

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cufence 100 mg cápsulas

Cufence 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cufence 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 150 mg de dicloridrato de trientina, equivalente a 100 mg de trientina.

Cufence 200 mg cápsulas

Cada cápsula contém 300 mg de dicloridrato de trientina, equivalente a 200 mg de trientina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cufence 100 mg cápsulas

Cápsulas brancas, ovais, de tamanho 3 e com a inscrição "Cufence 100" impressa a tinta cinzenta.

Cufence 200 mg cápsulas

Cápsulas brancas, ovais, de tamanho 0 e com a inscrição "Cufence" impressa a tinta cinzenta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cufence é indicado no tratamento da doença de Wilson em doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 5 anos intolerantes à terapêutica com D-penicilamina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deve ser iniciado por médicos especialistas com experiência no tratamento da doença de Wilson.

Posologia

A dose inicial deve, habitualmente, corresponder à dose mais baixa recomendada e, subsequentemente, ser adaptada de acordo com a resposta clínica do doente (ver secção 4.4).

A dose recomendada é de 800-1600 mg por dia, dividida em 2 a 4 doses.

As doses recomendadas de Cufence são expressas em mg de trientina (isto é, não em mg do sal de dicloridrato de trientina) (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Não existem informações clínicas suficientes disponíveis sobre Cufence para determinar se existem diferenças nas respostas entre doentes idosos e doentes mais novos. Em geral, a seleção da dose deve ser feita com cuidado, começando, normalmente, no nível mais baixo do intervalo de doses recomendadas para adultos, refletindo uma maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, e de doenças concomitantes ou outros tratamentos.

Compromisso renal

Existe informação limitada relativamente a doentes com compromisso renal, por isso, a dose recomendada para doentes com compromisso renal é igual à dose recomendada para adultos. Para precauções específicas, ver secção 4.4.

Compromisso hepático

Existe informação limitada relativamente a doentes com compromisso hepático, por isso, a dose recomendada para doentes com compromisso hepático é igual à dose recomendada para adultos. Para precauções específicas, ver secção 4.4.

Doentes que apresentam essencialmente sintomas hepáticos

A dose recomendada para doentes que apresentam essencialmente sintomas hepáticos é igual à dose recomendada para adultos. É, contudo, recomendável monitorizar estes doentes a cada duas ou três semanas depois do início do tratamento com Cufence.

Doentes que apresentam essencialmente sintomas neurológicos

As doses recomendadas são iguais às recomendadas para adultos. Contudo, a titulação ascendente deve ser efetuada com moderação e consideração, podendo ser iniciada com a dose mínima disponível e adaptada de acordo com a resposta clínica do doente, como o agravamento dos tremores, uma vez que os doentes podem estar em risco de deterioração neurológica no início do tratamento (ver secção 4.4). É, portanto, recomendável monitorizar os doentes que apresentam sintomas neurológicos a cada uma ou duas semanas depois do início do tratamento com Cufence até que a dose-alvo seja alcançada.

População pediátrica

A dose é inferior à dos adultos e depende da idade e do peso corporal. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica; 400 – 1000 mg foram utilizados no início da terapêutica (ver secção 4.4).

Crianças com idade igual ou inferior a 5 anos

A segurança e eficácia de Cufence em crianças com idade dos 0 aos 5 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água.

É importante que o Cufence seja administrado em jejum, pelo menos uma hora antes das refeições ou duas horas após as refeições e com, pelo menos, uma hora de intervalo relativamente a qualquer outro medicamento, alimento ou leite (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aos doentes que mudaram de uma terapêutica com outra formulação de trientina, é aconselhável precaução porque estão disponíveis diferentes sais de trientina que podem ter um conteúdo (base) de trientina e uma biodisponibilidade diferentes. É necessário um ajuste de dose (ver secção 4.2).

A trientina é um agente quelante que demonstrou reduzir os níveis séricos de ferro. Em alguns casos, poderão ser necessários suplementos de ferro. A administração oral concomitante de ferro deve ser realizada num horário diferente da toma de trientina (ver secção 4.5).

A combinação de trientina com zinco não é recomendada. Existem apenas dados limitados disponíveis sobre a administração concomitante e não podem ser feitas quaisquer recomendações posológicas específicas.

Embora não exista evidência de que os antiácidos de cálcio e magnésio alterem a eficácia da trientina, é recomendável separar a sua administração (ver secção 4.5).

Em doentes tratados anteriormente com D-penicilamina, foram reportadas reações semelhantes ao lúpus durante o tratamento subsequente com trientina, contudo, não é possível determinar se existe uma relação causal com trientina.

Monitorização

Os doentes que recebem Cufence devem permanecer sob supervisão médica regular e ser monitorizados utilizando todos os dados clínicos disponíveis para o controlo adequado dos sintomas clínicos e níveis de cobre, de forma a otimizar o tratamento. A monitorização é recomendada pelo menos duas vezes por ano. É aconselhável uma monitorização mais frequente durante a fase de tratamento inicial e durante as fases de progressão da doença ou quando são realizados ajustes de dose conforme decidido pelo médico assistente (ver secção 4.2).

O objetivo da manutenção do tratamento é manter níveis de cobre livre no plasma (também conhecido como cobre plasmático não ligado à ceruloplasmina) e a excreção de cobre na urina dentro dos limites aceitáveis.

A determinação de cobre sérico livre, calculada utilizando a diferença entre o cobre total e o cobre ligado à ceruloplasmina (o nível normal de cobre sérico livre é de 100 a 150 microgramas/L), pode ser um índice útil para a monitorização da terapêutica.

A medição da eliminação de cobre na urina pode ser efetuada durante a terapêutica. Uma vez que a terapêutica com agentes quelantes leva a um aumento dos níveis de cobre na urina, isto pode não dar/não dará uma medida precisa da sobrecarga de cobre no organismo, mas pode ser uma medida útil para o cumprimento do tratamento.

Os intervalos dos parâmetros de referência de cobre adequados a utilizar é descrita nas diretrizes clínicas relacionadas com a doença de Wilson.

À semelhança de todos outros os agentes anticobre, o sobretratamento acarreta o risco de deficiência em cobre, que é especialmente prejudicial em crianças e mulheres grávidas (ver secção 4.6) uma vez que o cobre é necessário para um adequado crescimento e desenvolvimento mental. Desta forma, deve monitorizar-se o aparecimento de manifestações de sobretratamento.

Os doentes com compromisso renal e/ou hepático que recebem trientina devem permanecer sob supervisão médica regular para o controlo adequado dos sintomas e níveis de cobre. Para estes doentes, também é recomendável a monitorização cuidadosa da função renal e/ou hepática (ver secção 4.2).

O agravamento dos sintomas neurológicos pode ocorrer no início da terapêutica de quelação devido ao excesso de cobre sérico livre durante a resposta inicial ao tratamento. É possível que este efeito possa

ser mais evidente em doentes com sintomas neurológicos pré-existent. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos doentes quanto à presença destes sinais e sintomas e a consideração cuidadosa da titulação para alcançar a dose terapêutica recomendada e para reduzir a dose, quando necessário.

Os ajustes da dose de trientina devem ser considerados em caso de sinais de eficácia reduzida, como o aumento (persistente) das enzimas hepáticas e o agravamento dos tremores. O ajuste das doses de trientina devem ser realizados em pequenos passos. A dose de trientina também deve ser reduzida em caso de efeitos secundários da trientina, como queixas gastrointestinais e alterações hematológicas. As doses de trientina devem ser reduzidas para uma dose mais tolerável e aumentadas novamente assim que os efeitos secundários tiverem desaparecido.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Zinco

Não existem dados suficientes para sustentar o uso concomitante de zinco e trientina. A combinação de trientina com zinco não é recomendada, uma vez que é provável que ocorra a interação de zinco com trientina, reduzindo, assim, o efeito de ambas as substâncias ativas.

Outros agentes anticobre

Não foram realizados estudos de interação sobre a administração concomitante de trientina com D-penicilamina.

Alimentação

A trientina é mal absorvida após a ingestão oral e os alimentos inibem adicionalmente a sua absorção. Foram realizados estudos de interação alimentar específicos com trientina em indivíduos saudáveis que demonstraram uma redução do nível de absorção de trientina de até 45%. A exposição sistémica é crucial pelo seu principal mecanismo de ação, quelação de cobre (ver secção 5.1). Desta forma, recomenda-se que a trientina seja administrada, pelo menos, 1 hora antes das refeições ou 2 horas após as refeições e com, pelo menos, uma hora de intervalo entre qualquer outro medicamento, alimento ou leite, para permitir a máxima absorção e reduzir a probabilidade da formação de complexos pela ligação a metais no trato gastrointestinal (ver secção 4.2).

Outros medicamentos

A trientina demonstrou reduzir os níveis séricos de ferro. Desta forma, em alguns casos, poderão ser necessários suplementos de ferro. A administração oral concomitante de ferro ou outros metais pesados deve ser realizada num horário diferente da toma da trientina para evitar a formação de complexos (ver secção 4.4).

Embora não exista evidência de que os antiácidos de cálcio e magnésio alterem a eficácia da trientina, é recomendável separar a sua administração (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de trientina em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, provavelmente resultado da deficiência de cobre induzida pela trientina (ver secção 5.3).

A trientina só deve ser usada na gravidez após a consideração cuidadosa dos benefícios comparados com os riscos da interrupção do tratamento no doente individual. Os fatores que devem ser tidos em conta incluem os riscos conhecidos associados à doença de Wilson não tratada ou inadequadamente tratada, os riscos associados ao estadió da doença, o risco dos tratamentos alternativos disponíveis e os possíveis efeitos da trientina (ver secção 5.3).

Se o tratamento com trientina continuar após uma análise de risco-benefício, deve considerar-se a redução da dose de trientina para a dose eficaz mais baixa e a monitorização do cumprimento do regime terapêutico.

A gravidez deve ser monitorizada de perto para detetar possíveis anomalias fetais e avaliar os níveis do cobre sérico da mãe durante a gravidez. A dose de trientina utilizada deve ser ajustada de forma a manter os níveis de cobre sérico dentro do intervalo normal. Uma vez que o cobre é necessário para o crescimento e desenvolvimento mental adequados, podem ser necessários ajustes de dose para garantir que o feto não sofre de deficiência de cobre, sendo essencial uma monitorização rigorosa da doente (ver secção 4.4).

Os bebés nascidos de mães que estão a ser tratadas com trientina devem ser monitorizados quanto aos níveis de cobre sérico e ceruloplasmina, quando apropriado.

Amamentação

Existem dados clínicos limitados que sugerem que a trientina não é excretada no leite materno. Porém, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com trientina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Desconhece-se se a trientina tem qualquer efeito na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da trientina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No início do tratamento, podem surgir com mais frequência náuseas e, ocasionalmente, podem correr erupções na pele. Foram comunicados casos de duodenite e colite grave. Pode surgir deterioração neurológica no início do tratamento.

Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 1 está de acordo com as classes de sistema de órgãos MedDRA (CSO e Nível de Termo Preferido). As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas

MedDRA- base de dados da classe de sistema de órgãos	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático:	Pouco frequentes: Anemia

MedDRA- base de dados da classe de sistema de órgãos	Reação adversa
	Pouco frequentes: Anemia aplástica
	Pouco frequentes: Anemia sideroblástica
Doenças do sistema imunitário:	Desconhecida: Síndrome tipo lúpus
	Desconhecida: Nefrite lúpica
Doenças do sistema nervoso:	Pouco frequentes: Distonia
	Pouco frequentes: Tremores
	Desconhecida: Disartria
	Desconhecida: Rigidez muscular
	Desconhecida: Deterioração neurológica
Doenças gastrointestinais:	Comuns: Náuseas
	Desconhecida: Colite
	Desconhecida: Duodenite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	Pouco frequentes: Erupção cutânea

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados casos de deterioração neurológica no início do tratamento em doentes com doença de Wilson tratados com quelantes de cobre, incluindo a trientina, com sintomas de, por exemplo, distonia, rigidez, tremores e disartria (ver secção 4.2).

População pediátrica

Os estudos clínicos com Cufence, que incluíram um número limitado de crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos no início do tratamento, indicam que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nas crianças deverão ser os mesmos que nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Casos ocasionais de overdose de trientina foram relatados. Em casos de até 20 g de base trientina, não foram relatados efeitos adversos aparentes. Uma grande overdose de 40 g de base de trientina resultou em tonturas e vômitos autolimitantes, sem outras sequências clínicas ou anormalidades bioquímicas significativas relatadas.

No caso de sobredosagem, o paciente deve ser observado, análises bioquímicas apropriadas e tratamento sintomático devem ser administrados. Não há antídoto.

O tratamento excessivo crónico pode levar à deficiência de cobre e anemia sideroblástica reversível. O tratamento excessivo e a remoção de excesso de cobre podem ser monitorados usando valores de excreção de cobre na urina e de cobre não ligado à ceruloplasmina. É necessária uma monitorização cuidadosa para otimizar a dose ou adaptar o tratamento, se necessário (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do aparelho digestivo e do metabolismo, vários produtos do aparelho digestivo e do metabolismo, código ATC: A16AX12

Mecanismo de ação

A trientina é um quelante seletivo de cobre que aumenta a eliminação sistêmica do cobre bivalente formando um complexo estável que é rapidamente excretado pelos rins. A trientina é um quelante com uma estrutura em forma de poliamina e o cobre é quelado através da formação de um complexo estável com os quatro azotos constituintes num anel planar. Assim, a ação farmacodinâmica da trientina está dependente da sua propriedade química de quelação do cobre e não da sua interação com os recetores, sistemas enzimáticos ou qualquer outro sistema biológico que possa variar entre espécies. A trientina pode também quelar cobre no trato intestinal e, assim, inibir a absorção do cobre.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade de cápsulas de trientina em seres humanos não foi estabelecida. Segundo dados pré-clínicos, o mecanismo de absorção e o efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da trientina deverá ser baixa e altamente variável após a administração oral. Estudos clínicos demonstraram que a trientina é absorvida com um $t_{\text{máx.}}$ entre as 0,5 e as 6 horas após a dose em voluntários saudáveis e doentes. A exposição a trientina é altamente variável entre indivíduos, com uma variação de até 60%.

A ingestão de alimentos nos 30 minutos anteriores à administração de trientina atrasa em 2 horas o tempo até à concentração máxima e reduz o nível de absorção de trientina em aproximadamente 45%.

Distribuição

A trientina possui uma baixa ligação às proteínas plasmáticas humanas e é amplamente distribuída nos tecidos com concentrações relativamente elevadas medidas no fígado, coração e rins dos ratos.

Biotransformação

A trientina é acetilada em dois metabolitos principais, N(1)-acetiltriétilenotetramina (MAT) e N(1),N(10)-diacetiltriétilenotetramina (DAT). Dados clínicos em indivíduos saudáveis indicam que a exposição do plasma ao metabolito MAT é aproximadamente 3 vezes superior ao da trientina inalterada, ao passo que a exposição ao metabolito DAT é ligeiramente inferior em comparação com a trientina. Os metabolitos da trientina apresentam propriedades de quelação do cobre, contudo, a estabilidade destes complexos de cobre é baixa devido à introdução dos grupos acetil. Dados clínicos relativos a voluntários saudáveis sugerem uma contribuição limitada da atividade quelante dos metabolitos MAT e DAT. O nível da contribuição do MAT e DAT para o efeito global de Cufence nos níveis de cobre em doentes com doença de Wilson ainda não foi determinado.

A trientina é metabolizada por acetilação via espermidina/espermina N-acetiltransferase e não via N-acetiltransferase 2.

Eliminação

Após a absorção, a trientina e os seus metabolitos são rapidamente excretados na urina, com ou sem ligação ao cobre. A fração de trientina administrada oralmente não absorvida é ligada ao cobre intestinal e eliminada através da excreção fecal.

A semivida da eliminação da trientina é de aproximadamente 4 horas (média $t_{1/2}$ de $3,8 \pm 1,3$ horas medida em condições estáveis em doentes com doença de Wilson e de $4,4 \pm 4,7$ horas medida após uma dose única em voluntários saudáveis).

As semividas de eliminação dos dois metabolitos foram de $14,1 \pm 3,7$ horas para o MAT e de $8,5 \pm 3,0$ horas para o DAT após a administração de uma dose única de trientina em indivíduos saudáveis.

Populações especiais

Idade/género/peso corporal

Dados de estudos clínicos realizados em indivíduos adultos saudáveis indicam que a idade, o género e o peso corporal parecem não ter influência na farmacocinética da trientina.

Etnia

Não foi realizada nenhuma análise da farmacocinética relacionada com diferenças interétnicas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo uma série de estudos de investigação de farmacologia de segurança cardiovascular, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade ao desenvolvimento embrionário.

Em estudos não clínicos, os efeitos foram bastante coerentes com a deficiência de cobre induzida no plasma e fígado em animais anteriormente normativos de cobre e, como tal, podem ser atribuídos à ação farmacológica de trientina. Os principais resultados toxicológicos associados à trientina, que foram geralmente observados em todas as espécies examinadas, incluíam perda de peso corporal ou menor ganho de peso corporal, eletrólitos na urina alterados, baixos níveis de cobre plasmático e várias alterações histopatológicas nos pulmões (principalmente pneumonite intersticial). Todos os efeitos foram reversíveis, à exceção dos resultados pulmonares; porém, os níveis de dose em que estes efeitos foram observados são muito superiores aos usados clinicamente. Além disso, existem algumas dúvidas quanto à relação com a trientina, uma vez que os resultados pulmonares também foram observados na maior parte dos cães de controlo no estudo de 26 semanas. Após a administração de níveis muito elevados de trientina, foram observados nos cães sintomas de ataxia, tremores, marcha anormal e hipoatividade. Também foram identificadas algumas anomalias neurológicas funcionais, particularmente em animais gravemente afetados, embora não tenham sido observados danos nos nervos associados. A eletrocardiografia também não foi afetada.

Em animais em gestação, a elevada dose de trientina, associada a reduções significativas no cobre sérico, revelou um efeito precoce sobre a sobrevivência do embrião e um peso fetal ligeiramente mais baixo. Não houve evidência de toxicidade embrionária em níveis de dose mais baixos, apesar das reduções no cobre sérico relacionadas com a dose. Estes efeitos foram observados apenas em níveis de exposição suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Não existem dados de fertilidade disponíveis, mas o ciclo estrico não foi afetado e os órgãos reprodutores não foram identificados como órgãos-alvo em estudos gerais de toxicidade de dose repetida.

A OECD SIDS trietilenotetramina, 2002, classifica o perfil genotóxico da trientina como prioridade/preocupação baixa. Foram obtidos alguns dados positivos de mutagenicidade *in vitro*, mas os sistemas de teste *in vivo* não mostraram atividade mutagénica. Até à data, não foram realizados ensaios a longo prazo de carcinogenicidade nos animais com trientina por via oral, mas, por via cutânea, não foram observados aumentos nos cancros acima da linha de base. Além disso, evidências sugerem que a trientina reduz efetivamente os danos endógenos no ADN de uma estirpe de ratos (Long-Evans Cinnamon) considerada representativa de um modelo adequado de doença de Wilson.

Isto sugere um risco carcinogénico reduzido para os doentes com doença de Wilson como resultado da terapêutica com trientina.

O dicloridrato de trientina é um conhecido irritante, especialmente para as membranas mucosas, as vias respiratórias superiores e a pele e induz a sensibilização cutânea nas cobaias, nos ratinhos e nos humanos (OECD SIDS trietilenotetramina, 2002).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Goma laca
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira abertura do frasco: 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cufence 100 mg cápsulas

Frasco branco opaco de HDPE com uma tampa de enroscar à prova de crianças de HDPE e um revestimento selado por calor com um saco de sílica gel seco como dessecante.

Tamanho da embalagem: 1 frasco de 200 cápsulas.

Cufence 200 mg cápsulas

Frasco de vidro âmbar com uma tampa de polipropileno e uma película de revestimento selada por calor com um saco de sílica gel seco como dessecante.

Tamanho da embalagem: 1 frasco de 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Roterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1365/002
EU/1/19/1365/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 julho 2019
Data da última renovação: 16 maio 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): para completar a caracterização da eficácia de dicloridrato de trientina no tratamento da doença de Wilson em doentes com sintomas predominantemente hepáticos, neurológicos ou psiquiátricos, assim como em doentes pediátricos, o TAIM deve conduzir e submeter os resultados de um estudo prospetivo aberto para investigar o curso clínico da doença hepática, neurológica e psiquiátrica desde o início do	Relatório final: Q4 2026 (estudo principal)

tratamento com dicloridrato de trientina, até 24 meses após o início da terapêutica. O estudo irá conter também um subestudo relativo à farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) para avaliar a relação da dose/resposta, especialmente na fase de aumento de titulação. O estudo deve ser conduzido de acordo com o protocolo estabelecido.	
---	--

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cufence 100 mg cápsulas
trientina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de dicloridrato de trientina, equivalente a 100 mg de trientina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.
200 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.
Após a primeira abertura: utilizar no prazo de 3 meses.

Data de abertura_____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Roterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1365/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cufence 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cufence 100 mg cápsulas
trientina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de dicloridrato de trientina, equivalente a 100 mg de trientina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.
200 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.
Após a primeira abertura: utilizar no prazo de 3 meses.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Roterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1365/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cufence 200 mg cápsulas
trientina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 300 mg de dicloridrato de trientina, equivalente a 200 mg de trientina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.
100 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após a primeira abertura: utilizar no prazo de 3 meses.

Data de abertura _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Roterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1365/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cufence 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cufence 200 mg cápsulas
trientina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 300 mg de dicloridrato de trientina, equivalente a 200 mg de trientina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.
100 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.
Após a primeira abertura: utilizar no prazo de 3 meses.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Roterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1365/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Cufence 100 mg cápsulas

Cufence 200 mg cápsulas

trientina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cufence e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cufence
3. Como tomar Cufence
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cufence
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cufence e para que é utilizado

Cufence é um medicamento usado no tratamento da doença de Wilson em doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 5 anos. Destina-se a ser utilizado por doentes que não podem tomar outro medicamento, D-penicilamina, devido aos efeitos secundários.

Cufence contém a substância ativa trientina, um agente quelante do cobre que é utilizado para remover o excesso de cobre do corpo. Cufence liga-se ao cobre, que é depois eliminado do corpo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cufence

Não tome Cufence

Se tem alergia à trientina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Os sinais de uma reação alérgica incluem erupção cutânea, prurido, inchaço da face, desmaios e problemas respiratórios.

Advertências e precauções

O seu médico necessitará de analisar regularmente os sintomas da doença e os níveis de cobre no seu sangue e urina. A monitorização regular é particularmente importante no início do seu tratamento ou quando a sua dose for alterada, em crianças em fase de crescimento e mulheres grávidas, para garantir que os níveis de cobre se mantêm a um nível adequado. O médico poderá necessitar de aumentar ou diminuir a sua dose de Cufence.

Podem surgir problemas do sistema nervoso (por exemplo, tremores, falta de coordenação, fala arrastada, rigidez muscular e agravamento dos espasmos musculares), especialmente em doentes que estão no início do tratamento com Cufence. Caso detete estes sintomas enquanto toma Cufence, informe imediatamente o seu médico.

Foram reportadas reações semelhantes ao lúpus (os sintomas podem incluir erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações e cansaço) em alguns doentes que mudaram para trientina depois da utilização de penicilamina. Contudo, não foi possível determinar se a reação se deve a trientina ou a um tratamento anterior com penicilamina.

Outros medicamentos e Cufence

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se estiver a tomar comprimidos de ferro ou medicamentos que neutralizam o ácido no seu estômago, deixe um intervalo de, pelo menos, 2 horas antes ou depois de ter tomado Cufence, pois estes podem reduzir o efeito de Cufence.

Recomenda-se que a trientina seja administrada, pelo menos, com uma hora de diferença entre qualquer outro medicamento.

Cufence com alimentos e bebidas

Tome este medicamento apenas com água. Não o tome com outras bebidas, leite ou outros alimentos, uma vez que pode reduzir o seu efeito. Evite comer ou beber (exceto água) durante 2 horas antes e 1 hora depois de tomar Cufence.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. É muito importante continuar o tratamento para manter os níveis normais de cobre durante a gravidez. Deve discutir aprofundadamente com o seu médico acerca dos benefícios potenciais do tratamento, considerando igualmente todos os possíveis riscos que possam existir. O seu médico irá informá-la do melhor tratamento e dose para a sua situação. Se ficar grávida enquanto estiver a tomar Cufence, fale com o seu médico.

Se está grávida e toma Cufence, será monitorizada durante toda a gravidez para detetar quaisquer efeitos no bebé ou mudanças nos seus níveis de cobre.

A pouca informação disponível sugere que Cufence não passa para o leite materno, mas não há certezas de que não existam riscos para o bebé. É importante informar o seu médico se está a amamentar ou planeia fazê-lo. O seu médico irá então ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou parar de tomar Cufence, considerando o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Cufence para a mãe. O seu médico irá decidir qual o melhor tratamento e dose para a sua situação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que a trientina afete a sua capacidade de condução ou utilização de máquinas.

3. Como tomar Cufence

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos (incluindo idosos)

A dose habitual é entre 800 e 1600 mg por dia, tomadas oralmente.

Utilização em crianças e adolescentes (5 a 17 anos)

Em crianças e adolescentes, a dose depende da idade e do peso corporal e será ajustada pelo seu médico. No início do tratamento, a dose varia entre 400 e 1000 mg por dia.

Modo de administração

O seu médico irá decidir a dose correta para si.

A dose diária total pode ser dividida em 2 a 4 doses mais pequenas, conforme indicado pelo seu médico. Engula as cápsulas inteiras com água em jejum, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições.

Os doentes que tenham dificuldades em engolir devem falar com o seu médico.

Se tomar mais Cufence do que deveria

Se tomar mais medicamento do que lhe foi indicado, poderá ter náuseas, vômitos e tonturas. Deve contactar o seu médico ou outro profissional de saúde imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Cufence

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome a próxima dose à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Cufence

Este medicamento é para utilização prolongada, pois a doença de Wilson é uma doença para toda a vida. Não pare nem altere o tratamento sem a indicação do seu médico, mesmo que se sinta melhor.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Ocasionalmente (frequência desconhecida; não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis), o tratamento com este medicamento pode causar inflamação do intestino delgado ou cólon. Se ocorrer algum dos seguintes efeitos secundários, contacte o seu médico **imediatamente**:

- Dores de estômago graves
- Diarreia persistente
- Problemas do sistema nervoso (por exemplo, tremores, falta de coordenação, fala arrastada, rigidez muscular, agravamento dos espasmos musculares).

Outros efeitos secundários podem incluir:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Náuseas (especialmente no início do tratamento)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Erupções na pele
- Anemia (pode sentir-se invulgarmente cansado)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cufence

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Utilize no prazo de 3 meses após a primeira abertura do frasco. Mantenha o frasco bem fechado para proteger da humidade. Não utilize se as cápsulas estiverem pegajosas ou molhadas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cufence

A substância ativa é a trientina.

- Cada cápsula de Cufence 100 mg contém 150 mg de dicloridrato de trientina, equivalente a 100 mg de trientina.
- Cada cápsula de Cufence 200 mg contém 300 mg de dicloridrato de trientina, equivalente a 200 mg de trientina.

Os outros componentes são

- Conteúdo da cápsula: estearato de magnésio, sílica coloidal anidra
- Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171)
- Tinta de impressão: goma laca, propilenoglicol (E1520), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de Cufence e conteúdo da embalagem

Cufence 100 mg, cápsulas

Frasco branco opaco de HDPE com uma tampa de enroscar à prova de crianças de HDPE e um revestimento selado por calor com um saco de sílica gel seco como dessecante. Cada cápsula é branca, oval, de tamanho 3 (15,8 mm x 5,85 mm) e com a inscrição “Cufence 100” impressa a tinta cinzenta.

Tamanho da embalagem: um frasco de 200 cápsulas.

Cufence 200 mg, cápsulas

Frasco de vidro âmbar com uma tampa de polipropileno e uma película de revestimento selada por calor com um saco de sílica gel, seca, como dessecante. Cada cápsula é branca, oval, de tamanho 0 (21,8 mm x 7,66 mm) e com a inscrição “Cufence” impressa a tinta cinzenta.

Tamanho da embalagem: um frasco de 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Roterdão

Países Baixos

Fabricante

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.