

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cufence 100 mg capsule

Cufence 200 mg capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Cufence 100 mg capsule

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de trientină 150 mg, echivalent cu trientină 100 mg.

Cufence 200 mg capsule

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de trientină 300 mg, echivalent cu trientină 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

Cufence 100 mg capsule

Capsulă albă, de formă ovală, de dimensiune 3, imprimată cu „Cufence 100” cu cerneală gri.

Cufence 200 mg capsule

Capsulă albă, de formă ovală, de dimensiune 0, imprimată cu „Cufence” cu cerneală gri.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Cufence este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii  $\geq 5$  ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat numai de către medici specialiști cu experiență în tratarea bolii Wilson.

Doze

De obicei, doza inițială corespunde celei mai mici doze recomandate, iar doza trebuie ajustată ulterior, în funcție de răspunsul clinic al pacientului (vezi pct. 4.4).

Doza recomandată este între 800-1 600 mg pe zi, în 2 până la 4 prize.

Dozele recomandate de Cufence sunt exprimate ca mg din baza de trientină (adică nu în mg din sarea de diclorhidrat de trientină) (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

*Vârșnici*

Nu există informații clinice suficiente privind Cufence pentru a stabili dacă există diferențe de răspuns între pacienții vârstnici și cei tineri. În general, selectarea dozei trebuie efectuată cu atenție, de obicei începând de la valorile inferioare ale intervalului de doze, conform recomandării pentru adulți, din cauza frecvenței mai mari a disfuncției hepatice, renale sau cardiace și altor boli asociate sau altor tratamente.

#### *Insuficiență renală*

Există informații limitate referitoare la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, doza recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală este aceeași ca pentru adulți. Pentru precauții specifice, vezi pct. 4.4.

#### *Insuficiență hepatică*

Există informații limitate referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, doza recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică este aceeași ca pentru adulți. Pentru precauții specifice, vezi pct. 4.4.

#### *Pacienții care prezintă în principal simptome hepatice*

Doza recomandată pentru pacienții care prezintă simptome hepatice este aceeași ca pentru adulți. Totuși, se recomandă monitorizarea pacienților care prezintă simptome hepatice la interval de două - trei săptămâni de la inițierea tratamentului cu Cufence.

#### *Pacienții care prezintă în principal simptome neurologice*

Dozele recomandate sunt aceleași ca pentru adulți. Totuși, creșterea dozei trebuie făcută cu moderație și atenție și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului, cum ar fi agravarea tremurului, deoarece pacienții ar putea fi expuși riscului de deteriorare neurologică la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4). Se recomandă, de asemenea, monitorizarea pacienților care prezintă simptome neurologice la interval de una - două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Cufence până la optimizarea dozei .

#### Copii și adolescenți

Doza este mai mică decât cea pentru adulți și depinde de vârstă și de greutatea corporală. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic; la inițierea tratamentului s-au utilizat doze de 400 – 1.000 mg (vezi pct. 4.4).

#### *Copii cu vârsta < 5 ani*

Siguranța și eficacitatea Cufence la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite cu apă.

Este important ca Cufence să fie administrat pe stomacul gol, cu cel puțin o oră înainte de masă sau două ore după masă și la cel puțin o oră distanță de orice alt medicament, aliment sau lapte (vezi pct. 4.5)

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă atenție atunci când un pacient este trecut la terapia cu o altă formulă de trientină, deoarece sunt disponibile diferite tipuri de sare de trientină, care pot avea un conținut diferit de trientină (bază) și o altă biodisponibilitate. Poate fi necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2.).

Trientina este un agent chelator, despre care s-a constatat că reduce valorile serice ale fierului. Suplimentele de fier pot fi necesare în anumite cazuri. Suplimentele de fier utilizate concomitent trebuie administrate într-un moment diferit (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a trientinei cu zinc nu este recomandată. Sunt disponibile doar date limitate referitoare la utilizarea concomitentă și nu pot fi făcute recomandări pentru doze specifice.

Cu toate că nu există dovezi că antiacidele pe bază de calciu și magneziu influențează eficacitatea trientinei, administrarea separată este o măsură de bună practică . (vezi pct. 4.5).

La pacienții tratați anterior cu D-penicilamină au fost raportate reacții de tip lupus în timpul tratamentului ulterior cu trientină, însă nu este posibil să se stabilească existența unei relații cauzale cu trientina.

### Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează Cufence trebuie să rămână sub supraveghere medicală regulată și să fie monitorizați pentru controlul adecvat al simptomelor și valorilor cuprului, cu scopul de a optimiza doza. Se recomandă efectuarea monitorizării, cu o frecvență de cel puțin două ori pe an. Se recomandă o monitorizare mai frecventă în timpul fazei inițiale a tratamentului și în timpul fazelor de progresie a bolii sau atunci când ajustarea dozelor se face conform deciziei medicului curant (vezi pct. 4.2).

Scopul tratamentului de întreținere este menținerea valorilor de cupru liber din plasmă (cunoscut și sub denumirea de cupru din plasmă nelegat de ceruloplasmină) și excreția cuprului în urină în limitele acceptabile.

Determinarea cuprului seric liber, care se calculează pe baza diferenței dintre cuprul total și cuprul legat de ceruloplasmină (valoarea normală a cuprului seric liber este de obicei de 100 până la 150 micrograme/l), poate fi un indice util pentru terapia de monitorizare.

Măsurarea excreției de cupru din urină poate fi efectuată în timpul terapiei. Deoarece terapia de chelare provoacă o creștere a valorilor de cupru din urină, aceasta poate să nu reflecte/nu va reflecta în mod corect încărcătura de cupru în exces din corp, dar poate reprezenta o măsură utilă a complianței la tratament.

Utilizarea gamelor de valori țintă ale parametrilor cuprului este descrisă în ghidurile clinice de practică privind boala Wilson.

Ca și în cazul tuturor agenților anti-cupru, supratratarea prezintă riscul deficitului de cupru, care este în mod special dăunător în cazul copiilor și femeilor gravide (vezi pct. 4.6), deoarece cuprul este necesar pentru creșterea și dezvoltarea mentală corespunzătoare. Prin urmare, trebuie efectuată monitorizarea simptomelor de supratratare.

Pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică cărora li se administrează trientină trebuie să rămână sub supraveghere medicală regulată pentru controlul adecvat al simptomelor și valorilor cuprului. De asemenea, la acești pacienți este recomandată monitorizarea atentă a funcției renale și/sau hepatice (vezi pct. 4.2).

Agravarea simptomelor neurologice poate apărea la începutul terapiei de chelare, din cauza excesului de cupru seric liber în timpul răspunsului inițial la tratament. Este posibil ca acest efect să fie mai evident la pacienții cu simptome neurologice pre-existente. Este necesară monitorizarea atentă a acestor semne și simptome și trebuie să se ia în considerare o optimizare atentă a dozei pentru atingerea dozei terapeutice recomandate și pentru reducerea dozei când este necesar.

Ajustarea dozei de trientină trebuie luată în considerare în cazul semnelor de eficacitate redusă, cum ar fi creșterea (persistentă) a valorilor serice ale enzimelor hepatice și agravarea tremurului corpului. Ajustarea dozelor de trientină trebuie realizată în pași mici. De asemenea, doza de trientină poate fi redusă în cazul apariției reacțiilor adverse la trientină, precum tulburările gastrointestinale și modificările hematologice. Dozele de trientină trebuie reduse la o doză mai tolerabilă și pot fi mărite din nou, odată ce reacțiile adverse au fost rezolvate.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

##### Zinc

Sunt disponibile doar date limitate referitoare la utilizarea concomitentă a zincului și trientinei. Utilizarea concomitentă a trientinei cu zinc nu este recomandată, deoarece este posibilă interacțiunea zincului cu trientina, ceea ce reduce efectul ambelor substanțe active.

##### Alți agenți anti-cupru

Nu au fost efectuate studii de interacțiune privind administrarea trientinei concomitent cu D-penicilamină.

##### Alimentele

Trientina este slab absorbită după administrarea orală, alimentele contribuind la inhibarea absorbției de trientină. Au fost efectuate studii de interacțiune a unor alimente specifice cu trientina în cazul unor subiecți sănătoși, care au prezentat o reducere a cantității de trientină absorbită de până la 45%. Expunerea sistemică este esențială pentru principalul mecanism de acțiune al acesteia, și anume chelarea cuprului (vezi pct. 5.1). Prin urmare, se recomandă administrarea trientinei cu cel puțin o oră înainte de masă sau la 2 ore după masă și la cel puțin o oră distanță de utilizarea oricărui alt medicament, consum de aliment sau lapte, pentru a permite maximizarea absorbției și a reduce probabilitatea de formare a complexelor prin legarea de metale în tractul intestinal (vezi pct. 4.2).

##### Alte produse

S-a constatat că trientina reduce valorile serice de fier. Prin urmare, suplimentele de fier pot fi necesare în anumite cazuri. Suplimentele de fier sau alte metale grele utilizate concomitent cu trientina trebuie administrate într-un moment diferit, pentru a evita formarea unor complexe (vezi pct. 4.4).

Cu toate că nu există dovezi că antiacidele care conțin calciu și magneziu influențează eficacitatea trientinei, administrarea separată este o măsură de bună practică. (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea trientinei la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, apărută probabil ca un rezultat al deficitului de cupru indus de trientină (vezi pct. 5.3).

Trientina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai după o evaluare atentă a beneficiilor, comparativ cu riscurile întreruperii tratamentului, pentru fiecare pacientă în parte. Factorii care trebuie luați în calcul includ riscurile cunoscute asociate cu boala Wilson netratată sau tratată insuficient, riscurile asociate cu stadiul bolii, riscul tratamentelor alternative disponibile și posibilele efecte ale trientinei (vezi pct. 5.3).

Dacă tratamentul cu trientină trebuie continuat în urma unei analize beneficiu/risc, trebuie luată în considerare reducerea dozei de trientină la doza cea mai mică și monitorizarea complianței la tratament.

Sarcina trebuie monitorizată cu atenție pentru a detecta posibilele malformații fetale și pentru a evalua valorile de cupru din serul matern pe tot parcursul sarcinii. Doza utilizată de trientină trebuie ajustată pentru a menține valorile de cupru seric în limitele normale. Cuprul este necesar pentru creșterea și dezvoltarea mentală corespunzătoare și, din acest motiv, pot fi necesare ajustări ale dozei, pentru a se asigura că fătul nu va prezenta un deficit de cupru, iar monitorizarea atentă a pacientei este esențială (vezi pct. 4.4).

Copiii ale căror mame au urmat tratament cu trientină trebuie monitorizați în ceea ce privește valorile de cupru seric și de ceruloplasmină, atunci când este necesar.

#### Alăptarea

Există date clinice limitate care indică că trientina nu se excretă în laptele matern. Cu toate acestea, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu trientină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă trientina are efecte asupra fertilității la om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Trientina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Greața poate apărea în mod obișnuit în timpul tratamentului inițial și, ocazional, pot să apară erupții cutanate. Ca reacții adverse au fost raportate duodenită și colită severă. Deteriorarea neurologică poate apărea la începutul tratamentului.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1. este în conformitate cu MedDRA (clasificarea pe aparate, sisteme și organe și terminologia preferată). Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1. Reacții adverse**

MedDRA - baze de date - clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice:	Mai puțin frecvente: Anemie
	Mai puțin frecvente: Anemie aplastică
	Mai puțin frecvente: Anemie sideroblastică

MedDRA - baze de date - clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar:	Cu frecvență necunoscută: Sindrom de tip lupus
	Cu frecvență necunoscută: Nefrită lupică
Probleme ale sistemului nervos:	Mai puțin frecvente: Distonie
	Mai puțin frecvente: Tremur
	Cu frecvență necunoscută: Dizartrie
	Cu frecvență necunoscută: Rigiditate musculară
	Cu frecvență necunoscută: Deteriorare neurologică
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: Greață
	Cu frecvență necunoscută: Colită
	Cu frecvență necunoscută: Duodenită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	Mai puțin frecvente: Erupție cutanată

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au raportat deteriorări neurologice la începutul tratamentului la pacienții cu boală Wilson tratați cu chelatori de cupru, inclusiv trientină, cu simptome de distonie, rigiditate, tremor și dizartrie (vezi pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

Studiile clinice cu Cufence care includ un număr limitat de copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani la începutul tratamentului indică faptul că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii se așteaptă să fie aceleași ca la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Au fost raportate cazuri ocazionale de supradozaj cu trientină. În cazuri de până la 20 g de bază de trientină nu au fost raportate efecte adverse aparente. O supradoză mare de 40 g de bază de trientină a dus la amețeli și vărsături autolimitate fără alte sechele clinice sau anomalii biochimice semnificative raportate.

În caz de supradozaj, trebuie observat pacientul, efectuate analize biochimice adecvate și tratament tratat simptomatic. Nu există antidot.

Tratarea cronică poate duce la deficiență de cupru și anemie sideroblastică reversibilă. Supraalimentarea și îndepărtarea excesivă a cuprului pot fi monitorizate folosind valorile excreției de cupru în urină și a cuprului legat non-ceruloplasmină. Este necesară o monitorizare atentă pentru a optimiza doza sau pentru a adapta tratamentul, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, diverse produse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX12

#### Mecanism de acțiune

Trientina este un agent chelator de cupru, care îmbunătățește eliminarea sistemică a cuprului bivalent, prin formarea unui complex stabil, care este apoi eliminat ușor prin excreție urinară. Trientina este un chelator cu structură asemănătoare poliaminei și cuprul este chelat prin formarea unui complex stabil cu cei patru atomi de azot constituenți într-un inel planar. Prin urmare, acțiunea farmacodinamică a trientinei depinde de proprietatea sa chimică de chelare a cuprului și nu de interacțiunea sa cu receptorii, sistemele enzimatică sau orice alt sistem biologic care ar putea să difere între specii. Trientina poate chela și cuprul din tractul intestinal și astfel poate inhiba absorbția cuprului.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

Biodisponibilitatea capsulelor de trientină pentru ființe umane nu a fost stabilită. Pe baza datelor preclinice, mecanismului de absorbție și efectului puternic al primei treceri prin organism, se preconizează ca biodisponibilitatea trientinei după administrarea orală să fie redusă și foarte variabilă. Studiile clinice au demonstrat că trientina este absorbită cu  $t_{max}$  care se produce într-un interval cuprins între 0,5 și 6 ore după administrarea dozei la voluntari sănătoși și la pacienți. Expunerea la trientină este foarte variabilă între subiecți, existând o variație de până la 60%.

Aportul de alimente în decurs de 30 de minute înainte de administrarea trientinei crește timpul de atingere a concentrațiilor maxime cu 2 ore și reduce puterea de absorbție a trientinei cu aproximativ 45%.

#### Distributie

Legarea de proteinele plasmatice umane a trientinei este scăzută, aceasta fiind distribuită pe scară largă în țesuturi, concentrații relativ mari fiind măsurate în ficat, inimă și rinichi la șobolani.

#### Metabolizare

Trientina este acilată în doi metaboliți principali, N(1)-aciltriethilenetetramină (MAT) și N(1),N(10)-diaciltriethilenetetramină (DAT). Datele studiului clinic efectuat pe subiecți sănătoși indică faptul că expunerea plasmei la metabolitul MAT este de aproximativ 3 ori mai puternică decât în cazul trientinei nemodificate, în timp ce expunerea la metabolitul DAT este puțin mai redusă în comparație cu trientina. Metabolizii de trientină prezintă proprietăți de chelare a Cu; cu toate acestea, stabilitatea compușilor de Cu este scăzută din cauza introducerii grupurilor de acil. Datele clinice ale voluntarilor sănătoși sugerează contribuția limitată a activității de chelare cu metaboliții MAT și DAT. Importanța MAT și DAT în efectul general al Cufence asupra valorilor de cupru la pacienții cu boala Wilson încă nu este determinată.

Trientina este metabolizată prin acilare prin N-aciltransferaza spermidinei/sperminei și nu prin N-aciltransferaza 2.

#### Eliminare



După absorbție, trientina și metaboliții săi se excretă rapid în urină, legați sau nelegați de cupru. Frațiunea neabsorbită de trientină administrată oral este legată de cuprul din tractul intestinal și este eliminată prin materiile fecale.

Eliminarea trientinei la jumătatea perioadei sale de acțiune durează aproximativ 4 ore (media  $t_{1/2}$  de  $3,8 \pm 1,3$  ore măsurată la pacienți cu boală Wilson în stare stabilă și de  $4,4 \pm 4,7$  ore măsurată după o singură doză la voluntari sănătoși).

Eliminarea celor doi metaboliți la jumătatea perioadei lor de acțiune a reprezentat  $14,1 \pm 3,7$  ore în cazul MAT și  $8,5 \pm 3,0$  ore în cazul DAT, după administrarea unei singure doze de trientină la subiecți sănătoși.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstă/sex/greutate corporală*

Datele studiilor clinice efectuate pe subiecți adulți sănătoși indică faptul că vârsta, sexul și greutatea corporală nu par să aibă nicio influență asupra proprietăților farmacocinetice ale trientinei.

#### Etnicitate

Nu s-a efectuat o analiză farmacocinetică în ceea ce privește diferențele interetnice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța cardiovasculară, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale.

Efectele evidențiate de studiile non-clinice au fost în mare măsură în concordanță cu deficitul de cupru din plasma și ficatul animalelor care anterior prezentau valori de cupru normale, prin urmare ar putea fi atribuite acțiunii farmacologice a trientinei. Rezultatele toxicologice principale asociate cu trientina, care au fost observate în general la toate speciile examinate au inclus scăderea greutății corporale sau creșterea mai mică în greutate, modificarea valorilor electroliților urinari, valori scăzute de cupru în plasmă și modificări histopatologice în plămâni (în special pneumonie interstițială). Toate efectele au fost reversibile, cu excepția efectelor pulmonare; cu toate acestea, valorile dozelor la care au fost observate aceste efecte sunt mult mai mari decât cele utilizate clinic. Mai mult, au existat unele îndoieli cu privire la relația cu trientina, deoarece problemele pulmonare au fost observate, de asemenea, la majoritatea câinilor care au făcut obiectul studiului de 26 de săptămâni. La câini, au fost observate simptome precum ataxia, tremurul corpului, mersul anormal și hipoactivitatea după administrarea unor doze foarte mari de trientină. De asemenea, au fost identificate unele anomalii neurologice funcționale, în special la animalele grav afectate, dar nu s-au observat afectări nervoase asociate. De asemenea, electrocardiograma nu a fost modificată.

La animalele gestante, doza mare de trientină asociată cu reducerea semnificativă a valorilor cuprului seric a evidențiat un efect precoce asupra supraviețuirii embrionilor și o greutate fetală redusă. Nu au existat dovezi de toxicitate embriofetală la doze mai mici, în ciuda reducerii valorilor de cupru seric, dependente de doză. Aceste efecte au fost observate numai la expuneri care depășesc suficient expunerea umană maximă, fapt ce indică o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea, dar ciclicitatea estrală nu a fost afectată, iar organele de reproducere nu au fost identificate ca organe-țintă în studiile generale privind toxicitatea în cazul administrării de doze repetate.

OECD SIDS trietilentetramina 2002 clasifică profilul genotoxic al trientinei ca având prioritate/preocupare scăzută. Au fost raportate câteva date pozitive privind mutagenitatea *in vitro*, dar sistemele de testare *in vivo* nu au evidențiat activitate mutagenă. Până în prezent nu au fost efectuate studii pe termen lung privind carcinogenitatea la animalele cărora li s-a administrat trientină pe cale orală, dar

în cazul administrării pe cale dermică nu au existat creșteri ale incidenței cancerelor peste valorile inițiale. Mai mult, există dovezi care sugerează că trientina reduce de fapt deteriorarea ADN-ului endogen la șobolanii LEC (Long-Evans Cinnamon) considerați un model natural pentru studierea bolii Wilson. Acest lucru sugerează un risc carcinogen redus pentru pacienții cu boală Wilson ca urmare a tratamentului cu trientină.

Diclorhidratul de trientină este un iritant cunoscut, în special pentru mucoase, tract respirator superior și piele, care cauzează sensibilizarea pielii la cobai, șoareci și om (OECD SIDS trietilentetramină 2002).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținut capsulă

Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### Capsulă

Gelatină  
Dioxid de titan (E171)

#### Cerneală tipografică

Shellac  
Propilenglicol (E1520)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid negru de fier (E172)  
Oxid galben de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

După prima deschidere a flaconului: 3 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Cufence 100 mg capsule

Flacon din sticlă HDPE albă opacă cu capac HDPE cu închidere securizată pentru copii și membrană izotermă, cu un plic de gel desicant de siliciu.

Mărime de ambalaj: 1 flacon cu 200 capsule.

#### Cufence 200 mg capsule

Flacon din sticlă brună, cu capac din polipropilenă și membrană izotermă, cu un plic de gel desicant de siliciu.

Mărime de ambalaj: 1 flacon cu 100 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Olanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 iulie 2019  
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred Nobel Strasse 10  
Monheim 40789  
Germania

## B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

### • Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri)

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

### • Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### • Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
SEPA: Pentru a pune accent pe caracteristicile de eficacitate ale diclorhidratului de trientină în tratamentul bolii Wilson în cazul pacienților care prezintă în principal simptome hepatice, neurologice sau psihice, precum și în cazul pacienților pediatrici, DAPP trebuie să desfășoare un studiu prospectiv, cu protocol de tip deschis, și să comunice rezultatele acestuia pentru investigarea evoluției clinice a afecțiunilor hepatice, neurologice și psihice din momentul inițierii tratamentului cu diclorhidrat de trientină, până la împlinirea a 24 de luni de terapie. De asemenea, studiul va include un studiu secundar FC/FD pentru evaluarea relației doză-răspuns,	Raport final: Q4 2026 (studiu principal)  Q3 2024 PK/PD, studiu secundar

Descriere	Data de finalizare
în special în timpul etapei de creștere a dozei. Studiul trebuie realizat în conformitate cu un protocol convenit.	

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cufence 100 mg capsule  
trientină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de trientină 150 mg echivalentul a trientină 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă.  
200 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După prima deschidere, a se utiliza în decurs de 3 luni.

Data deschidere \_\_\_\_\_

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Păstrați flaconul din sticlă închis bine pentru a feri de umezeală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1365/002

**13. NUMĂR LOT**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cufence 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****FLACON DIN STICLĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cufence 100 mg capsule  
trientină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de trientină 150 mg echivalentul a trientină 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă.  
200 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După prima deschidere, a se utiliza în decurs de 3 luni.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Păstrați flaconul din sticlă închis bine pentru a feri de umezeală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1365/002

**13. NUMĂR LOT**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cufence 200 mg capsule  
trientină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de trientină 300 mg, echivalent cu trientină 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă.  
100 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După prima deschidere, a se utiliza în decurs de 3 luni.

Data deschiderii \_\_\_\_\_

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1365/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cufence 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****FLACON DIN STICLĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cufence 200 mg capsule  
trientină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de trientină 300 mg echivalentul a trientină 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă.  
100 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După prima deschidere, a se utiliza în decurs de 3 luni.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Păstrați flaconul din sticlă închis bine pentru a feri de umezeală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR**

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Olanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1365/001

**13. NUMĂR LOT**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient utilizator**

**Cufence 100 mg capsule**

**Cufence 200 mg capsule**

trientină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Cufence și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cufence
3. Cum să luați Cufence
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cufence
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Cufence și pentru ce se utilizează**

Cufence este un medicament utilizat pentru a trata boala Wilson la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste. Este destinat utilizării la pacienții care nu pot lua D-penicilamină din cauza reacțiilor adverse.

Cufence conține substanța activă trientină, un agent de chelare a cuprului utilizat pentru eliminarea cuprului în exces din corp. Cufence se leagă de cupru, ceea ce permite ulterior eliminarea acestuia din corp.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cufence**

##### **Nu luați Cufence**

Dacă sunteți alergic la trientină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Printre reacțiile alergice se numără erupție trecătoare pe piele, mâncărime, umflare a feței, stări de leșin și probleme la respirație.

##### **Atenționări și precauții**

Medicul dumneavoastră trebuie să vă verifice regulat simptomele bolii și valorile de cupru din sânge și din urină. Monitorizarea regulată este deosebit de importantă la începutul tratamentului sau la modificarea dozei la copiii în creștere și la femeile gravide, pentru a asigura menținerea valorilor cuprului la un nivel adecvat. Poate fi necesar ca medicul să crească sau să reducă doza de Cufence.

Pot apărea probleme la nivelul sistemului nervos (de exemplu, tremur, lipsă de coordonare, vorbire neclară, rigiditate musculară și agravare a spasmelor musculare), în special la pacienții care se află la

începutul tratamentului cu Cufence. Dacă observați aceste reacții în timpul tratamentului cu Cufence, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Au fost raportate reacții de tip lupus (simptomele pot include erupție persistentă pe piele, febră, dureri articulare și oboseală) la unii pacienți care au fost trecuți la terapia cu un medicament care conține trientină după tratamentul cu un medicament care conține penicilamină. Cu toate acestea, nu a fost posibil să se stabilească dacă reacția a fost cauzată de trientină sau de tratamentul anterior cu penicilamină.

### **Cufence împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Suplimentele de fier sau medicamentele care neutralizează acidul gastric trebuie luate cu cel puțin 2 ore înainte sau după ce ați luat o doză de Cufence, deoarece acestea pot reduce efectul Cufence. Se recomandă ca trientina să fie administrată la cel puțin o oră diferență față de orice alt medicament.

### **Interacțiunea Cufence cu alimentele și băuturile**

Luați acest medicament doar cu apă. Nu luați Cufence cu alte băuturi, lapte sau alimente, deoarece acestea pot reduce efectul acestui medicament. Evitați consumul de alimente sau băuturi (cu excepția apei) cu două ore înainte și cu o oră după ce ați luat Cufence.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Este foarte important să continuați tratamentul pentru a menține valorile cuprului în limite normale în timpul sarcinii. Trebuie să discutați pe larg cu medicul dumneavoastră despre beneficiile posibile ale tratamentului, luând în considerare și riscurile posibile care pot apărea. Medicul dumneavoastră vă va sfătui ce tratament și ce doză sunt cele mai potrivite pentru situația dumneavoastră. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Cufence, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă și luați Cufence, veți fi monitorizată pe parcursul sarcinii pentru orice efecte asupra fătului sau orice modificări ale valorilor de cupru.

Conform informațiilor limitate disponibile, Cufence nu se excretă în laptele matern, dar nu este sigur că nu există riscuri pentru copil. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Apoi medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să opriți alăptarea sau să încetați administrarea de Cufence, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul Cufence pentru mamă. Medicul dumneavoastră va decide ce tratament și ce doză sunt cele mai potrivite pentru situația dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca trientina să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi orice unelte sau utilaje.

## **3. Cum să luați Cufence**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Adulți (inclusiv vârstnici)**

Doza zilnică obișnuită este între 800 și 1 600 mg, administrate pe cale orală.

#### Utilizarea la copii și adolescenți (5-17 ani)

La copii și adolescenți, doza depinde de vârsta și de greutatea corporală și va fi ajustată de către medicul dumneavoastră. La începutul tratamentului, doza variază între 400 și 1 000 mg pe zi.

#### Mod de administrare

Medicul dumneavoastră va decide doza corectă pentru dumneavoastră.

Doza zilnică totală poate fi divizată în 2 până la 4 doze mai mici, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Înghițiți comprimatele cu apă, pe stomacul gol, cu cel puțin o oră înainte de masă sau două ore după masă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți dificultăți la înghițire.

#### **Dacă luați mai mult Cufence decât trebuie**

Dacă luați o doză mai mare decât doza obișnuită, pot apărea stări de greață, vărsături sau amețeli. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau personalului medical de specialitate.

#### **Dacă uitați să luați Cufence**

Dacă uitați să luați o doză, luați doza următoare la ora programată obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Cufence**

Acest medicament este destinat utilizării de lungă durată, deoarece boala Wilson este o afecțiune care durează toată viața. Nu încetați tratamentul fără recomandarea medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Ocazional (frecvență necunoscută; care nu poate fi estimată din datele disponibile), tratamentul cu acest medicament poate provoca inflamația intestinului subțire sau colonului. Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat**:

- Dureri de stomac severe
- Diaree persistentă
- Probleme la nivelul sistemului nervos (de exemplu, tremur, lipsă de coordonare, vorbire neclară, rigiditate musculară și agravare a spasmelor musculare).

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Greață (în special la inițierea tratamentului)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Erupții pe piele
- Anemie (oboseală neobișnuită)

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Cufence

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe ambalajul exterior din carton după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Utilizați în decurs de 3 luni de la prima deschidere a flaconului. A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Nu utilizați medicamentul dacă capsulele devin lipicioase sau umede.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Cufence

Substanța activă este trientină.

- Fiecare capsulă de Cufence 100 mg conține diclorhidrat de trientină 150 mg, echivalent cu trientină 100 mg.
- Fiecare capsulă de Cufence 200 mg conține diclorhidrat de trientină 300 mg, echivalent cu trientină 200 mg.

Celelalte componente sunt

- Conținut capsulă: Stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru
- Capsulă: Gelatină, dioxid de titan (E171)
- Cerneală tipografică: Shellac, propilenglicol (E1520), dioxid de titan (E171), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172)

### Cum arată Cufence și conținutul ambalajului

#### Cufence 100 mg, capsule

Flacon din sticlă HDPE albă opacă cu capac HDPE cu închidere securizată pentru copii și membrană izotermă, cu un plic de gel desicant de siliciu. Fiecare capsulă este albă, de formă ovală, de dimensiune 3 (15,8 mm x 5,85 mm), imprimată cu „Cufence 100” cu cerneală gri.

Mărime de ambalaj: un flacon cu 200 capsule.

#### Cufence 200 mg, capsule

Flacon din sticlă brună, cu capac din polipropilenă și membrană izotermă, cu un plic de gel desicant de siliciu. Fiecare capsulă este albă, de formă ovală, de dimensiune 0 (21,8 mm x 7,66 mm), imprimată cu „Cufence” cu cerneală gri.

Mărime de ambalaj: un flacon cu 100 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Olanda

**Fabricant**

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred-Nobel Strasse 10  
40789 Monheim  
Germania

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{lună AAAA}>.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.