

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cufence 200 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg διυδροχλωρική τριεντίνη που ισοδυναμεί σε 200 mg τριεντίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκό, σχήματος οβάλ, μεγέθους 0 καψάκιο με την ένδειξη "Cufence" τυπωμένη με γκρι μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cufence ενδείκνυται για την θεραπεία της νόσου του Γουίλσον σε ασθενείς με δυσανεξία στην θεραπεία με D-πενικιλαμίνη, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικό γιατρό με πείρα στη διαχείριση της νόσου του Γουίλσον.

#### Δοσολογία

Η αρχική δόση θα πρέπει συνήθως να αντιστοιχεί στην χαμηλότερη συνιστώμενη δόση, και στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συνιστώμενη δόση είναι 800-1.600 mg (4-8 καψάκια) ημερησίως σε 2 έως 4 χωριστές δόσεις.

Οι συνιστώμενες δόσεις του Cufence εκφράζονται ως mg βάσης τριεντίνης (δηλαδή, όχι σε mg διυδροχλωρικού άλατος της τριεντίνης) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Οι κλινικές πληροφορίες για το Cufence είναι ανεπαρκείς για να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν διαφορές μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών σε ό,τι αφορά στην ανταπόκριση. Γενικά, η επιλογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, ξεκινώντας συνήθως από το χαμηλό άκρο του εύρους των δόσεων που συστήνονται για τους ενήλικες, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα της μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας, και τυχόν παράλληλης νόσου ή άλλης θεραπείας με φάρμακα.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι πληροφορίες για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Επομένως, η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι ίδια με την δόση για ενήλικες (Για τις ειδικές προφυλάξεις, βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι πληροφορίες για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Επομένως, η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι ίδια με την δόση για ενήλικες (Για τις ειδικές προφυλάξεις, βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ασθενείς που παρουσιάζουν κυρίως συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων*

Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς που παρουσιάζουν κυρίως συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων είναι ίδια με την συνιστώμενη δόση για ενήλικες. Ωστόσο, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων κάθε δύο με τρεις εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με Cufence.

### *Ασθενείς που παρουσιάζουν κυρίως συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων*

Οι συστάσεις για τη δόση είναι ίδιες με αυτές για τους ενήλικες. Ωστόσο, η αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται μετριοπαθώς και προσεκτικά, και να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς, π.χ. την επιδείνωση του τρόμου, καθώς οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν κίνδυνο επιδείνωσης των νευρολογικών προβλημάτων κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4.). Συνιστάται επίσης η παρακολούθηση των ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων κάθε μία με δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με Cufence και μέχρι την επίτευξη της δόσης-στόχου.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δόση είναι μικρότερη απ' ό,τι σε ενήλικες και εξαρτάται από την ηλικία και το σωματικό βάρος. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση. Κατά την έναρξη της θεραπείας χορηγήθηκαν 400 – 1.000 mg (2-5 καψάκια) (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Παιδιά < 5 ετών*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cufence σε παιδιά ηλικίας 0 έως 5 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Είναι σημαντικό να χορηγείται το Cufence με άδειο στομάχι, τουλάχιστον μία ώρα πριν από τα γεύματα ή δύο ώρες μετά τα γεύματα, και τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μετά από την λήψη άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, τροφής ή γάλακτος (βλ. παράγραφο 4.5).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Κατά την μετάβαση από άλλη σύνθεση τριεντίνης, απαιτείται προσοχή δεδομένου ότι διατίθενται διάφορα άλατα τριεντίνης τα οποία μπορεί να έχουν διαφορετική περιεκτικότητα (βάση) σε τριεντίνη και διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η τριεντίνη είναι χηλικός παράγοντας που έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τα επίπεδα σιδήρου στον ορό. Σε ορισμένες περιπτώσεις δύναται να απαιτείται χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου. Η συγχορήγηση σιδήρου δια στόματος θα πρέπει να γίνεται σε διαφορετική ώρα από την τριεντίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν συστήνεται ο συνδυασμός τριεντίνης με ψευδάργυρο. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την συγχορήγηση είναι περιορισμένα και δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την συγκεκριμένη δόση.

Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι τα αντιόξινα ασβεστίου και μαγνησίου τροποποιούν την αποτελεσματικότητα της τριεντίνης, αλλά συστήνεται η χωριστή χορήγησή τους (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως θεραπεία με D-πενικιλλαμίνη έχουν αναφερθεί αντιδράσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην περίπτωση του Λύκου κατά την μεταγενέστερη θεραπεία με τριεντίνη. Ωστόσο, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί εάν υπάρχει αιτιώδης σχέση με την τριεντίνη.

#### Παρακολούθηση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Cufence θα πρέπει να βρίσκονται υπό συνεχή ιατρική επιτήρηση και να παρακολουθούνται χρησιμοποιώντας όλα τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τον κατάλληλο έλεγχο των κλινικών συμπτωμάτων και των επιπέδων χαλκού για την βελτιστοποίηση της θεραπείας. Η παρακολούθηση συστήνεται να γίνεται τουλάχιστον δύο φορές τον χρόνο. Συστήνεται πιο συχνή παρακολούθηση κατά την αρχική φάση της θεραπείας και κατά τις φάσεις εξέλιξης της νόσου ή όταν πραγματοποιούνται προσαρμογές της δόσης σύμφωνα με τις αποφάσεις του θεράποντα γιατρού (βλ. παράγραφο 4.2).

Σκοπός της θεραπείας συντήρησης είναι η διατήρηση ελεύθερων επιπέδων χαλκού στο πλάσμα (γνωστό και ως μη συνδεδεμένος με σερουλοπλασμίνη χαλκός στο πλάσμα) και η ουρική απέκκριση του χαλκού εντός των αποδεκτών ορίων.

Ο προσδιορισμός του ελεύθερου χαλκού στον ορό, ο οποίος υπολογίζεται από τη διαφορά μεταξύ του ολικού χαλκού και του χαλκού που είναι δεσμευμένος στην σερουλοπλασμίνη (το φυσιολογικό επίπεδο ελεύθερου χαλκού στον ορό είναι συνήθως από 100 έως 150 microgram/L), μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης παρακολούθησης της θεραπείας.

Η μέτρηση της απέκκρισης χαλκού στα ούρα μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επειδή η χηλική θεραπεία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων χαλκού στα ούρα, αυτό μπορεί/δεν θα δώσει ακριβή εικόνα του υπερβολικού φορτίου χαλκού στο σώμα αλλά ενδεχομένως αποτελεί χρήσιμη μέτρηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Η χρήση του κατάλληλου στόχου για την παράμετρο χαλκού περιγράφεται στις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής που αφορούν στη νόσο του Γουίλσον.

Όπως και με όλους τους δεσμευτικούς παράγοντες του χαλκού, η υπερθεραπεία συνοδεύεται με κίνδυνο χαλκοπενίας η οποία είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για τα παιδιά και τις εγκύους (βλ. παράγραφο 4.6) καθώς ο χαλκός είναι απαραίτητος για την σωματική και πνευματική ανάπτυξη. Επομένως, θα πρέπει να παρακολουθούνται για εκδηλώσεις υπερθεραπείας.

Οι ασθενείς με νεφρική ή και ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν τριεντίνη θα πρέπει να παραμένουν υπό τακτική ιατρική παρακολούθηση για τον κατάλληλο έλεγχο των συμπτωμάτων και των επιπέδων χαλκού. Συστήνεται επίσης η στενή παρακολούθηση της νεφρικής ή και ηπατικής λειτουργίας αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Μπορεί να σημειωθεί επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων στην αρχή της χηλικής θεραπείας λόγω πλεονάζοντος ελεύθερου χαλκού στον ορό κατά την αρχική αντίδραση στην θεραπεία.

Πιθανολογείται ότι αυτή η επίδραση μπορεί να είναι πιο εμφανής σε ασθενείς με προϋπάρχοντα συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων. Συστήνεται η στενή παρακολούθηση των ασθενών για τέτοιες ενδείξεις και συμπτώματα, και η εξέταση προσεκτικής τιτλοποίησης μέχρι την συνιστώμενη δόση και τη μείωση της δόσης εάν είναι απαραίτητο.

Σε περίπτωση ενδείξεων μειωμένης αποτελεσματικότητας, όπως (επίμονη) αύξηση των ηπατικών ενζύμων και επιδείνωση του τρόμου, θα πρέπει να εξετάζονται προσαρμογές της δόσης τριεντίνης. Η

προσαρμογή των δόσεων τριεντίνης θα πρέπει να γίνεται με μικρά βήματα. Η δόση τριεντίνης μπορεί επίσης να μειωθεί σε περίπτωση παρενεργειών της τριεντίνης, όπως γαστρεντερικές ενοχλήσεις και αιματολογικές αλλαγές. Οι δόσεις τριεντίνης θα πρέπει να μειώνονται σε πιο ανεκτή δόση και μπορεί να αυξηθούν ξανά όταν επιλυθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

##### Ψευδάργυρος

Τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για την υποστήριξη της συγχορήγησης ψευδαργύρου και τριεντίνης. Δεν συστήνεται ο συνδυασμός τριεντίνης με ψευδάργυρο καθώς πιθανολογείται αλληλεπίδραση μεταξύ ψευδαργύρου και τριεντίνης, μειώνοντας έτσι την επίδραση και των δύο δραστικών ουσιών.

##### Άλλοι δεσμευτικοί παράγοντες του χαλκού

Δεν έχουν εκπονηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης σχετικά με την συγχορήγηση τριεντίνης και D-πενικιλλαμίνης.

##### Τρόφιμα

Η τριεντίνη απορροφάται δύσκολα μετά τη λήψη από το στόμα και οι τροφές αναστέλλουν περαιτέρω την απορρόφηση της τριεντίνης. Οι ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με τρόφιμα, που έχουν εκπονηθεί με την τριεντίνη σε υγιή άτομα δείχνουν έως και 45% μείωση του βαθμού απορρόφησης της τριεντίνης. Η συστηματική έκθεση είναι κρίσιμης σημασίας για τη δράση του κύριου μηχανισμού της, δηλαδή την χηλίωση του χαλκού (βλ. παράγραφο 5.1). Επομένως, συστήνεται η λήψη της τριεντίνης τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τα γεύματα ή 2 ώρες μετά τα γεύματα και τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μετά από την λήψη κάθε άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, τροφίμων ή γάλακτος ώστε να επιτραπεί η μέγιστη απορρόφηση και να μειωθεί η πιθανότητα σχηματισμού σύμπλοκων μέσω της δέσμευσης μετάλλων στην γαστρεντερική οδό (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Άλλα προϊόντα

Έχει αποδειχθεί ότι η τριεντίνη μειώνει τα επίπεδα σιδήρου στον ορό. Επομένως, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου. Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος σιδήρου ή άλλων βαρέων μετάλλων θα πρέπει να γίνεται σε διαφορετικό χρόνο από την τριεντίνη για την αποτροπή του σχηματισμού σύμπλοκων (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρότι δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι τα αντιόξινα ασβεστίου και μαγνησίου αλλάζουν την αποτελεσματικότητα της τριεντίνης, η χωριστή χορήγησή τους αποτελεί καλή πρακτική (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση τριεντίνης σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, η οποία πιθανολογείται ότι είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας χαλκού που προκαλείται από την τριεντίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

Η τριεντίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο εφόσον εξεταστούν τα οφέλη σε σύγκριση με τους κινδύνους διακοπής της θεραπείας σε συγκεκριμένη ασθενή. Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη περιλαμβάνουν τους γνωστούς κινδύνους που συνδέονται με τη μη θεραπεία ή υποθεραπεία της νόσου του Γουίλσον, τους κινδύνους που συνδέονται με το στάδιο της νόσου, τον κίνδυνο των διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπειών και τις πιθανές επιπτώσεις της τριεντίνης (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν πρόκειται να συνεχιστεί η θεραπεία με τριεντίνη μετά από ανάλυση κινδύνου-οφέλους, θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης της τριεντίνης στην χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και η παρακολούθηση της συμμόρφωσης με το θεραπευτικό σχήμα.

Η κύηση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τον εντοπισμό τυχόν ανωμαλίας στο έμβρυο και την αξιολόγηση των επιπέδων του μητρικού χαλκού στον ορό σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χρησιμοποιούμενη δόση τριεντίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται προκειμένου τα επίπεδα χαλκού στον ορό να διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων. Επειδή ο χαλκός απαιτείται για την σωστή σωματική και πνευματική ανάπτυξη, ίσως χρειαστούν προσαρμογές της δόσης ώστε να εξασφαλιστεί ότι το έμβρυο δεν θα παρουσιάσει δυσλειτουργία χαλκού ενώ η στενή παρακολούθηση του ασθενούς είναι απαραίτητη (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με τριεντίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς τα επίπεδα χαλκού στον ορό και τα επίπεδα σερουλοπλασμίνης, όπου ενδείκνυται.

#### Θηλασμός

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η τριεντίνη δεν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με τριεντίνη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν είναι γνωστό εάν η τριεντίνη επιδρά στην ανθρώπινη γονιμότητα.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η τριεντίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί συχνά να συνοδεύεται με ναυτία και ενίοτε με δερματικό εξάνθημα. Έχει αναφερθεί δωδεκαδακτυλίτιδα και σοβαρή κολίτιδα. Στην αρχή της θεραπείας μπορεί να σημειωθεί νευρολογική επιδείνωση.

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω πίνακας έχει καταρτιστεί σύμφωνα με την ταξινόμηση συστήματος-οργάνων MedDRA (SOC και Preferred Term Level). Οι συχνότητες εμφάνισης καθορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Όχι συχνές: Αναιμία
	Όχι συχνές: Απλαστική αναιμία
	Όχι συχνές: Σιδηροβλαστική αναιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	Όχι συχνές: Δυστονία
	Όχι συχνές: Τρόμος
	Άγνωστες: Δυσαρθρία
	Μη γνωστές: Μυϊκή ακαμψία
	Μη γνωστές: Νευρολογική επιδείνωση

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	Μη γνωστές: Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο
	Μη γνωστές: Νεφρίτιδα του λύκου
Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Συχνές: Ναυτία
	Μη γνωστές: Κολίτιδα
	Μη γνωστές: Δωδεκαδακτυλίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	Όχι συχνές: Εξάνθημα

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπάρχουν αναφορές για επιδείνωση των νευρολογικών προβλημάτων κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με νόσο του Γουίλσον που λαμβάνουν θεραπεία με χηλικά σύμπλοκα του χαλκού συμπεριλαμβανομένης και της τριεντίνης, με συμπτώματα, π.χ. δυστονίας, ακαμψίας, τρόμου και δυσαρθρίας (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες με Cufence στις οποίες συμπεριλήφθηκε μικρός αριθμός παιδιών ηλικίας από 5 έως 17 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας υποδεικνύουν ότι η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με αυτά των ενηλίκων.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί σποραδικά περιστατικά υπερδοσολογίας με τριεντίνη. Σε περιστατικά μέχρι 20 g βάσης τριεντίνης δεν αναφέρθηκαν εμφανείς ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Μια μεγάλη υπερδοσολογία με 40 g βάσης τριεντίνης οδήγησε σε αυτοπεριοριζόμενη ζάλη και έμετο χωρίς να αναφερθούν άλλα κλινικά συμβάματα ή σημαντικές βιοχημικές ανωμαλίες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να τύχει παρακολούθησης, να διεξαχθεί κατάλληλη βιοχημική ανάλυση και να του χορηγηθεί συμπτωματική θεραπεία. Δεν υπάρχει αντίδοτο.

Η χρόνια υπερθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία χαλκού και αναστρέψιμη σιδεροβλαστική αναιμία. Η υπερθεραπεία και αφαίρεση πλεονάζοντα χαλκού μπορεί να παρακολουθείται βάσει των τιμών ουρικής απέκκρισης του χαλκού και μη συνδεδεμένου με σερουλοπλασμίνη χαλκού. Απαιτείται στενή παρακολούθηση για την βελτιστοποίηση της δόσης ή την προσαρμογή της θεραπείας εάν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.4).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα πεπτικού σωλήνα και μεταβολισμού, διάφορα προϊόντα πεπτικού σωλήνα και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX12

#### Μηχανισμός δράσης

Η τριεντίνη είναι χηλικός παράγοντας με επιλεκτικότητα για τον χαλκό που προάγει την συστηματική αποβολή του διασθενούς χαλκού σχηματίζοντας ένα σταθερό σύμπλοκο που απεκκρίνεται εύκολα από τους νεφρούς. Η τριεντίνη είναι χηλικός παράγοντας με δομή που μοιάζει με αυτήν της πολυαμίνης και ο χαλκός δημιουργεί χηλική ένωση σχηματίζοντας ένα σταθερό σύμπλοκο με τα τέσσερα συστατικά άζωτα σε επίπεδο δακτύλιο. Έτσι, η φαρμακοδυναμική δράση της τριεντίνης εξαρτάται από την χημική της ιδιότητα, τη δημιουργία χηλικού χαλκού, και όχι από την αλληλεπίδρασή της με υποδοχείς, ενζυμικά συστήματα ή κάθε άλλο βιολογικό σύστημα που μπορεί να διαφέρει μεταξύ ειδών. Η τριεντίνη μπορεί επίσης να δημιουργήσει χηλικό χαλκό στην εντερική οδό και να εμποδίσει έτσι την απορρόφηση του χαλκού.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Δεν έχει αποδειχθεί η βιοδιαθεσιμότητα των καψακίων τριεντίνης στον Άνθρωπο. Βάσει προκλινικών δεδομένων, του μηχανισμού απορρόφησης και του υψηλού φαινομένου πρώτης διόδου, αναμένεται χαμηλή και εξαιρετικά μεταβλητή βιοδιαθεσιμότητα της τριεντίνης μετά την από του στόματος χορήγηση. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η τριεντίνη απορροφάται με  $t_{max}$  μεταξύ 0,5 και 64 ωρών μετά τη λήψη της δόσης σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς. Η έκθεση στην τριεντίνη διαφέρει πολύ μεταξύ υποκειμένων, με διαφοροποιήσεις έως και 60%.

Η κατανάλωση τροφής εντός 30 λεπτών πριν από την χορήγηση της τριεντίνης καθυστερεί τον χρόνο κορύφωσης των συγκεντρώσεων κατά 2 ώρες και μειώνει τον βαθμό απορρόφησης της τριεντίνης κατά περίπου 45%.

### Κατανομή

Η τριεντίνη έχει χαμηλή δέσμευση πρωτεΐνης ανθρώπινου πλάσματος και είναι ευρέως κατανεμημένη στους ιστούς, με σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις στο ήπαρ, την καρδιά και τους νεφρούς σε αρουραίο.

### Βιομετασχηματισμός

Η τριεντίνη είναι ακετυλοποιημένη σε δύο κύριους μεταβολίτες, την N(1)-ακετυλοτριαιθυλενοτετραμίνη (MAT) και την N(1),N(10)-διακετυλοτριαιθυλενοτετραμίνη (DAT). Τα κλινικά δεδομένα από υγιή άτομα υποδεικνύουν ότι η έκθεση του πλάσματος στον μεταβολίτη MAT είναι περίπου 3 φορές εκείνη της αμετάβλητης τριεντίνης, ενώ η έκθεση στον μεταβολίτη DAT είναι ελαφρώς χαμηλότερη σε σύγκριση με την τριεντίνη. Οι μεταβολίτες της τριεντίνης διαθέτουν ιδιότητες χήλωσης του Cu. Ωστόσο, η σταθερότητα αυτών των σύνθετων του χαλκού είναι χαμηλή λόγω της προσθήκης ακετυλομάδων. Τα κλινικά δεδομένα υγιών εθελοντών υποδεικνύουν περιορισμένη συμβολή στη χηλική δραστηριότητα από τους μεταβολίτες MAT και DAT. Η συμβολή των MAT και DAT στην γενική επίδραση του Cufence στα επίπεδα χαλκού σε ασθενείς με νόσο του Γουίλσον δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα.

Η τριεντίνη μεταβολίζεται με ακετυλοποίηση μέσω σπερμιδίνης/σπερμίνης N-ακετυλοτρανσφεράσης και όχι μέσω N-ακετυλοτρανσφεράσης 2.

### Αποβολή

Μετά την απορρόφηση, η τριεντίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται γρήγορα στα ούρα, είτε δεσμευμένα στον χαλκό ή αδέσμευτα. Το κλάσμα της από του στόματος χορηγηθείσας τριεντίνης που δεν απορροφάται, δεσμεύεται στον εντερικό χαλκό και αποβάλλεται στα κόπρανα.

Η ημιζωή αποβολής της τριεντίνης είναι περίπου 4 ώρες (μέσος όρος  $t_{1/2}$  από  $3,8 \pm 1,3$  ώρες μετρηθείσα σε σταθερότητα σε ασθενείς με WD και  $4,4 \pm 4,7$  ώρες μετρηθείσα μετά από μία δόση σε υγιείς εθελοντές). Οι ημιζωές αποβολής των δύο μεταβολιτών ήταν  $14,1 \pm 3,7$  ώρες για τον MAT και  $8,5 \pm 3,0$  ώρες για τον DAT μετά τη χορήγηση μίας δόσης τριεντίνης σε υγιή άτομα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία/Φύλο/ Σωματικό βάρος



Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα υποδεικνύουν ότι η ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος δεν φαίνεται να επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τριεντίνης.

#### Εθνότητα

Δεν έχει διεξαχθεί φαρμακοκινητική ανάλυση για τον καθορισμό διαφυλικών διαφορών.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση μια σειρά από μελέτες καρδιαγγειακής φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην εμβρυική ανάπτυξη.

Οι επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες ήταν γενικά συναφείς με την τεχνητή ανεπάρκεια χαλκού στο πλάσμα και το ήπαρ ζώων που είχαν προηγουμένως φυσιολογικά επίπεδα χαλκού, και επομένως μπορούσαν να αποδοθούν στην φαρμακολογική δράση της τριεντίνης. Τα κύρια τοξικολογικά ευρήματα που συνδέονται με την τριεντίνη, τα οποία γενικά παρατηρήθηκαν σε όλα τα είδη που εξετάστηκαν, περιλαμβάνουν την απώλεια σωματικού βάρους ή την αύξηση βάρους στο κάτω μέρος του σώματος, τροποποιημένους ουρικούς ηλεκτρολύτες, χαμηλά επίπεδα χαλκού στο πλάσμα και διάφορες ιστολογικές αλλαγές στους πνεύμονες (κυρίως διάμεση πνευμονοπάθεια). Όλες οι επιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες με εξαίρεση τα ευρήματα στους πνεύμονες, ωστόσο, τα επίπεδα δόσεων όπου παρατηρήθηκαν αυτές οι επιπτώσεις είναι πολύ υψηλότερα από εκείνα που χρησιμοποιούνται κλινικά. Επιπλέον, υπήρξε κάποια αμφιβολία ως προς τη σχέση με την τριεντίνη, καθώς τα ευρήματα στους πνεύμονες παρατηρήθηκαν στους περισσότερους σκύλους ελέγχου της μελέτης 26 εβδομάδων. Σε σκύλους, παρατηρήθηκε αταξία, τρόμος, βάδισμα μη φυσιολογικό και μειωμένη δραστηριότητα μετά από την χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων τριεντίνης. Εντοπίστηκαν επίσης ορισμένες λειτουργικές νευρολογικές ανωμαλίες, ειδικότερα σε πολύ επηρεασμένα ζώα, αλλά δεν παρατηρήθηκε συνδεόμενη νευρική βλάβη. Δεν επηρεάστηκε ούτε το ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Σε εγκυμονούντα ζώα, η υψηλή δόση τριεντίνης με σημαντικές μειώσεις στον χαλκό του ορού, αποκάλυψε πρόιμη επίπτωση στην επιβίωση του εμβρύου και οριακά μικρότερο εμβρυικό βάρος. Δεν υπήρξαν αποδείξεις εμβρυϊκής τοξικότητας σε επίπεδα χαμηλότερης δόσης παρά τις μειώσεις στον συνδεόμενο με την δόση χαλκό του ορού. Αυτές οι επιπτώσεις παρατηρήθηκαν μόνο με έκθεση στο φάρμακο αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Δεν υπάρχουν δεδομένα γονιμότητας αλλά δεν επηρεάστηκε ο οιστρικός κύκλος και τα αναπαραγωγικά όργανα δεν αναγνωρίστηκαν ως όργανα-στόχος σε γενικές τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης.

Η μελέτη OECD SIDS triethylenetetramine 2002 ταξινομεί το γονοτοξικό προφίλ της τριεντίνης ως χαμηλής προτεραιότητας/ανησυχίας. Βρέθηκαν κάποια θετικά *in vitro* δεδομένα μεταλλαξιγένεσης αλλά τα *in vivo* συστήματα δοκιμής δεν έδειξαν μεταλλαξιγόνο δραστηριότητα. Μέχρι στιγμής, δεν έχει διεξαχθεί καμία μακροπρόθεσμη δοκιμή καρκινογένεσης σε ζώα με από του στόματος χορήγηση τριεντίνης, αλλά μέσω της δερματικής οδού δεν παρατηρήθηκε αύξηση στους καρκίνους σε σχέση με τη βάση. Επιπλέον, υπάρχουν αποδείξεις που υποδηλώνουν ότι η τριεντίνη στην πραγματικότητα μειώνει την ενδογενή ζημιά στο DNA σε ένα είδος αρουραίου (Long-Evans Cinnamon) που θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει ένα κατάλληλο μοντέλο της νόσου του Γουίλσον. Αυτό υποδηλώνει μειωμένο κίνδυνο καρκινογένεσης σε ασθενείς με νόσο του Γουίλσον, ως αποτέλεσμα της θεραπείας με τριεντίνη.

Η διυδροχλωρική τριεντίνη είναι γνωστό ερεθιστικό, ειδικότερα των βλεννογόνων, της άνω αναπνευστικής οδού και του δέρματος, και προκαλεί ευαισθητοποίηση του δέρματος σε ινδικά χοιρίδια, ποντίκια και τον άνθρωπο (OECD SIDS triethylenetetramine 2002).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### Περιεχόμενο καψακίου:

Μαγνήσιο στεατικό  
Κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου

### Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

### Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα Λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 3 μήνες.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για προστασία από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Καφέ γυάλινη φιάλη με καπάκι πολυπροπυλενίου και επαγωγική μεμβράνη στεγανοποίησης με ξηρό πήκτωμα πυριτίου σε σακουλάκι ως αποξηραντικό μέσο.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη των 100 σκληρών καψακίων.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουλίου 2019

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred Nobel Strasse 10  
Monheim 40789  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
  - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη Ημερομηνία</b>
ΡΑΕΣ: Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της αποτελεσματικότητας της διυδροχλωρικής τριεντίνης στη θεραπεία της νόσου του Γουίλσον, σε ασθενείς με κυρίως ηπατικά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα, καθώς και σε παιδιατρικούς ασθενείς, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας ανοιχτής διερευνητικής μελέτης για τη διερεύνηση της κλινικής	Τελική έκθεση: Q4 2025 (κύρια μελέτη) Q4 2022 υπομελέτη

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη Ημερομηνία</b>
πορείας της ηπατικής, νευρολογικής και ψυχιατρικής νόσου από την έναρξη της θεραπείας με διυδροχλωρική τριεντίνη έως την παρέλευση 24 μηνών θεραπείας. Η μελέτη θα περιλαμβάνει και μια υπομελέτη ΦΚ/ΦΔ (φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική) για την αξιολόγηση της σχέσης δόσης-απόκρισης, ειδικότερα κατά τη φάση σταδιακής αύξησης της δόσης. Η μελέτη θα πρέπει να διεξαχθεί σύμφωνα με το συμφωνηθέν πρωτόκολλο.	ΦΚ/ΦΔ

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΙΒΩΤΙΟ/ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Cufence 200 mg σκληρά καψάκια  
τριεντίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg διυδροχλωρική τριεντίνη που ισοδυναμεί σε 200 mg τριεντίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο.  
100 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP  
Μετά το πρώτο άνοιγμα, η φιάλη μπορεί να διατηρηθεί για 3 μήνες.

Ημερομηνία ανοίγματος \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για προστασία από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1365/00

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cufence 200mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Cufence 200 mg σκληρά καψάκια τριεντίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Cufence και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cufence
3. Πώς να πάρετε το Cufence
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cufence
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Cufence και ποια είναι η χρήση του

Το Cufence είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της νόσου του Γουίλσον σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω. Προορίζεται για χρήση από ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ένα άλλο φάρμακο, την D-πενικιλλαμίνη, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το Cufence περιέχει την δραστική ουσία τριεντίνη, έναν παράγοντα δημιουργίας χηλικού χαλκού που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση του πλεονάζοντος χαλκού από το σώμα. Το Cufence συνδέεται με τον χαλκό, που στη συνέχεια αποβάλλεται από το σώμα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cufence

##### Μην πάρετε το Cufence

Σε περίπτωση αλλεργίας στην τριεντίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Οι ενδείξεις αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν: εξάνθημα, κνησμό, οίδημα στο πρόσωπο, λιποθυμία και προβλήματα αναπνοής.

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τακτικά για συμπτώματα της νόσου καθώς και τα επίπεδα χαλκού στο αίμα και στα ούρα σας. Η τακτική παρακολούθηση είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά την έναρξη της θεραπείας σας ή όταν αλλάζει η δόση σας, σε παιδιά στην ανάπτυξη και σε εγκύους, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα επίπεδα χαλκού διατηρούνται σε κατάλληλο επίπεδο. Ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση του Cufence.

Μπορεί να παρουσιαστούν νευρολογικά προβλήματα (π.χ. τρόμος, έλλειψη συντονισμού, δυσαρθρία, μυϊκή δυσκαμψία και επιδείνωση των μυϊκών σπασμών), ειδικότερα σε ασθενείς που μόλις ξεκινούν

τη θεραπεία με Cufence. Εάν παρατηρήσετε τα παραπάνω όταν παίρνετε το Cufence, θα πρέπει άμεσα να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην περίπτωση του Λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κόπωση) σε ορισμένους ασθενείς που άλλαξαν φάρμακο, από πενικιλλαμίνη σε τριεντίνη. Ωστόσο δεν κατέστη δυνατό να προσδιοριστεί εάν η αντίδραση οφειλόταν στην τριεντίνη ή στην προγενέστερη θεραπεία με πενικιλλαμίνη.

### **Άλλα φάρμακα και Cufence**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εάν λαμβάνετε δισκία σιδήρου ή φάρμακα που ουδετεροποιούν τα οξέα του στομάχου, περιμένετε τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή αφού πάρετε το Cufence καθώς μπορεί να μειώσουν την δράση του Cufence. Συστήνεται να λαμβάνετε την τριεντίνη με διαφορά τουλάχιστον μίας ώρας από οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Cufence με τροφή και ποτό**

Πάρτε αυτό το φάρμακο μόνο με νερό. Μην το πάρετε με άλλα ποτά, γάλα ή τροφή, καθώς μπορεί να μειώσουν την δράση του φαρμάκου. Αποφεύγετε να τρώτε ή να πίνετε (εκτός από νερό) για 2 ώρες πριν, και 1 ώρα αφού πάρετε το Cufence.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Είναι πολύ σημαντικό να συνεχίσετε την θεραπεία για να διατηρήσετε τα φυσιολογικά επίπεδα χαλκού κατά τη διάρκεια της κύησης. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να συζητήσετε πλήρως τα δυνητικά οφέλη της θεραπείας εξετάζοντας ταυτόχρονα κάθε πιθανό κίνδυνο που υπάρχει. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με το ποια θεραπεία και ποια δόση είναι καλύτερη για την κατάστασή σας. Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Cufence, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν είστε έγκυος και παίρνετε Cufence, θα σας παρακολουθούν σε όλη τη διάρκεια της κύησης για τυχόν επιπτώσεις στο βρέφος ή αλλαγές στα επίπεδα χαλκού σας.

Οι διαθέσιμες περιορισμένες πληροφορίες για το Cufence υποδηλώνουν ότι δεν διεισδύει στο μητρικό γάλα αλλά δεν είναι σίγουρο ότι δεν υπάρχει κίνδυνος για το βρέφος. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Στη συνέχεια, ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή εάν θα σταματήσετε να παίρνετε το Cufence, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος του Cufence για την μητέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το ποια θεραπεία και ποια δόση είναι καλύτερη για την κατάστασή σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η τριεντίνη δεν αναμένεται να επιδράσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

## **3. Πώς να πάρετε το Cufence**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενήλικες (συμπεριλαμβάνονται οι ηλικιωμένοι)

Η συνηθισμένη δόση είναι από 4 έως 8 καψάκια την ημέρα, από του στόματος.

#### Χρήση σε παιδιά και εφήβους (5 έως 17 ετών)

Σε παιδιά και εφήβους, η δόση εξαρτάται από την ηλικία και το σωματικό βάρος, και προσαρμόζεται από τον γιατρό σας. Κατά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ποικίλει από 2 έως 5 καψάκια ημερησίως.

#### Τρόπος χορήγησης

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει την σωστή δόση για εσάς.

Η συνολική ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 έως 4 μικρότερες δόσεις, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας. Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα με νερό, με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό.

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολία στην κατάποση θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cufence από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να νιώσετε ναυτία, τάση για εμετό και ζάλη. Θα πρέπει να επικοινωνήσετε άμεσα με τον γιατρό σας ή άλλον επαγγελματία υγείας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Cufence**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση σας την συνηθισμένη προγραμματισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Cufence**

Αυτό το φάρμακο είναι μακροχρόνιας χρήσης επειδή η νόσος του Γουίλσον είναι δια βίου νόσος. Μην διακόψετε ή αλλάξετε την θεραπεία σας χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, ακόμα και εάν νιώθετε καλύτερα.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενίοτε (*άγνωστη συχνότητα, δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα*), η θεραπεία με αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή στο λεπτό έντερο ή το κόλον. Εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε **άμεσα** με τον γιατρό σας:

- Δυνατοί πόνοι στο στομάχι
- Έμμομη διάρροια
- Προβλήματα στο νευρικό σύστημα (π.χ. τρόμος, έλλειψη συντονισμού, δυσαρθρία, μυϊκή ακαμψία, επιδείνωση μυϊκών σπασμών).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξής:

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 10 άτομα)*

- Ναυτία (ειδικότερα κατά την έναρξη της θεραπείας)

*Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 100 άτομα)*

- Δερματικά εξανθήματα
- Αναιμία (μπορεί να νιώσετε ασυνήθιστη κόπωση)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Cufence**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση στη φιάλη και την εξωτερική συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Χρήση εντός 3 μηνών από το άνοιγμα της φιάλης. Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για προστασία από την υγρασία. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν τα καψάκια κολλάνε ή βραχούν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να απορρίψετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Cufence**

- Η δραστική ουσία είναι η τριεντίνη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg διυδροχλωρική τριεντίνη που ισοδυναμεί σε 200 mg τριεντίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι

#### Περιεχόμενο καψακίου:

Μαγνήσιο στεατικό  
Κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου

#### Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

#### Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα Λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

#### **Εμφάνιση του Cufence και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Καφέ γυάλινη φιάλη με καπάκι πολυπροπυλενίου και επαγωγική μεμβράνη στεγανοποίησης με ξηρό πήκτωμα πυριτίου σε σακουλάκι ως αποξηραντικό μέσο. Κάθε σκληρό καψάκιο είναι λευκό, σχήματος οβάλ, μεγέθους 0 με την ένδειξη Cufence τυπωμένη με γκρι μελάνι.

**Μέγεθος συσκευασίας:** μία φιάλη των 100 σκληρών καψακίων.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Univar Solutions BV  
Schouwburgplein 30  
3012 CL Rotterdam  
Ολλανδία

**Παρασκευαστής**

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred-Nobel Strasse 10  
40789 Monheim  
Γερμανία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>  
<{μήνας EEEE}>.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι σε άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.