

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cufence 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 300 mg de dichlorhydrate de trientine équivalent à 200 mg de trientine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule ovale de couleur blanche, taille 0, portant la mention 'Cufence' imprimée à l'encre grise.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cufence est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement ne doit être instauré que par des spécialistes expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson.

Posologie

La dose initiale doit généralement correspondre à la dose la plus faible dans la plage recommandée ; la dose doit ensuite être adaptée en fonction de la réponse clinique du patient (voir rubrique 4.4).

La dose recommandée est de 800 à 1 600 mg (4 à 8 gélules) par jour fractionnée en 2 à 4 prises.

Les doses recommandées de Cufence sont exprimées en mg de trientine base (et non en mg de sel de dichlorhydrate de trientine) (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'y a pas suffisamment d'informations cliniques disponibles sur Cufence pour déterminer s'il existe des différences de réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes. De manière générale, il convient de choisir la dose avec prudence en démarrant par la dose la plus basse de la plage posologique recommandée chez l'adulte, afin de prendre en compte la fréquence supérieure de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de maladie concomitante ou de traitements médicamenteux associés.

Insuffisance rénale

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose recommandée est la même que chez l'adulte. Pour connaître les précautions spécifiques, voir la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique

Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la dose recommandée est la même que chez l'adulte. Pour connaître les précautions spécifiques, voir la rubrique 4.4.

Patients présentant principalement des symptômes hépatiques

Chez les patients présentant principalement des symptômes hépatiques, la dose recommandée est la même que chez l'adulte. Il est conseillé, toutefois, que ces patients fassent l'objet d'un suivi toutes les deux à trois semaines après le début du traitement par Cufence.

Patients présentant principalement des symptômes neurologiques

Les recommandations de dose sont les mêmes que chez l'adulte. Toutefois, toute augmentation de la dose doit être effectuée lentement et avec précaution, et être adaptée à la réponse clinique du patient, comme l'aggravation des tremblements, car certains patients peuvent présenter une détérioration neurologique au début du traitement (voir rubrique 4.4) Il est également conseillé que es patients présentant des symptômes neurologiques fassent l'objet d'un suivi toutes les deux à trois semaines après le début du traitement par Cufence et jusqu'à ce que la dose cible soit atteinte.

Population pédiatrique

La dose est inférieure à celle indiquée chez l'adulte et dépend de l'âge et du poids. La dose devra être ajustée en fonction de la réponse clinique ; des doses situées entre 400 et 1 000 mg (2 à 5 gélules) ont été utilisées au début du traitement. (voir rubrique 4.4).

Enfants âgés de moins de 5 ans

La sécurité et l'efficacité de Cufence chez les enfants de 0 à 5 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau.

Il est important de prendre Cufence à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après les repas, et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est recommandée en cas de relais d'une autre formulation de trientine, car il existe différents sels de trientine qui peuvent avoir une teneur en trientine (base) différente et une biodisponibilité différente. Un ajustement de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

La trientine est un agent chélateur qui diminue les taux de fer sérique. Une supplémentation en de fer peut être nécessaire dans certains cas. Toute administration concomitante de fer par voie orale doit se faire à distance de celle de la trientine (voir rubrique 4.5).

L'association de trientine et de zinc n'est pas recommandée. Il n'existe que des données limitées sur une administration concomitante et aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite.

Bien qu'il n'existe pas de données indiquant que les antiacides à base de calcium ou de magnésium modifient l'efficacité de la trientine, il est recommandé de séparer leur administration (voir rubrique 4.5).

Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur à la D-pénicillamine, des réactions de type lupus ont été signalées lors d'un traitement ultérieur à la trientine ; toutefois, il n'est pas possible de déterminer s'il existe un lien de causalité avec la trientine.

Suivi

Les patients traités par Cufence doivent faire l'objet d'un suivi médical régulier et être cliniquement surveillés. Le traitement doit être optimisé afin de contrôler les symptômes de la cuprémie. Le suivi doit être effectué au moins deux fois par an. Une surveillance plus fréquente est conseillée pendant la phase initiale du traitement et pendant les phases de progression de la maladie ou lorsque des ajustements posologiques sont décidés par le médecin (voir rubrique 4.2).

L'objectif du traitement d'entretien est de maintenir le taux de cuivre libre sérique (aussi appelé fraction non céruloplasminique du cuivre plasmatique) et l'excrétion urinaire de cuivre dans les limites acceptables.

La détermination du taux de cuivre libre sérique, calculé en soustrayant le cuivre lié à la céruloplasmine du taux de cuivre plasmatique total (le taux normal de cuivre libre sérique est généralement de 100 à 150 microgrammes/L), peut être un indice utile pour la surveillance du traitement.

La mesure de l'excrétion urinaire du cuivre peut être réalisée pendant le traitement. Dans la mesure où le traitement chélateur entraîne une augmentation de la concentration urinaire de cuivre, cette valeur ne donnera pas une représentation précise de la surcharge corporelle en cuivre mais pourrait constituer une mesure utile de la compliance au traitement.

L'utilisation de valeurs de paramètres cibles appropriées pour le cuivre est décrite dans les recommandations de pratique clinique relatives à la maladie de Wilson.

Comme pour tous les agents anti-cuivre, un excès de ce traitement entraîne un risque de carence en cuivre particulièrement nocif pour les enfants et les femmes enceintes (voir rubrique 4.6), car le cuivre est nécessaire pour garantir une croissance et un développement mental satisfaisants. Par conséquent, il convient de surveiller les manifestations de surdosage.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique traités par la trientine, le contrôle adéquat des symptômes et de la cuprémie doit être effectué régulièrement. Une surveillance étroite de la fonction rénale et/ou hépatique est également recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Une aggravation des symptômes neurologiques peut survenir au début du traitement chélateur en raison d'un excès de cuivre sérique libre pendant la réponse initiale au traitement. Il est possible que cet effet soit plus évident chez les patients présentant des symptômes neurologiques pré-existants. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients pour déceler de tels signes et symptômes et d'envisager un ajustement minutieux pour atteindre la dose thérapeutique recommandée et de réduire la dose au besoin.

Des ajustements posologiques de la dose de trientine doivent être envisagés en cas de signes d'efficacité réduite tels qu'une augmentation (persistante) du taux des enzymes hépatiques et une aggravation des tremblements. Lorsque les doses de trientine sont ajustées, il convient de le faire par très progressivement. La dose de trientine peut également être réduite en cas d'effets indésirables de la trientine, tels que des troubles gastro-intestinaux et des changements hématologiques. Les doses de trientine doivent être réduites à une dose mieux tolérée et peuvent être augmentées de nouveau, une fois que les effets indésirables ont été résolus.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Zinc

Les données sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante du zinc et de la trientine. L'association de trientine et de zinc n'est pas recommandée car l'interaction du zinc avec la trientine est probable, réduisant l'effet des deux substances actives.

Autres agents anti-cuivre

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée sur l'administration concomitante de trientine et de D-pénicillamine.

Nourriture

La trientine est faiblement absorbée après administration orale et les aliments diminuent encore cette absorption. Des études spécifiques sur l'interaction de la trientine avec les aliments chez des individus sains ont été réalisées, indiquant une réduction du degré d'absorption de la trientine allant jusqu'à 45 %. L'exposition systémique est le point critique du principal mécanisme d'action de la trientine, la chélation du cuivre (voir rubrique 5.1). Par conséquent, il est recommandé de prendre la trientine au moins une heure avant ou deux heures après les repas et à un intervalle d'au moins une heure avec tout autre médicament, aliment ou lait pour permettre une absorption maximale et diminuer le risque de formation de complexes par liaison du médicament aux métaux présents dans l'appareil digestif (voir rubrique 4.2).

Autres produits

La trientine diminue le taux de fer sérique. Par conséquent, une supplémentation en fer peut être nécessaire dans certains cas. L'administration concomitante de fer ou d'autres métaux lourds par voie orale doit se faire à distance de celle de la trientine pour éviter la formation de complexes (voir rubrique 4.4).

Bien qu'il n'existe pas de données indiquant que les antiacides à base de calcium ou de magnésium modifient l'efficacité de la trientine, il est recommandé de séparer leur administration (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la trientine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, qui était probablement due à la carence en cuivre induite par la trientine (voir rubrique 5.3).

La trientine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'après une évaluation attentive chez chaque patiente du rapport bénéfice-risque du traitement. Les facteurs dont il convient de tenir compte comprennent les risques connus associés à une maladie de Wilson non traitée ou sous-traitée, les risques associés au stade de la maladie, les risques des alternatives thérapeutiques disponibles et les effets possibles de la trientine (voir rubrique 5.3).

Si le traitement à la trientine doit être poursuivi à la suite d'une analyse du rapport bénéfice-risque, il faut envisager de réduire la dose de trientine à la dose efficace la plus faible et de surveiller le respect du schéma thérapeutique.

La grossesse doit être étroitement surveillée afin de détecter toute anomalie fœtale éventuelle et de suivre la cuprémie de la mère tout au long de la grossesse. La dose de trientine utilisée doit être ajustée afin de maintenir le taux de cuivre sérique dans des limites normales. Le cuivre étant nécessaire pour permettre la croissance et le développement mental, une surveillance étroite de la patiente est essentielle, et des ajustements posologiques peuvent être requis pour éviter une carence en cuivre chez le fœtus (voir rubrique 4.4)

Chez les nourrissons dont la mère est traitée par la trientine, la cuprémie et les taux de céruloplasmine doivent être surveillés le cas échéant.

Allaitement

Il existe des données cliniques limitées suggérant que la trientine n'est pas excrétée dans le lait maternel. Toutefois, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit donc être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la trientine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet de la trientine sur la fertilité humaine n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La trientine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des nausées peuvent survenir fréquemment au début du traitement et, parfois des éruptions cutanées peuvent survenir. Des cas de duodénite et de colite sévère ont été rapportés. Une détérioration neurologique peut survenir au début du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (SOC et niveau de terme préféré). Leur fréquence est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>MedDRA - base de données des classes de systèmes d'organes</i>	<i>Effet indésirable</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique :	Peu fréquent : Anémie
	Peu fréquent : Anémie aplasique
	Peu fréquent : Anémie sidéroblastique
Troubles du système nerveux :	Peu fréquent : Dystonie
	Peu fréquent : Tremblements
	Fréquence inconnue : Dysarthrie
	Fréquence inconnue : Rigidité musculaire
	Fréquence inconnue : Détérioration neurologique
Troubles du système immunitaire :	Fréquence inconnue : Syndrome de type lupus
	Fréquence inconnue : Lupus néphrétique
Affections gastro-intestinales :	Fréquent : Nausées
	Fréquence inconnue : Colite
	Fréquence inconnue : Duodénite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Peu fréquent : Éruption cutanée

Description de certains effets indésirables

Des cas de détérioration neurologique ont été rapportés au début du traitement chez des patients atteints de la maladie de Wilson traités par des chélateurs du cuivre, y compris la trientine, avec des symptômes de dystonie, de rigidité, de tremblements et de dysarthrie, par exemple (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les essais cliniques menés avec Cufence auprès d'un nombre limité d'enfants âgés de 5 à 17 ans au début du traitement indiquent que la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage de trientine ont été rapportés. Lors de surdosages allant jusqu'à 20 g de trientine base, aucun effet indésirable n'a été observé. Un cas de surdosage important de 40 g de trientine base a entraîné des sensations vertigineuses et des vomissements spontanément résolutifs, sans séquelles cliniques ni anomalies biochimiques significatives.

En cas de surdosage, il convient de surveiller le patient, de procéder à une analyse biochimique appropriée et de lui administrer un traitement symptomatique. Il n'y a pas d'antidote.

Un traitement excessif chronique peut entraîner une carence en cuivre et une anémie sidéroblastique réversible. Le surtraitement et l'élimination excessive du cuivre peuvent être surveillés à l'aide des valeurs de la cupurie et du taux de cuivre non lié à la céruloplasmine. Une surveillance étroite s'impose pour optimiser la dose ou adapter le traitement si nécessaire (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, divers médicaments des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX12

Mécanisme d'action

La trientine est un agent chélateur sélectif du cuivre dont le principal mécanisme d'action est d'éliminer de l'organisme le cuivre absorbé en formant un complexe stable qui est ensuite éliminé par excrétion rénale. La trientine est un chélateur à structure polyaminée et le cuivre est chélaté par formation d'un complexe stable avec les quatre atomes d'azote constitutifs dans un cycle plan. Ainsi, l'action pharmacodynamique de la trientine dépend de sa propriété chimique de chélation du cuivre et non de son interaction avec les récepteurs, les systèmes enzymatiques ou tout autre système biologique qui pourrait différer selon les espèces. La trientine pourrait également chélater le cuivre dans le tractus intestinal et ainsi inhiber son absorption.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité des gélules de trientine chez l'Homme n'a pas été établie. Au vu des données précliniques, du mécanisme d'absorption et de l'effet de premier passage élevé, on s'attend à ce que la biodisponibilité de la trientine après administration orale soit faible et fortement variable. Des études cliniques ont révélé que la trientine est absorbée avec une concentration maximale (t_{max}) atteinte entre

0,5 et 6 heures après administration chez les volontaires sains et les patients. L'exposition à la trientine est très variable entre les sujets, avec une variation allant jusqu'à 60 %.

La prise de nourriture dans les 30 minutes précédant l'administration de trientine retarde le délai avant concentration maximale de 2 heures et réduit l'absorption de la trientine de 45 % environ.

Distribution

La trientine est faiblement liée aux protéines plasmatiques humaines et est largement distribuée dans les tissus avec des concentrations relativement élevées mesurées dans le foie, le cœur et les reins chez le rat.

Biotransformation

La trientine est acétylée en deux métabolites majeurs, la N(1)-acétyl-triéthylènetétramine (MAT) et la N(1),N(10)-diacétyl-triéthylènetétramine (DAT). Les données cliniques chez les volontaires sains indiquent que l'exposition plasmatique au métabolite MAT est d'environ 3 fois celle de la trientine sous forme inchangée, tandis que l'exposition au métabolite DAT est légèrement inférieure à celle de la trientine. Les métabolites de la trientine ont des propriétés de chélation du cuivre. Toutefois, la stabilité de ces complexes cuivre est faible, du fait de l'introduction des groupes acétyle. Les données cliniques chez des volontaires sains suggèrent une contribution limitée de l'activité de chélation par les métabolites MAT et DAT. Le rôle de la MAT et de la DAT dans l'effet global de Cufence sur le taux de cuivre reste à déterminer chez les patients atteints de la maladie de Wilson.

La trientine est métabolisée par acétylation via la spermidine/spermine N-acétyltransférase et non via la N-acétyltransférase 2.

Élimination

Après absorption, la trientine et ses métabolites sont rapidement excrétés dans les urines, soit liés au cuivre, soit non liés. La fraction de la trientine administrée par voie orale non absorbée est liée au cuivre intestinal et est éliminée par excrétion fécale.

La demi-vie d'élimination de la trientine est d'environ 4 heures ($t_{1/2}$ moyen de $3,8 \pm 1,3$ heures mesurés à l'état stationnaire chez les patients atteints de la maladie de Wilson et de $4,4 \pm 4,7$ heures mesurés après une dose unique chez les volontaires sains). Les demi-vies d'élimination des deux métabolites étaient de $14,1 \pm 3,7$ heures pour la MAT et de $8,5 \pm 3,0$ heures pour la DAT après l'administration d'une dose unique de trientine chez les volontaires sains..

Populations spéciales

Âge / sexe / poids

Les données des études cliniques menées chez des patients adultes sains indiquent que l'âge, le sexe et le poids corporel ne semblent pas influencer la pharmacocinétique de la trientine.

Origine ethnique

Aucune analyse pharmacocinétique n'a été réalisée sur les différences interethniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'une série d'études de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et toxicité pour le développement embry-fœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés dans les études non cliniques sont, dans une large mesure, compatibles avec une carence en cuivre induite dans le plasma et le foie d'animaux présentant auparavant des taux de cuivre normaux et pouvaient donc être attribués à l'action pharmacologique de la trientine. Les principaux résultats toxicologiques associés à la trientine, qui ont généralement été observés chez toutes les espèces examinées, comprenaient une perte de poids ou un gain de poids plus faible, une altération des électrolytes urinaires, de faibles concentrations plasmatiques de cuivre et divers changements

histopathologiques dans les poumons (principalement une pneumonite interstitielle). Tous les effets étaient réversibles, à l'exception des effets sur les poumons ; toutefois, les doses auxquelles ces effets ont été observés sont beaucoup plus élevées que celles utilisées cliniquement. De plus, il y avait un certain doute quant à la relation avec la trientine, puisque les résultats pulmonaires ont également été observés chez la plupart des chiens témoins dans l'étude de 26 semaines. Chez le chien, on a observé une ataxie, des tremblements, une démarche anormale et une sous-activité après l'administration de doses très élevées de trientine. Certaines anomalies neurologiques fonctionnelles ont également été identifiées, en particulier chez les animaux gravement atteints, mais aucune lésion nerveuse associée n'a été observée. L'électrocardiographie n'a pas non plus été affectée.

Chez les femelles gravides, l'administration de doses élevées de trientine, associée à une réduction significative de la cuprémie, a révélé un effet précoce sur la survie embryonnaire et un poids fœtal légèrement plus faible. On n'a observé aucun signe de toxicité embryo-fœtale à des doses plus faibles, malgré les réductions de la cuprémie liées à la dose. Ces effets ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible, mais la cyclicité œstrale n'a pas été affectée et les organes reproducteurs n'ont pas été identifiés comme organes cibles lors des études générales de toxicité en administration répétée.

Le SIDS de l'OCDE relatif à la triéthylènetétramine (2002) a classé le profil génotoxique de la trientine comme faible priorité/peu préoccupant. Certaines données positives sur la mutagénicité ont été obtenues dans les études *in vitro*, mais les études *in vivo* n'ont révélé aucune activité mutagène. Aucun essai de cancérogénicité à long terme chez l'animal n'a été réalisé à ce jour avec la trientine par voie orale, mais par voie cutanée, il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de cancers par rapport à la situation de base. De plus, des données suggèrent que la trientine réduit les dommages à l'ADN endogène chez une souche de rat (Long-Evans) considérée comme représentant un modèle approprié de la maladie de Wilson. Cela suggère une réduction du risque cancérogène pour les patients atteints de la maladie de Wilson à la suite d'un traitement à la trientine.

Le dichlorhydrate de trientine a des propriétés irritantes, en particulier pour les muqueuses, les voies respiratoires supérieures et la peau, et provoque une sensibilisation cutanée chez les cobayes, les souris et l'homme (SIDS de l'OCDE relatif à la triéthylènetétramine, 2002).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression :

Gomme laque
Propylèneglycol
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après première ouverture du flacon : 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré avec un bouchon en polypropylène et un opercule thermoscellé par induction avec un sachet de gel de silice séché comme absorbeur d'humidité.

Présentation : 1 flacon de 100 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1365/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 Juillet 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES): afin de définir plus en détails l'efficacité du dichlorhydrate de trientine dans le traitement de la maladie de Wilson chez les patients présentant des symptômes principalement hépatiques, neurologiques et psychiatriques ainsi que chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et envoyer les résultats d'une étude prospective en ouvert pour examiner l'évolution clinique de la maladie hépatique, neurologique et psychiatrique du début du traitement au dichlorhydrate	Rapport final : Trimestre 4 2026 (étude principale) Trimestre 4 2023 sous-étude PK/PD

Description	Date
de trientine jusqu'à 24 mois de traitement. L'étude inclura également une sous-étude PK/PD pour évaluer la relation dose-réponse en particulier pendant la phase d'augmentation de la dose. L'étude doit être menée selon le protocole agréé.	

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE/FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cufence 200 mg gélules
trientine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 300 mg de dichlorhydrate de trientine, équivalent à 200 mg de trientine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule.
100 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après première ouverture, le flacon peut être conservé pendant 3 mois.

Date d'ouverture _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1365/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cufence 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Cufence 200 mg gélules trientine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cufence et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cufence
3. Comment prendre Cufence
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Cufence
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cufence et dans quels cas est-il utilisé

Cufence est un médicament indiqué pour le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans ou plus. Il est destiné aux patients qui ne peuvent pas prendre un autre médicament, la D-pénicillamine, en raison d'effets indésirables.

Cufence contient la substance active trientine, un agent chélateur du cuivre qui est utilisé pour éliminer l'excès de cuivre du corps. Cufence se fixe au cuivre, qui est ensuite éliminé du corps.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cufence

Ne prenez jamais Cufence

Si vous êtes allergique à la trientine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Les signes d'une réaction allergique sont une éruption cutanée, des démangeaisons, un gonflement du visage, un évanouissement et des problèmes respiratoires.

Avertissements et précautions

Votre médecin vérifiera régulièrement les symptômes de la maladie et les taux de cuivre dans votre sang et votre urine. Une surveillance régulière est particulièrement importante au début du traitement ou lorsque votre dose est modifiée, chez les enfants en croissance et les femmes enceintes, afin de s'assurer que les taux de cuivre sont maintenus à un niveau approprié. Votre médecin peut avoir besoin d'augmenter ou de diminuer votre dose de Cufence.

Des troubles du système nerveux peuvent survenir (par exemple, tremblements, manque de coordination, troubles de la parole, raideur musculaire et aggravation des contractions musculaires),

surtout chez les patients qui commencent un traitement avec Cufence. Si vous remarquez ces symptômes pendant que vous prenez Cufence, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Des réactions de type lupus (les symptômes peuvent inclure une éruption cutanée, une fièvre, des douleurs articulaires et une fatigue persistantes) ont été signalées chez certains patients passés à un traitement à la trientine après avoir reçu de la pénicillamine. Toutefois, il n'a pas été possible de déterminer si la réaction était due à la trientine ou au traitement antérieur à la pénicillamine.

Autres médicaments et Cufence

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez des comprimés de fer ou des médicaments qui neutralisent l'acide dans l'estomac, laissez un intervalle d'au moins 2 heures entre leur prise et celle de Cufence, car ils peuvent réduire l'effet de Cufence. Il est recommandé de prendre la trientine au moins une heure avant ou après la prise de tout autre médicament.

Cufence avec des aliments et des boissons

Prenez ce médicament uniquement avec de l'eau. Ne le prenez pas avec d'autres boissons, lait ou aliments, car ils peuvent réduire l'effet du médicament. Évitez de manger ou de boire (sauf de l'eau) pendant 2 heures avant et 1 heure après avoir pris Cufence.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il est très important de poursuivre le traitement pour maintenir des taux de cuivre normaux pendant la grossesse. Vous devez parler de façon approfondie avec votre médecin des bénéfices potentiels du traitement par rapport à tous les risques éventuels. Votre médecin vous recommandera le traitement et la dose les plus appropriés dans votre situation. Si vous débutez une grossesse pendant que vous prenez Cufence, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez Cufence, vous serez surveillée pendant toute votre grossesse afin de détecter d'éventuels effets sur l'enfant ou des modifications de votre taux de cuivre.

Les informations limitées disponibles suggèrent que Cufence ne passe pas dans le lait maternel, mais il n'est pas certain qu'il n'y ait aucun risque pour le bébé. Il est important d'informer votre médecin si vous allaitez ou si vous prévoyez de le faire. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter de prendre Cufence, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice de Cufence pour vous. Il déterminera le traitement et la dose les plus appropriés dans votre situation.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La trientine ne devrait pas avoir d'influence sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment prendre Cufence

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Adultes (y compris les sujets âgés)

La dose recommandée est de 4 à 8 gélules par jour, à prendre par voie orale.

Utilisation chez les enfants et les adolescents (de 5 à 17 ans)

Chez les enfants et les adolescents, la dose dépend de l'âge et du poids et sera ajustée par votre médecin. Au début du traitement, la dose varie entre 2 et 5 gélules par jour.

Mode d'administration

Votre médecin décidera de la dose qui vous convient.

La dose quotidienne totale peut être fractionnée en 2 à 4 prises selon les indications de votre médecin. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après avoir mangé.

Les patients qui ont des difficultés de déglutition doivent contacter leur médecin.

Si vous avez pris plus de Cufence que vous n'auriez dû

Si vous prenez plus de médicaments que vous ne le devriez, vous pourriez avoir des nausées, des vomissements et des étourdissements. Vous devez contacter immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé.

Si vous oubliez de prendre Cufence

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Cufence

Ce médicament est destiné à un usage à long terme parce que la maladie de Wilson est une affection à vie. N'arrêtez pas ou ne modifiez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin, même si vous vous sentez mieux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

De façon occasionnelle (*fréquence inconnue ; ne peut être estimée sur la base des données disponibles*), le traitement avec ce médicament peut causer une inflammation de l'intestin grêle ou du colon. Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, contactez **immédiatement** votre médecin :

- Douleurs abdominales intenses
- Diarrhée persistante
- Troubles du système nerveux (par exemple tremblements, manque de coordination, troubles de la parole, raideur musculaire, aggravation des contractions musculaires).

D'autres effets indésirables peuvent inclure :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Nausées (surtout au début du traitement)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Éruptions cutanées
- Anémie (vous pouvez vous sentir exceptionnellement fatigué)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cufence

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À utiliser dans les 3 mois suivant la première ouverture du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité. Ne pas utiliser si les gélules deviennent collantes ou mouillées.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cufence

- La substance active est la trientine. Chaque gélule contient 300 mg de dichlorhydrate de trientine, équivalent à 200 mg de trientine.
- Les autres composants sont
Contenu de la gélule :
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Enveloppe de la gélule :
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression :
Gomme laque
Propylèneglycol
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Comment se présente Cufence et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré avec un bouchon en polypropylène et un opercule thermoscellé par induction avec un sachet de gel de silice séché comme absorbant d'humidité. Chaque gélule est de couleur blanche, ovale, de taille 0, et porte la mention 'Cufence' imprimée à l'encre grise.

Présentation : un flacon de 100 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Univar Solutions BV

Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Pays-Bas

Fabricant

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}><{mois AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leurs traitements.