

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cufence 100 mg cápsulas duras
Cufence 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cufence 100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 150 mg de trientina dihidrocloruro equivalentes a 100 mg de trientina.

Cufence 200 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 300 mg de trientina dihidrocloruro equivalentes a 200 mg de trientina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cufence 100 mg cápsulas duras

Cápsula blanca, de forma ovalada, de tamaño 3, con «Cufence 100» impreso en tinta gris.

Cufence 200 mg cápsulas duras

Cápsula blanca, de forma ovalada, de tamaño 0, con «Cufence» impreso en tinta gris.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cufence está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años de edad o mayores que no toleran el tratamiento con D-penicilamina.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento solo debe iniciarlo un médico especialista que tenga experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Wilson.

Posología

La dosis inicial correspondería habitualmente a la dosis más baja recomendada y debe adaptarse posteriormente en función de la respuesta clínica del paciente (ver sección 4.4).

La dosis recomendada está comprendida entre 800 mg y 1 600 mg al día de 2 a 4 dosis fraccionadas.

Las dosis recomendadas de Cufence se expresan en mg de trientina como base (es decir, no en miligramos de sal trientina dihidrocloruro) (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La información clínica disponible sobre Cufence es insuficiente para determinar si hay diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y más jóvenes. En general, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, que se debe empezar generalmente por la dosis mínima recomendada para adultos, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia renal

Existe poca información en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal es la misma que para los adultos. Para conocer las precauciones específicas, ver sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Existe poca información en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es la misma que para los adultos. Para conocer las precauciones específicas, ver sección 4.4.

Pacientes que presentan principalmente síntomas hepáticos

La dosis recomendada en los pacientes que presentan principalmente síntomas hepáticos es la misma que la dosis recomendada en adultos. Sin embargo, se aconseja supervisar cada dos a tres semanas después de iniciar el tratamiento con Cufence a los pacientes que presenten síntomas hepáticos.

Pacientes que presentan principalmente síntomas neurológicos

Las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos. Sin embargo, el ajuste ascendente de dosis se debe realizar con moderación y consideración, adaptándose a la respuesta clínica del paciente, como el empeoramiento del temblor, ya que podría haber riesgo de deterioro neurológico al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4). Se aconseja también supervisar a los pacientes que presenten síntomas neurológicos, cada una a dos semanas después de iniciar el tratamiento con Cufence hasta llegar a la dosis indicada.

Población pediátrica

La dosis es menor que en los adultos y depende de la edad y del peso corporal. La dosis debe ajustarse a la respuesta clínica. Se han usado entre 400 y 1 000 mg al inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Niños menores de 5 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cufence en niños menores de 0 a 5 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía oral.

Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.

Es importante administrar Cufence con el estómago vacío, como mínimo 1 hora antes o 2 horas después de las comidas y, al menos, con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda precaución cuando se cambie el tratamiento de un paciente desde otra formulación de trientina, ya que existen diferentes sales de trientina que podrían tener distintos contenidos de trientina

(base) y otras biodisponibilidades. Podría ser necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

La trientina es un quelante que, según se ha demostrado, reduce los niveles séricos de hierro. Podrían necesitarse suplementos de hierro en algunos casos. El hierro oral concomitante debe administrarse a una hora diferente de la trientina (ver sección 4.5).

No se recomienda la combinación de trientina con cinc. Los datos disponibles sobre el uso concomitante son solo limitados y no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas.

No hay pruebas de que los antiácidos con calcio y magnesio alteren la eficacia de la trientina, pero se recomienda espaciar su administración (ver sección 4.5).

En pacientes tratados anteriormente con D-penicilamina, se han descrito reacciones pseudolúpicas durante el tratamiento posterior con trientina. Sin embargo, no es posible determinar si existe una relación causal con la trientina.

Supervisión

Los pacientes que reciban Cufence deben permanecer bajo supervisión médica periódica usando todos los datos clínicos disponibles para hacer un control adecuado de los síntomas clínicos y de los niveles de cobre con el fin de optimizar el tratamiento. Se recomienda que la frecuencia de supervisión sea de, al menos, dos veces al año. Se aconseja una supervisión más frecuente durante la fase inicial del tratamiento y durante las fases de progresión de la enfermedad o cuando se realicen ajustes de la dosis conforme a la decisión del médico que trate al paciente (ver sección 4.2).

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es mantener los niveles plasmáticos de cobre libre (también denominado cobre plasmático sin ceruloplasmina) y la excreción de cobre en la orina dentro de límites aceptables.

La determinación del cobre libre en suero, calculado usando la diferencia entre el cobre total y el cobre fijado a ceruloplasmina (el nivel normal de cobre libre en suero se encuentra habitualmente entre 100 y 150 microgramos/l), puede ser un índice útil para supervisar el tratamiento.

La medición de la excreción del cobre en la orina puede llevarse a cabo durante el tratamiento. Como el tratamiento quelante lleva a un aumento en los niveles de cobre en orina, esta podría no reflejar/no reflejará de forma precisa el exceso de carga de cobre en el cuerpo, pero podría ser una medida útil del cumplimiento del tratamiento.

El uso de los intervalos objetivo para los parámetros de cobre adecuados se describe en las guías de práctica clínica relacionadas con la enfermedad de Wilson.

Como sucede con todos los agentes anticobre, el sobretratamiento comporta un riesgo de déficit de cobre, especialmente perjudicial en niños y mujeres embarazadas (ver sección 4.6), ya que el cobre es necesario para un crecimiento y desarrollo mental correctos. Por lo tanto, deben vigilarse las manifestaciones de sobretratamiento.

Los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática que reciban trientina deben permanecer bajo supervisión médica periódica para un control adecuado de los síntomas y de los niveles de cobre. También se recomienda una vigilancia estrecha de la función renal y/o hepática en estos pacientes (ver sección 4.2).

Al comienzo del tratamiento quelante puede producirse un empeoramiento de los síntomas neurológicos debido al exceso de cobre sérico libre durante la respuesta inicial al tratamiento. Es posible que este efecto sea más evidente en pacientes con síntomas neurológicos preexistentes. Se recomienda vigilar de cerca a los pacientes para detectar dichos signos y síntomas, y considerar un ajuste de la dosis cuidadoso para alcanzar la dosis terapéutica recomendada y para disminuir la dosis cuando sea preciso.

Se deben considerar los ajustes de la dosis de trientina si aparecen signos de eficacia reducida, como aumento (persistente) de las enzimas hepáticas y empeoramiento del temblor. Cuando se ajusten las dosis de trientina, se deben hacer poco a poco. La dosis de trientina también se puede bajar si se producen los efectos secundarios de la trientina, como molestias gastrointestinales y cambios hematológicos. Las dosis de trientina deben reducirse a una dosis más tolerable y pueden aumentarse de nuevo una vez resueltos los efectos secundarios.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Cinc

No hay datos suficientes para respaldar el uso concomitante de cinc y trientina. No se recomienda combinar trientina con cinc, ya que es probable que se produzca una interacción que disminuiría el efecto de los dos principios activos.

Otros agentes anticobre

No se han realizado estudios de interacciones sobre la administración concomitante de trientina con D-penicilamina.

Alimentos

La trientina se absorbe mal tras su administración oral y los alimentos inhiben más su absorción. Se han realizado estudios de interacciones de la trientina con alimentos concretos en sujetos sanos que han mostrado una reducción del grado de absorción de la trientina de hasta el 45 %. La exposición sistémica es fundamental para su principal mecanismo de acción, la quelación del cobre (ver sección 5.1). Por lo tanto, se recomienda tomarla como mínimo 1 hora antes o 2 horas después de las comidas y al menos con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche para permitir la máxima absorción y reducir la probabilidad de que se formen complejos por unión a metales en el tubo digestivo (ver sección 4.2).

Otros productos

Se ha observado que la trientina disminuye los niveles de hierro en el suero. Por lo tanto, podrían necesitarse suplementos de hierro en algunos casos. El hierro oral concomitante y otros metales pesados deben administrarse a una hora diferente de la trientina para evitar la formación de complejos (ver sección 4.4).

Pese a que no hay pruebas de que los antiácidos con calcio y magnesio alteren la eficacia de la trientina, es recomendable espaciar su administración (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de trientina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, que fue probablemente un resultado de un déficit de cobre inducido por la trientina (ver sección 5.3).

La trientina solo debe utilizarse en el embarazo tras sopesar cuidadosamente los beneficios comparado con los riesgos de interrumpir el tratamiento en cada paciente. Los factores que deben tenerse en cuenta son los riesgos asociados a la falta de tratamiento o el tratamiento insuficiente de la enfermedad de Wilson, los riesgos relacionados con el estadio de la enfermedad, el riesgo de los tratamientos

alternativos disponibles y los posibles efectos de la trientina (ver sección 5.3).

Si se va a continuar con el tratamiento con trientina después del análisis de riesgos frente a beneficios, se debe considerar reducir la dosis de trientina a la dosis eficaz más baja y vigilar el cumplimiento terapéutico.

Se debe realizar un control estricto del embarazo para detectar cualquier posible anomalía fetal y para evaluar los niveles séricos de cobre materno durante toda la gestación. La dosis de trientina se debe ajustar para mantener los niveles séricos de cobre dentro del intervalo normal. El cobre es necesario para el crecimiento y el desarrollo mental correctos, por lo que pueden necesitarse ajustes de la dosis para garantizar que el feto no presente un déficit de cobre y es fundamental una vigilancia minuciosa de la paciente (ver sección 4.4).

En caso necesario, se deben vigilar los niveles séricos de cobre en los recién nacidos de madres en tratamiento con trientina.

Lactancia

Hay datos clínicos limitados que sugieran que la trientina no se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se sabe si la trientina tiene algún efecto en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trientina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pueden producirse náuseas frecuentemente al iniciar el tratamiento y a veces aparecen erupciones cutáneas. Se han descrito casos de duodenitis y colitis grave. Puede producirse deterioro neurológico al inicio del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se muestra la tabla de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel SOC y Término preferente). Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$); muy raras ($<1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	<i>Reacción adversa</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Poco frecuentes: anemia
	Poco frecuentes: anemia aplásica
	Poco frecuentes: anemia sideroblástica
Trastornos del sistema inmunológico:	Frecuencia no conocida: síndrome pseudolúpico

	Frecuencia no conocida: nefritis lúpica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: distonía
	Poco frecuentes: temblor
	Frecuencia no conocida: disartria
	Frecuencia no conocida: rigidez muscular
	Frecuencia no conocida: deterioro neurológico
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas
	Frecuencia no conocida: colitis
	Frecuencia no conocida: duodenitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: erupción cutánea

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han descrito casos de deterioro neurológico al principio del tratamiento en pacientes con enfermedad de Wilson tratados con quelantes de cobre, incluida la trientina, que han cursado con síntomas de, por ejemplo, distonía, rigidez, temblor y disartria (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los ensayos clínicos con Cufence que incluían un número limitado de niños de edades comprendidas entre los 5 y los 17 años al inicio del tratamiento indican que es previsible que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños sean iguales que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos ocasionales de sobredosis de trientina. En casos con hasta 20 g de trientina como base no se han notificado efectos adversos aparentes. Una sobredosis importante de 40 g de trientina como base produjo mareos autolimitantes y vómitos, sin que se notificaran otras secuelas clínicas ni anomalías bioquímicas significativas.

En caso de sobredosis, se debe observar al paciente, realizar un análisis bioquímico adecuado y administrar un tratamiento sintomático. No existe antídoto.

El tratamiento excesivo crónico puede ocasionar un déficit de cobre y anemia sideroblástica reversible. El sobretratamiento y la eliminación del exceso de cobre se pueden vigilar utilizando los valores de excreción urinaria de cobre y de cobre no unido a la ceruloplasmina. Se necesita una estrecha vigilancia para optimizar la dosis o para adaptar el tratamiento en caso necesario (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, varios productos para el tracto alimentario y el metabolismo. código ATC: A16AX12

Mecanismo de acción

La trientina es un quelante selectivo del cobre que mejora la eliminación sistémica del cobre divalente al formar un complejo estable que es fácilmente excretado por los riñones. Es un quelante con una estructura parecida a la de la poliamina y al quelarse forma un complejo estable con los cuatro nitrógenos constituyentes en un anillo plano. De este modo, la acción farmacodinámica de la trientina depende de su propiedad química de quelación del cobre y no de su interacción con receptores, sistemas enzimáticos o cualquier otro sistema biológico que pudiera diferir entre especies. La trientina también podría quelar el cobre de los intestinos y, de ese modo, inhibir la absorción del cobre.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No se ha establecido la biodisponibilidad de las cápsulas de trientina en los seres humanos. Según los datos preclínicos, el mecanismo de absorción y el elevado efecto de primer paso, se espera que la biodisponibilidad de la trientina sea baja y muy variable después de la administración oral. En los ensayos clínicos se ha demostrado que la trientina se absorbe con un $t_{m\acute{a}x}$ entre 0,5 y 6 horas después de la dosis en voluntarios sanos y pacientes. La exposición a la trientina es muy variable entre los sujetos, con una variación de hasta un 60 %.

El consumo de alimentos en los 30 minutos previos a la administración de la trientina retrasa en 2 horas el tiempo transcurrido hasta las concentraciones máximas y reduce el grado de absorción de la trientina en un 45 % aproximadamente.

Distribución

La trientina tiene una escasa fijación a proteínas plasmáticas humanas y se distribuye de forma amplia en los tejidos, midiéndose concentraciones relativamente altas en el hígado, el corazón y los riñones de las ratas.

Biotransformación

La trientina se acetila en dos metabolitos principales, N(1)-acetiltriétilenotetramina (MAT) y N(1),N(10)-diacetiltriétilenotetramina (DAT). Los datos clínicos en pacientes sanos indican que la exposición plasmática al metabolito MAT es aproximadamente 3 veces mayor que la de la trientina sin cambios, mientras que la exposición al metabolito DAT es ligeramente menor en comparación con la trientina. Los metabolitos de la trientina tienen propiedades quelantes de Cu. Sin embargo, la estabilidad de estos complejos de Cu es baja debido a la introducción de los grupos acetilo. Los datos clínicos en voluntarios sanos sugieren una contribución limitada de la actividad quelante de los metabolitos MAT y DAT. Todavía no se ha determinado el grado de contribución de MAT y DAT en el efecto global de Cufence sobre los niveles de cobre en los pacientes con enfermedad de Wilson.

La trientina se metaboliza por acetilación a través de espermidina/espermina N-acetiltransferasa y no a través de N-acetiltransferasa 2.

Eliminación

Después de la absorción, la trientina y sus metabolitos se excretan rápidamente en la orina, fijados o no fijados al cobre. La fracción de la trientina no absorbida administrada por vía oral se fija al cobre intestinal y se elimina mediante excreción fecal.

La vida media de eliminación de la trientina es de aproximadamente 4 horas (media $t_{1/2}$ de $3,8 \pm 1,3$ horas medida en estado estacionario en pacientes con enfermedad de WD y de

4,4 ± 4,7 horas medida después de una dosis única en voluntarios sanos). Las vidas medias de eliminación de los dos metabolitos eran de 14,1 ± 3,7 horas para MAT y de 8,5 ± 3,0 horas para DAT después de la administración de una dosis única de trientina en pacientes sanos.

Poblaciones especiales

Edad/sexo/peso corporal

Los datos de los estudios clínicos realizados en pacientes adultos sanos indican que la edad, el sexo y el peso corporal no parecen influir en la farmacocinética de la trientina.

Origen étnico

No se han realizado análisis farmacocinéticos de diferencias interétnicas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según una serie de estudios de investigación de farmacología de seguridad cardiovascular, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para el desarrollo embrionario fetal.

Los efectos en los estudios no clínicos han sido congruentes en gran medida con el déficit de cobre inducido en el plasma y el hígado de animales que anteriormente tenían niveles normales de cobre y, por ello, podrían atribuirse a la acción farmacológica de la trientina. Entre los principales hallazgos toxicológicos relacionados con la trientina, que se observaron generalmente en todas las especies examinadas, se incluyeron pérdida de peso corporal o menor aumento de peso corporal, alteración de los electrolitos urinarios, niveles bajos de cobre en plasma y varios cambios histopatológicos en los pulmones (principalmente neumonitis intersticial). Todos los efectos fueron reversibles a excepción de los hallazgos pulmonares. No obstante, los niveles de dosis en los que se observaron estos efectos son muy superiores a los que se utilizan clínicamente. Además, había algunas dudas sobre la relación con la trientina, ya que los hallazgos pulmonares también se observaron en la mayoría de los perros de control en el estudio de 26 semanas. En los perros, se observaron ataxia, temblores, marcha anormal e inactividad después de administrar niveles muy altos de trientina. También se identificaron algunas anomalías neurológicas funcionales, especialmente en animales gravemente afectados, aunque no se observó ningún daño nervioso relacionado. La electrocardiografía tampoco se vio afectada.

En las hembras preñadas, la trientina a dosis altas relacionada con reducciones significativas en el cobre sérico reveló un efecto temprano en la supervivencia del embrión y un peso fetal ligeramente inferior. No se observó toxicidad embrionario fetal con niveles de dosis más bajos a pesar de las reducciones en el cobre sérico relacionadas con la dosis. Estos efectos se observaron solo con exposiciones que excedían suficientemente la exposición máxima en seres humanos, con poca relevancia para el uso clínico.

No se dispone de datos de fertilidad, pero la ciclicidad de los estrógenos no se vio afectada y los órganos reproductores no se identificaron como órganos diana en los estudios generales de toxicidad con dosis repetidas.

La FDS de la trietilenetetramina de 2002 de la OCDE clasifica el perfil genotóxico de la trientina como de baja prioridad/preocupación. Se obtuvieron algunos datos positivos de mutagenicidad *in vitro*, pero los sistemas de pruebas *in vivo* no mostraron actividad mutagénica. Hasta la fecha no se han realizado ensayos del poder cancerígeno en animales a largo plazo con la trientina por vía oral, pero por vía dérmica no hubo aumentos de cánceres superiores a los valores iniciales. Además, existen pruebas que sugieren que la trientina en realidad reduce el daño endógeno del ADN en una cepa de rata (Long-Evans Cinnamon) que se considera que representa un modelo adecuado de la enfermedad de Wilson. Esto sugiere un riesgo carcinogénico reducido para los pacientes con enfermedad de Wilson como resultado del tratamiento con trientina.

La trientina dihidrocloruro es un irritante conocido, especialmente para las membranas mucosas, las

vías respiratorias superiores y la piel, e induce sensibilización de la piel en cobayas, ratones y seres humanos (FDS de la trietilenetetramina de 2002 de la OCDE).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Cubierta capsular

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de abrir el frasco por primera vez: 3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cufence 100 mg cápsulas duras

Frasco de HDPE opaco blanco con tapón enroscable a prueba de niños y recubrimiento termosellado por inducción con un sobre de gel de sílice deshidratado como desecante.

Tamaño del envase: 1 frasco de 200 cápsulas duras.

Cufence 200 mg cápsulas duras

Frasco de vidrio ámbar con tapón de polipropileno y recubrimiento termosellado por inducción con un sobre de gel de sílice deshidratado como desecante.

Tamaño del envase: 1 frasco de 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Róterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 de julio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para seguir caracterizando la eficacia de trientina dihidrocloruro en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en pacientes con síntomas predominantemente hepáticos, neurológicos o psiquiátricos, así como en paciente pediátricos, el TAC	Informe Final: Q4 2026 (estudio principal)

<p>debe realizar un estudio abierto prospectivo para investigar la evolución clínica de la enfermedad hepática, neurológica y psiquiátrica desde el momento de iniciar el tratamiento con trientina dihidrocloruro hasta cumplir 24 meses de tratamiento, y presentar los resultados. El estudio también incluirá un subestudio de FC/FD para evaluar la relación dosis-respuesta especialmente durante la fase de ajuste ascendente de la dosis. El estudio debe llevarse a cabo de conformidad con un protocolo acordado.</p>	<p>Q4 2023 subestudio de FC/FD</p>
---	------------------------------------

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cufence 100 mg cápsulas duras
trientina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 150 mg de trientina dihidrocloruro equivalente a 100 mg de trientina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura.
200 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Después de la primera apertura, el frasco puede conservarse durante 3 meses.

Fecha de apertura _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Guardar el frasco herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Univar Solutions B.V.
Schouwburgplein 30
3012 CL Róterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1365/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cufence 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cufence 100 mg cápsulas duras
trientina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 150 mg de trientina dihidrocloruro equivalente a 100 mg de trientina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura.
200 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Después de la primera apertura, el frasco puede conservarse durante 3 meses.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Guardar el frasco herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Univar Solutions B.V.
Schouwburgplein 30
3012 CL Róterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1365/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cufence 200 mg cápsulas duras
trientina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 300 mg de trientina dihidrocloruro equivalente a 200 mg de trientina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura.
100 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Después de la primera apertura, el frasco puede conservarse durante 3 meses.

Fecha de apertura _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Róterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1365/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cufence 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cufence 200 mg cápsulas duras
trientina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 300 mg de trientina dihidrocloruro equivalente a 200 mg de trientina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura.
100 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Después de la primera apertura, el frasco puede conservarse durante 3 meses.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Guardar el frasco herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO

UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Univar Solutions B.V.
Schouwburgplein 30
3012 CL Róterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1365/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Cufence 100 mg cápsulas duras

Cufence 200 mg cápsulas duras

trientina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cufence y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cufence
3. Cómo tomar Cufence
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cufence
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cufence y para qué se utiliza

Cufence está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años de edad o mayores. Se usa en pacientes que no pueden tomar otro medicamento, D-penicilamina, debido a los efectos adversos.

Cufence contiene el principio activo trientina, un agente quelante del cobre que se utiliza para eliminar el exceso de cobre del cuerpo. Cufence se fija al cobre, que luego es expulsado del cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cufence

No tome Cufence

Si es alérgico a la trientina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Los signos de una reacción alérgica son, entre otros, erupción cutánea, picor, hinchazón de la cara, desmayos y problemas para respirar.

Advertencias y precauciones

El médico tendrá que comprobar regularmente sus síntomas de la enfermedad y sus niveles de cobre en sangre y orina. El control periódico es especialmente importante al principio del tratamiento o cuando se cambia de dosis, en niños en crecimiento y mujeres embarazadas, para asegurarse de que los niveles de cobre se mantengan a nivel adecuado. Es posible que el médico tenga que aumentar o disminuir la dosis de Cufence.

Pueden surgir problemas en el sistema nervioso (por ejemplo, temblor, falta de coordinación, dificultad para hablar, rigidez muscular y empeoramiento de los espasmos musculares), especialmente en pacientes que acaban de comenzar el tratamiento con Cufence. Si nota alguno de ellos mientras

toma Cufence, debe informar a su médico inmediatamente.

Se han descrito reacciones pseudolúpicas (los síntomas podrían incluir erupción cutánea persistente, fiebre, dolor articular y cansancio) en algunos pacientes que han cambiado al medicamento con trientina después del medicamento con penicilamina. No obstante, no ha sido posible determinar si la reacción se debió a la trientina o al tratamiento anterior con penicilamina.

Otros medicamentos y Cufence

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si está tomando comprimidos de hierro o medicamentos que neutralizan el ácido en el estómago, deje que transcurran al menos 2 horas antes o después de tomar Cufence, ya que podrían disminuir su efecto. Se recomienda tomar la trientina al menos una hora antes o después de cualquier otro medicamento.

Toma de Cufence con alimentos y bebidas

Tome este medicamento solo con agua. No lo tome con otras bebidas, leche o alimentos porque podrían disminuir el efecto del medicamento. Evite comer o beber (salvo agua) durante 2 horas antes y 1 hora después de tomar el medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Es muy importante que continúe con el tratamiento para mantener los niveles normales de cobre durante el embarazo. Debe comentar detenidamente con su médico los posibles beneficios del tratamiento, teniendo en cuenta a la vez los riesgos que pudieran existir. El médico le aconsejará cuál es el mejor tratamiento y la mejor dosis en su situación. Si se queda embarazada mientras toma Cufence, hable con su médico.

Si está embarazada y toma Cufence, le harán controles durante toda la gestación para detectar cualquier efecto en el bebé o cualquier cambio en sus niveles de cobre.

La escasa información disponible indica que Cufence no se excreta en la leche materna, pero no hay certeza de que el bebé esté exento de riesgo. Es importante que informe a su médico si está dando el pecho o si tiene intención de hacerlo. El médico le ayudará a decidir si es mejor suspender la lactancia o dejar de tomar Cufence considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de Cufence para la madre. El médico le aconsejará cuál es el mejor tratamiento y la mejor dosis en su situación.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Cufence afecte a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Cufence

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

La dosis habitual es de entre 800 y 1 600 mg al día, que se toman por vía oral.

Uso en niños y adolescentes (de 5 a 17 años)

La dosis en niños y adolescentes depende de la edad y del peso corporal, y la ajustará el médico. Al principio del tratamiento la dosis varía entre 400 y 1 000 mg al día.

Forma de administración

El médico decidirá cuál es la dosis correcta para usted.

La dosis diaria total puede dividirse en 2 a 4 dosis más pequeñas, según lo que indique el médico. Trague las cápsulas enteras con agua, con el estómago vacío, como mínimo 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Los pacientes que tengan dificultades para tragar deben ponerse en contacto con su médico.

Si toma más Cufence del que debe

Si usted toma más medicamento del que debería, podría tener náuseas, vómitos y mareos. Debe ponerse en contacto con su médico u otro profesional sanitario de inmediato.

Si olvidó tomar Cufence

Si se olvida de tomar una dosis, tome la siguiente dosis a la hora programada normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cufence

Este medicamento está indicado para el uso a largo plazo porque la enfermedad de Wilson es una afección que dura toda vida. No suspenda ni cambie el tratamiento sin comentárselo a su médico, aunque se encuentre mejor.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A veces (*frecuencia no conocida; no puede estimarse a partir de los datos disponibles*) el tratamiento con este medicamento puede producir inflamación del intestino delgado o del colon. Si tiene alguno de los siguientes efectos secundarios, póngase en contacto con su médico **de inmediato**:

- Dolor intenso de estómago
- Diarrea persistente
- Problemas del sistema nervioso (por ejemplo, temblor, falta de coordinación, dificultad para hablar, rigidez muscular, empeoramiento de los espasmos musculares).

Otros efectos secundarios podrían ser:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Náuseas (especialmente al iniciar el tratamiento)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Erupciones cutáneas
- Anemia (puede sentirse inusualmente cansado)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero,

incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cufence

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase externo. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Usar en los 3 meses posteriores a la primera apertura del frasco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No utilizar si las cápsulas se vuelven pegajosas o húmedas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cufence

El principio activo es trientina.

- Cada cápsula de Cufence 100 mg contiene 150 mg de trientina dihidrocloruro equivalentes a 100 mg de trientina.
- Cada cápsula de Cufence 200 mg contiene 300 mg de trientina dihidrocloruro equivalentes a 200 mg de trientina.

Los demás componentes son:

- Contenido de la cápsula: estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra
- Cubierta capsular: gelatina y dióxido de titanio (E171)
- Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172) y óxido de hierro amarillo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Cufence 100 mg, cápsulas duras

Frasco de HDPE opaco blanco con un tapón enroscable de HDPE a prueba de niños y recubrimiento termosellado por inducción con un sobre de gel de sílice seco como desecante. Cada cápsula dura es blanca, de forma ovalada, de tamaño 3 (15,8 mm x 5,85 mm) y lleva impreso «Cufence» en tinta gris.

Tamaño del envase: un frasco de 200 cápsulas duras.

Cufence 200 mg, cápsulas duras

Frasco de vidrio ámbar con tapón de polipropileno y recubrimiento termosellado por inducción con un sobre de gel de sílice deshidratado como desecante. Cada cápsula es blanca, de forma ovalada, de tamaño 0 (21,8 mm x 7,66 mm) y lleva impreso «Cufence» en tinta gris.

Tamaño del envase: un frasco de 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Univar Solutions BV

Schouwburgplein 30
3012 CL Róterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}><{mes AAAA}>.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.