g trientínovej bázy neboli hlásené žiadne zjavné nepriaznivé účinky. Veľké predávkovanie 40 g trientínovej bázy malo za následok samočinne závraty a zvracanie bez ďalších klinických následkov alebo významných biochemických abnormalít.

V prípade predávkovania je potrebné pacienta sledovať, vykonať primeranú biochemickú analýzu a podať symptomatickú liečbu. Neexistuje žiadne antidotum.

Chronické nadmerné liečenie môže viesť k nedostatku medi a reverzibilnej sideroblastickej anémii. Nadmerné ošetrovanie a nadmerné odstraňovanie medi je možné monitorovať pomocou hodnôt vylučovania medi močom a medi, ktorá nie je viazaná na ceruloplasmin. Na optimalizáciu dávky alebo úpravu liečby, ak je to potrebné, je potrebné dôkladné sledovanie (pozri časť 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX12

#### Mechanizmus účinku

Trientín je chelát selektívny pre meď zvyšujúci systémovú elimináciu dvojmocej medi tvorbou stabilného komplexu, ktorý sa ľahko vylučuje obličkami. Trientín je chelát so štruktúrou podobnou polyamínom a meď sa chelatuje tvorbou stabilného komplexu so štyrmi konštitučnými dusíkmi v rovinnom kruhu. Farmakodynamické pôsobenie trientínu závisí teda od jeho chemickej vlastnosti chelatácie medi, a nie od jeho interakcie s receptormi, enzýmovými systémami alebo iným biologickým systémom, ktoré by sa medzi druhmi mohli líšiť. Trientín môže tiež chelatovať meď v črevnom trakte, a tak inhibovať absorpciu medi.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Biologická dostupnosť kapsúl trientínu u ľudí nebola stanovená. Na základe predklinických údajov, mechanizmu absorpcie a výrazného účinku prvého prechodu lieku pečeno sa predpokladá, že biologická dostupnosť trientínu je po perorálnom podávaní nízka a značne variabilná. Klinické štúdie ukázali, že trientín sa u zdravých dobrovoľníkov a pacientov absorbuje s časom  $t_{max}$  medzi 0,5 a 6 hodinami po podaní dávky. Expozícia trientínu je medzi pacientmi vysoko variabilná s variáciou až 60 %.

Požitie jedla v priebehu 30 minút pred podaním trientínu spôsobí oneskorenie času do maximálnej koncentrácie o 2 hodiny a zníži rozsah absorpcie trientínu asi o 45 %.

#### Distribúcia

Trientín sa v malej miere viaže na ľudské plazmatické proteíny a v širokej miere sa distribuuje v tkanivách s relatívne vysokými koncentráciami nameranými v pečeni, srdci a obličke potkanov.

#### Biotransformácia

Trientín sa acetyluje na dva hlavné metabolity, N(1)-acetyltrietyléntetramín (MAT) a N(1),N(10)-diacetyltrietyléntetramín (DAT). Klinické údaje u zdravých osôb naznačujú, že plazmatická expoziícia metabolitu MAT je približne 3-násobkom expoziície nezmenenému trientínu, kým expoziícia metabolitu DAT je v porovnaní s trientínom mierne nižšia. Metabolity trientínu majú schopnosť chelatácie Cu, stabilita týchto komplexov Cu je však pre zavedenie acetylových skupín nízka. Klinické údaje u zdravých dobrovoľníkov naznačujú obmedzený podiel metabolitov MAT a DAT na chelatačnej aktivite. Mieru podielu MAT a DAT na celkovom účinku Cufence na hladiny medi u pacientov s Wilsonovou chorobou je potrebné ešte určiť.

Trientín sa metabolizuje acetyláciou cez spermidín/spermín N-acetyltransferázu, a nie cez N-acetyltransferázu 2.

### Eliminácia

Po absorpcii sa trientín a jeho metabolity rýchlo vylučujú do moču naviazané na meď alebo neviazané. Neabsorbovaný podiel perorálne podaného trientínu sa viaže na meď v črevách a vylučuje sa stolicou. Polčas eliminácie trientínu je približne 4 hodiny (priemerný  $t_{1/2}$  je  $3,8 \pm 1,3$  hodiny meraný v ustálenom stave u pacientov s Wilsonovou chorobou, a  $4,4 \pm 4,7$  hodín meraný po jednorazovej dávke u zdravých dobrovoľníkov). Polčasy eliminácie dvoch metabolitov trientínu boli  $14,1 \pm 3,7$  hodiny pre MAT a  $8,5 \pm 3,0$  hodín pre DAT po podaní jednorazovej dávky trientínu zdravým osobám.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Vek/pohlavie/telesná hmotnosť*

Údaje z klinických štúdií uskutočnených u zdravých dospelých osôb naznačujú, že vek, pohlavie ani telesná hmotnosť neovplyvňuje farmakokinetiku trientínu.

#### Etnický pôvod

Nebola vykonaná žiadna farmakokinetická analýza týkajúca sa rozdielov medzi etnikami.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe rady farmakologických štúdií hodnotiacich kardiovaskulárnu bezpečnosť, toxicitu po opakovanom podávaní, genotoxicitu, a toxicitu pre embryofetálny vývin neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky v predklinických štúdiách boli vo veľkej miere konzistentné s indukovaným deficitom medi v plazme a pečeni zvierat, ktoré mali predtým jej štandardné hodnoty, a je možné pripísať to farmakologickému pôsobeniu trientínu. Hlavné toxikologické zistenia súvisiace s trientínom, ktoré boli celkovo pozorované u všetkých skúmaných druhov, zahŕňali úbytok telesnej hmotnosti alebo nižší prírastok telesnej hmotnosti, zmenené hladiny elektrolytov v moči, nízke hladiny medi v plazme a rôzne histopatologické zmeny pľúc (najmä intersticiálna pneumonitída). Všetky účinky boli reverzibilné okrem pľúcnych nálezov, no dávkové hladiny, pri ktorých boli tieto účinky pozorované, vysoko preyšujú klinicky používané hladiny. Navyše, existujú isté pochybnosti ohľadom vzťahu k trientínu, lebo tieto pľúcne nálezy boli v 26-týždennej štúdii pozorované aj u väčšiny kontrolných psov. U psov boli po podávaní veľmi vysokých hladín trientínu pozorované ataxia, tremor, abnormálna chôdza a nízka aktivita. Boli tiež identifikované určité funkčné neurologické nálezy, najmä u závažne postihnutých zvierat, no nebolo pozorované žiadne súvisiace nervové poškodenie. Ani elektrokardiografické výsledky neboli ovplyvnené.

U gravidných zvierat odhalila vysoká dávka trientínu spojená so závažnými poklesmi hladín medi v sére skorý účinok na prežívanie embryí a marginálne nižšiu hmotnosť plodov. Neboli žiadne dôkazy o embryofetálnej toxicite pri nižších hladinách dávok, aj napriek poklesom koncentrácie sérovej medi v závislosti od dávky. Účinky sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne preyšujúce maximálnu expozíciu u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate, no v štúdiách celkovej toxicity po opakovanom podávaní nebola ovplyvnená a reprodukčné orgány neboli identifikované ako cieľové orgány.

Správa o trietylétetramíne, 2002, z databáz SIDS organizácie OECD klasifikuje genotoxický profil trientínu ako profil s nízkou prioritou/rizikom. Určité pozitívne údaje o mutagenite *in vitro* boli získané, no testovacie systémy *in vivo* nepreukázali žiadnu mutagénnu aktivitu. S trientínom podávaným perorálne neboli doteraz vykonané žiadne dlhodobé skúšania karcinogenity u zvierat, no pri trientíne podávanom dermálne nedochádzalo k zvýšeniam výskytu onkologických ochorení v porovnaní s východiskovým stavom. Navyše existujú dôkazy naznačujúce, že trientín v skutočnosti znižuje endogénne poškodenie DNA u kmeňa potkanov (Long-Evans Cinnamon) považovanom za vhodné znázornenie modelu Wilsonovej choroby. Toto naznačuje znížené karcinogénne riziko pre pacientov s Wilsonovou chorobou v dôsledku terapie trientínom.



Trientínium-dichlorid je látka so známym dráždivým účinkom, najmä na sliznice, hornú časť dýchacieho traktu a kožu, a vyvoláva senzibilizáciu kože morčiat, myší a ľudí (SIDS trietylétetramín 2002, OECD).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Obsah kapsuly:

stearan horečnatý  
koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

Potlač:

šelak  
propylénglykol  
oxid titaničitý (E171)  
čierny oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po prvom otvorení fľaštičky: 3 mesiace.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje pred otvorením žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Po otvorení fľaštičky uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Jantárová sklenená fľaštička s polypropylénovým uzáverom a tesnením uzavretým teplom, s vrecúškom vysušeného silikagélu slúžiaceho ako desikant.

Veľkosť balenia: 1 fľaštička so 100 tvrdými kapsulami.

### **6.6 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Holandsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1365/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. júla 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred Nobel Strasse 10  
Monheim 40789  
Nemecko

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalšej charakterizácie účinnosti trientínium-dichloridu v liečbe Wilsonovej choroby u pacientov, ktorí majú najmä pečenevé, neurologické alebo psychiatrické príznaky, ako aj u pediatrických pacientov, držiteľ rozhodnutia o registrácii má vykonať a predložiť výsledky otvorenej, prospektívnej štúdie na skúmanie klinického priebehu pečenevého, neurologického a psychiatrického ochorenia od doby začatia liečby trientínium-dichloridom až do 24 mesiacov liečby. Súčasťou tejto	Konečná správa: Q4 2025 (hlavná štúdia) Q4 2022 FK/FD

štúdie má byť aj farmakokinetická/farmakodynamická (FK/FD) vedľajšia štúdia na hodnotenie vzťahu dávky a odpovede, najmä počas fázy titrácie liečby smerom nahor. Táto štúdia sa má vykonávať podľa dohodnutého protokolu.	vedľajšia štúdia
--	------------------

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATUEKA/FEAŠKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Cufence 200 mg tvrdé kapsuly  
trientín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 300 mg trientínium-dichloridu, čo zodpovedá 200 mg trientínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula.  
100 kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po prvom otvorení sa fľaštička môže uchovávať 3 mesiace.

Dátum otvorenia \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Po otvorení uchovávajte v chladničke.



Neuchovávajte v mrazničke.

Flaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1365/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Cufence 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Cufence 200 mg tvrdé kapsuly trientín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Cufence a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cufence
3. Ako užívať Cufence
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cufence
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Cufence a na čo sa používa**

Cufence je liek používaný na liečbu Wilsonovej choroby u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 5 rokov alebo starších. Je určený na použitie u pacientov, ktorí nemôžu užívať iný liek, D-penicilamín, pre jeho vedľajšie účinky.

Cufence obsahuje liečivo trientín, činidlo chelatujúce (naväzujúce) med' používané na odstránenie nadbytku medi z tela. Cufence sa naviaže na med' a potom sa spolu vylúčia z tela.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cufence**

##### **Neužívajte Cufence**

Ak ste alergický na trientín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

K prejavom alergickej reakcie patria vyrážka, svrbenie, opuch tváre, mdloby a dýchacie problémy.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Váš lekár bude musieť pravidelne kontrolovať príznaky ochorenia a hladiny medi vo vašej krvi a moči. Pravidelná kontrola je zvlášť dôležitá na začiatku liečby alebo po zmene dávky, u detí, ktoré rastú, a tehotných žien, aby sa zaistilo, že hladiny medi sa udržiavajú na správnej úrovni. Lekár možno bude musieť dávku Cufence zvýšiť alebo znížiť.

Najmä u pacientov začínajúcich liečbu liekom Cufence sa môžu vyskytnúť nervové problémy (napr. trasenie, poruchy koordinácie, nezrozumiteľná reč, stuhnutosť svalov a zhoršenie svalových kŕčov). Ak si toto všimnete pri užívaní lieku Cufence, musíte o tom hneď povedať svojmu lekárovi.

U niektorých pacientov, ktorí prešli na liečbu trientínom po liečbe penicilamínom, boli hlásené reakcie podobné lupusu (k príznakom môžu patriť pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov a únava).

Nebolo však možné určiť, či táto reakcia bola spôsobená trientínom alebo predošlou liečbou penicilamínom.

### **Iné lieky a Cufence**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak práve užívate tablety s obsahom železa alebo lieky, ktoré neutralizujú kyselinu v žalúdku, užite ich najmenej 2 hodiny pred užívaním Cufence alebo 2 hodiny po jeho užívaní, pretože môžu znižovať účinok lieku Cufence.

Odporúča sa užívať trientín najmenej 1 hodinu pred užitím alebo po užití akéhokoľvek iného lieku.

### **Cufence a jedlo a nápoje**

Tento liek užívajte len s vodou. Neužívajte ho s inými nápojmi, mliekom ani jedlom, lebo môžu znižovať účinok lieku. Nejedzte ani nepite (okrem vody) 1 hodinu pred užitím Cufence ani 2 hodiny po jeho užití.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Je veľmi dôležité, aby ste pokračovali v liečbe, a tak si udržiavali normálne hladiny medi počas tehotenstva. Vy a váš lekár by ste mali dôkladne prediskutovať možné výhody liečby, pričom zvažíte aj prípadné riziká liečby. Váš lekár vám odporučí, aká liečba a dávka je vo vašej situácii najlepšia. Ak otehotníte počas liečby liekom Cufence, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak ste tehotná a užívate Cufence, budú vás počas tehotenstva sledovať, či liek nebude mať účinok na dieťa alebo zmeny hladín medi vo vašej krvi.

Obmedzené informácie, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že Cufence neprechádza do materského mlieka, no nie je isté, či dieťaťu nehrozí nijaké riziko. Je dôležité, aby ste lekárovi povedali, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Váš lekár vám potom pomôže rozhodnúť sa, či ukončiť dojčenie alebo užívanie lieku Cufence, pričom zvaží prínosy dojčenia pre dieťa a prínos lieku Cufence pre matku. Váš lekár rozhodne, aká liečba a dávka je vo vašej situácii najlepšia.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nie je pravdepodobné, žeby trientín mal vplyv na vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

## **3. Ako užívať Cufence**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### Dospelí (vrátane starších ľudí)

Obvyklá dávka je 4 až 8 kapsúl denne a užívajú sa ústami (perorálne použitie).

#### Použitie u detí a dospievajúcich (5 až 17 rokov)

U detí a dospievajúcich dávka závisí od veku a telesnej hmotnosti a nastaví ju lekár. Na začiatku liečby sa dávka mení medzi 2 až 5 kapsulami denne.

#### Spôsob podávania

O správnej dávke pre vás rozhodne váš lekár.

Celková denná dávka sa môže rozdeliť na 2 až 4 menšie dávky podľa určenia lekára. Kapsuly prehltajte vcelku a zapite ich vodou na prázdny žalúdok najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle.

Pacienti, ktorí majú problémy s prehltaním, by sa mali poradiť s lekárom.

#### **Ak užijete viac Cufence, ako máte**

Ak užijete viac lieku, ako máte, môžete pociťovať nevoľnosť, vracat' a môžete mať závraty. Musíte sa hneď obrátiť na svojho lekára alebo iného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

#### **Ak zabudnete užiť Cufence**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ďalšiu dávku v obvyklom naplánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Cufence**

Tento liek je určený na dlhodobé používanie, pretože Wilsonova choroba je celoživotné ochorenie. Neukončujte liečbu ani ju nemeňte bez toho, že by ste sa porozprávali so svojim lekárom, aj keď sa cítite lepšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Príležitostne (*frekvencia neznáma; nedá sa určiť z dostupných údajov*) môže liečba týmto liekom spôsobiť zápal tenkého čreva alebo hrubého čreva. Ak budete mať akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, **okamžite** sa obráťte sa na svojho lekára:

- silné bolesti žalúdka
- pretrvávajúca hnačka
- problémy nervového systému (napríklad tras, poruchy koordinácie, nezrozumiteľná reč, stuhnutosť svalov, zhoršenie svalových kŕčov).

Ďalšími vedľajšími účinkami môžu byť:

*Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

- Nevoľnosť (najmä na začiatku liečby)

*Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

- Kožné vyrážky
- Anémia – málokrvnosť (môžete cítiť nezvyčajnú únavu)

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Cufence

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaštičky a vonkajšej škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Spotrebujte liek do 3 mesiacov po prvom otvorení fľaštičky. Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Neužívajte, ak sa liek stane lepkavý alebo zvlhne. Po otvorení fľaštičky uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Cufence obsahuje

- Liečivo je trientín. Každá kapsula obsahuje 300 mg trientínium-dichloridu, čo zodpovedá 200 mg trientínu.
- Ďalšie zložky sú  
Obsah kapsuly:  
Stearan horečnatý  
Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal kapsuly:  
Želatína  
Oxid titaničitý (E171)

Potlač:  
Šelak  
Propylénglykol  
Oxid titaničitý (E171)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)

### Ako vyzerá Cufence a obsah balenia

Jantárová sklená fľaštička s polypropylénovým uzáverom a tesnením uzavretým teplom, s vrecúškom vysušeného silikagélu slúžiaceho ako desikant (vysušadlo). Každá tvrdá kapsula je biela oválna kapsula veľkosti 0 so šedou potlačou „Cufence“.

**Veľkosť balenia:** jedna fľaštička so 100 tvrdými kapsulami.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Holandsko

### Výrobca

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred-Nobel Strasse 10  
40789 Monheim  
Nemecko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.