

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cufence 200 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af tríentíndíhýdróklóríði sem jafngildir 200 mg af tríentíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít, sporöskjulaga hylki í stærð 0 með áprentuðu „Cufence“ með gráu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cufence er ætlað til meðferðar við Wilsons-sjúkdómi hjá fullorðnum, unglingum og börnum, 5 ára og eldri, sem þola ekki meðferð með D-penisillamíni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal einungis hafin af sérfræðilæknum með reynslu í meðferð á Wilsons-sjúkdómi.

Skammtar

Upphafsskammturinn svarar venjulega til lægsta ráðlagða skammtsins og síðan skal aðlaga skammtinn í samræmi við klíniska svörun sjúklingsins (sjá kafla 4.4).

Ráðlagður skammtur er á bilinu 800-1.600 mg (4-8 hylki) á sólarhring í 2 til 4 aðskildum skömmtum.

Ráðlagðir skammtar af Cufence eru settir fram sem mg tríentínbase (base) (þ.e. ekki í mg af tríentíndíhýdróklóríðsaltinu) (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklindahópar

Aldraðir

Ekki liggja fyrir fullnægjandi klínískar upplýsingar um Cufence til að hægt sé að ákvarða hvort munur sé á viðbrögðum hjá öldruðum og yngri sjúklingum. Almenn skal gæta varúðar við val á skömmtum og byrja með lægstu skammtastærðir sem ráðlagðar eru fyrir fullorðna, m.t.t. aukinnar tíðni minnkaðrar lifrar-, nýrna- og hjartastarfsemi og sjúkdóma sem til staðar eru eða annarrar lyfjameðferðar.

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Þar af leiðandi er ráðlagði skammturinn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sá sami og fyrir fullorðna. Sjá sérstakar varúðarreglur í kafla 4.4.

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. Þar af leiðandi er ráðlagði skammturinn hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sá sami og fyrir fullorðna. Sjá sérstakar varúðarreglur í kafla 4.4.

Sjúklingar sem eru fyrst og fremst með einkenni frá lifur

Ráðlagði skammturinn hjá sjúklingum sem eru fyrst og fremst með einkenni frá lifur er sá sami og ráðlagður er fyrir fullorðna. Hins vegar er mælt með því að fylgjast með sjúklingum sem eru með einkenni frá lifur á tveggja til þriggja vikna fresti eftir að meðferð með Cufence er hafin.

Sjúklingar sem eru fyrst og fremst með einkenni frá taugakerfi

Ráðlagðir skammtar eru þeir sömu og fyrir fullorðna. Hins vegar skal títra hann upp í hófi og með aðgát og aðlaga samkvæmt klínískri svörun sjúklingsins, svo sem versnun skjálfta, þar sem möguleg hættu er á að einkenni frá taugakerfi versni hjá sjúklingum í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.4). Enn fremur er mælt með því að fylgjast með sjúklingum sem eru með einkenni frá taugakerfi á einnar til tveggja vikna fresti eftir að meðferð með Cufence er hafin og þar til markskammti er náð.

Börn

Skammturinn er minni en hjá fullorðnum og fer eftir aldri og líkamsþyngd. Aðlaga skal skammtinn í samræmi við klíníska svörun; í upphafi meðferðar hafa skammtar á bilinu 400–1.000 (2-5 hylki) mg verið notaðir (sjá kafla 4.4).

Börn < 5 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Cufence hjá börnum < 5 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Hylkin skal gleypa heil með vatni.

Mikilvægt er að gefa Cufence á fastandi maga, a.m.k. einni klukkustund fyrir máltíð eða tveimur klukkustundum eftir máltíð og a.m.k. einni klukkustund frá inntöku annarra lyfja, fæðu eða mjólkur (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar þegar skipt er um lyfjaform tríentíns hjá sjúklingum þar sem ólíkar gerðir tríentínsalta eru fáanlegar sem kunna að innihalda mismunandi magn tríentínbasu og hafa mismunandi aðgengi. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 4.2).

Tríentín er klóbindiefni sem sýnt hefur verið fram á að dregur úr magni járns í sermi. Í sumum tilvikum gæti þurft að gefa uppbótarárn. Við samhliða gjöf á járn til inntöku skal ekki gefa járn á sama tíma og tríentín (sjá kafla 4.5).

Samsetning tríentíns og sinks er ekki ráðlögð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun og ekki er hægt að gefa neinar sértækar skammtaráðleggingar.

Engar vísbendingar liggja fyrir um að sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíum eða magnesíum breyti verkun tríentíns en samt sem áður er ráðlagt að aðskilja gjöf þeirra (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá viðbrögðum sem líkjast rauðum úlfum hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með D-penisillamíni á meðan þeir voru í samhliða meðferð með tríentíni. Samt sem áður er ekki hægt að ákvarða hvort um orsakasamhengi við tríentín er að ræða.

Eftirlit

Sjúklingar sem fá Cufence skulu vera undir reglulegu eftirliti læknis og fylgjast skal með því hvort náðst hefur viðeigandi stjórn á einkennum og koparmagni til að hægt sé að fínstilla skammtinn, og nota til þess öll tiltæk klínísk gögn. Ráðlögð tíðni eftirlits er að minnsta kosti tvisvar á ári. Mælt er með tíðara eftirliti í upphafsfasa meðferðarinnar og við versnun sjúkdóms eða þegar skammtaaðlögun er gerð, samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis (sjá kafla 4.2).

Markmið viðhaldsmeðferðarinnar er að viðhalda magni af fríum kopar í plasma (einnig þekkt sem kopar óbundinn serúlóplasmíni í blóðvökva) og útskilnaði kopars með þvagi innan viðunandi marka.

Ákvörðun á magni af fríum kopar í sermi sem reiknað er út með því að nota mismuninn á milli heildarmagns kopars og kopars sem bundinn er serúlóplasmíni (eðlilegt magn af fríum kopar í sermi er venjulega 100 til 150 míkróg/l) getur verið gagnlegur stuðull til að fylgjast með meðferð.

Hægt er að framkvæma mælingar á útskilnaði kopars í þvagi meðan á meðferð stendur. Þar sem klóbindingarmeðferð leiðir til hækkaðra kopargilda í þvagi gefur þetta hugsanlega ekki rétta mynd af/gefur ónákvæma mynd af óhóflegu magni kopars í líkamanum, en slíkar mælingar kunna að vera gagnlegar til að mæla meðferðarfylgni.

Lýsingu á notkun viðeigandi marksviða fyrir kopargildi er að finna í klínískum verklagsreglum sem tengjast Wilson-sjúkdómi.

Eins og á við um öll lyf gegn koparuppsöfnun fela þau í sér hættu á koparskort, sem er sérstaklega skaðlegt fyrir börn og barnshafandi konur (sjá kafla 4.6), þar sem kopar er nauðsynlegur fyrir eðlilegan vöxt og andlegan þroska. Því ber að fylgjast með einkennum ofmeðhöndlunar.

Sjúklingar með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi sem fá tríentín skulu vera undir reglulegu eftirliti læknis til að hafa viðeigandi stjórn á einkennum og kopargildum. Einnig er ráðlagt að hafa náði eftirlit með nýrna- og/eða lifrarstarfsemi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Versnun einkenna frá taugakerfi getur komið fram í upphafi klóbindingarmeðferðar vegna óhóflegs magns af fríum kopar í sermi meðan á upphafssvörun við meðferðinni stendur. Þessi áhrif geta verið greinilegri hjá sjúklingum með fyrirbyggjandi einkenni frá taugakerfi. Mælt er með að fylgjast náði með sjúklingum vegna slíkra teikna og einkenna og að íhuga títrun með aðgát til að ná ráðlögðum meðferðarskammti og til að minnka skammt eftir þörfum.

Íhuga skal aðlögun á skammti tríentíns ef um er að ræða teikn um minnkandi verkun, svo sem (viðvarandi) aukningu á lifrarentímum og versnun skjálfta. Þegar tríentínskammtar eru aðlagðir skal gera það í litlum skrefum. Einnig má minnka skammt tríentíns ef um er að ræða aukaverkanir af völdum tríentíns, svo sem vandamál í meltingarfærum og breytingar á blóðfræðilegum þáttum. Minnka skal tríentínskammta niður í þolanlegri skammta en þá má auka á ný þegar aukaverkanir hafa gengið til baka.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Sink

Upplýsingar sem styðja samhliða notkun á sinki og tríentíni eru ófullnægjandi. Samsetning tríentíns og sinks er ekki ráðlögð þar sem milliverkun þessara lyfja er líkleg og til þess fallin að draga úr verkun beggja virku efnanna.

Önnur lyf gegn koparuppsöfnun

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við samhliða gjöf tríentíns og D-penisillamíns.

Matur

Tríentín frásogast illa við inntöku og fæða hamlar frásogi tríentíns enn frekar. Sérstakar rannsóknir á milliverkunum hafa verið framkvæmdar með tríentín hjá heilbrigðum einstaklingum og sýnir að dregið er úr frásogi tríentíns um allt að 45%. Altæk útsetning er afar mikilvæg fyrir helsta verkunarmáta, koparklóbindingu (sjá kafla 5.1). Því er ráðlagt að tríentín sé tekið a.m.k. einni klukkustund fyrir máltíð eða tveimur klukkustundum eftir máltíð og a.m.k. einni klukkustund frá inntöku annarra lyfja, fæðu eða mjólkur. Þetta hámarkar frásog tríentíns og dregur úr líkum á að lyfið bindist málmum í fæðu í meltingarveginum og myndi með því flóka (sjá kafla 4.2).

Önnur lyf

Komið hefur í ljós að tríentín dregur úr magni járns í sermi. Í sumum tilvikum gæti því þurft að gefa uppbotarjárn. Við samhliða gjöf á járn til inntöku eða annarra þungmálma skal gefa slík lyf á öðrum tíma en tríentín til að koma í veg fyrir myndun flóka (sjá kafla 4.4).

Þrátt fyrir að engar vísbendingar liggi fyrir um að sýrubindandi lyf með kalsíum eða magnesíum breyti verkun tríentíns, er góð regla að aðskilja gjöf þeirra (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tríentíns á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, sem voru líklega afleiðing af koparskortri af völdum tríentíns (sjá kafla 5.3).

Eingöngu skal nota tríentín á meðgöngu eftir ítarlegt mat á ávinningi lyfjagjafar og áhættu sem fylgir því að stöðva meðferð hjá viðkomandi sjúklingi. Þættir sem hafa þarf í huga eru m.a. þekkt áhætta í tengslum við Wilsons-sjúkdóminn, þ.e. ef hann er ómeðhöndlaður eða ekki meðhöndlaður með fullnægjandi hætti, áhætta tengd því hve langt sjúkdómurinn er genginn, hættan af öðrum meðferðum sem eru í boði og hugsanleg áhrif tríentíns (sjá kafla 5.3).

Ef halda á áfram meðferð með tríentíni í kjölfar mats á áhættu/ávinningi skal íhuga að minnka skammtinn af tríentíni í lægsta virka skammt og fylgjast með því að farið sé eftir meðferðaráætlun.

Fylgjast skal náið með meðgöngunni til að greina hugsanlegan fósturskaða og til að meta magn kopars í sermi móðurinnar alla meðgönguna. Aðlaga skal skammt tríentíns til að halda magni kopars í sermi innan eðlilegra marka. Þar sem kopar er nauðsynlegur fyrir eðlilegan vöxt og andlegan þroska getur aðlögun skammta verið nauðsynleg til að tryggja að fóstrið verði ekki fyrir koparskortri og mikilvægt er að hafa náið eftirlit með sjúklingnum (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal með koparmagni í sermi og gildum serúlóplasmíns hjá börnum mæðra sem fá meðferð með tríentíni þar sem við á.

Brjóstgjöf

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir sem benda til þess að tríentín skiljist ekki út í brjóstamjólk. Hins vegar er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með tríentíni.

Frjósemi

Ekki er þekkt hvort tríentín hafi áhrif á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tríentín hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ógleði er algeng aukaverkun í upphafi meðferðar og stundum geta húðútbrot komið fram. Greint hefur verið frá skeifugarnarbólgu og verulegri ristilbólgu. Versnandi einkenni frá taugakerfi geta komið fram í upphafi meðferðar.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan sem kemur fram hér á eftir er í samræmi við MedDRA líffæraflokkun (líffæraflokkun og kjörheiti). Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<i>MedDRA-flokkun eftir líffærum</i>	<i>Aukaverkun</i>
Blóð og eitlar:	Sjaldgæfar: Blóðleysi
	Sjaldgæfar: Vanmyndunarblóðleysi
	Sjaldgæfar: Járnkímfrumublóðleysi (sideroblastic anaemia)
Taugakerfi:	Sjaldgæfar: Vöðvaspennutruflun
	Sjaldgæfar: Skjálfti
	Tíðni ekki þekkt: Tormæli
	Tíðni ekki þekkt: Vöðvastífleiki
	Tíðni ekki þekkt: Versnandi einkenni frá taugakerfi
Ónæmiskerfi:	Tíðni ekki þekkt: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome)
	Tíðni ekki þekkt: Nýrnabólga af völdum rauðra úlfa
Meltingarfæri:	Algengar: Ógleði
	Tíðni ekki þekkt: Ristilbólga
	Tíðni ekki þekkt: Skeifugarnarbólga
Húð og undirhúð:	Sjaldgæfar: Útbrot

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá versnandi einkennum frá taugakerfi í upphafi meðferðar hjá sjúklingum með Wilsons-sjúkdóm sem meðhöndlaðir eru með koparklóbíndiefnum, þ.m.t. tríentíni, og eru með einkenni á borð við vöðvaspennutruflun, stífleika, skjálfta og tormæli (sjá kafla 4.2).

Börn

Klínískar rannsóknir með Cufence sem tóku til takmarkaðs fjölda barna á aldrinum 5 til 17 ára, við upphaf meðferðar, gáfu til kynna að búast megi við að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum sé eins og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum ofskömmunar af þríglýsi. Í tilvikum allt að 20 g af tríentínbasa voru engin augljós aukaverkun tilkynnt. Stór ofskömmun, 40 g af tríentínbasa, olli sjálf-takmarkandi sundli og uppköstum án annarra klínískra afleiðinga eða marktækra lífefnafræðilegra afbrigða.

Komi til ofskömmunar skal fylgjast með sjúklingnum, gera viðeigandi lífefnafræðilega greiningu og veita einkenameðferð. Það er ekkert mótefni.

Langvinn ofmeðferð getur leitt til koparskorts og afturkræfs sideróblastíks blóðleysis. Hægt er að fylgjast með ofmeðferð og ofgnótt kopar með því að nota gildi þvags koparútskilnaðar og kopar sem ekki er bundinn ceruloplasmin. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með til að hámarka skammtinn eða laga meðferð ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX12.

Verkunarháttur

Tríentín er sértækt koparklóbíndiefni sem eykur altækt brotthvarf tvígilds kopars úr líkamanum með því að mynda stöðugan flóka sem skilst auðveldlega út um nýru. Tríentín er klóbíndiefni sem líkist fjölamíni að byggingu og koparinn er klóbundinn með því að mynda stöðugan flóka með niturefnunum fjórum sem eru efnisþættir í tvívíðum hring (planar ring). Þar af leiðandi eru lyfhrif tríentíns háð efnafraðilegum eiginleikum klóbundna koparsins en ekki milliverkunum við viðtaka, ensímkerfi eða önnur líffræðileg kerfi sem gætu verið mismunandi milli tegunda. Tríentín getur hugsanlega einnig klóbundið kopar í meltingarvegi og hamlað þannig frásogi kopars.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lífaðgengi tríentíns hylkja hjá mannfólki hefur ekki verið staðfest. Byggt á forklínískum gögnum, frásogsverkun og mikið umbrot við fyrstu umferð í lifur, þá er gert ráð fyrir því að lífaðgengi tríentíns sé lágt og mjög breytilegt eftir inntöku. Klínískar rannsóknir sýna að tríentíns á t_{max} sér stað milli 0,5 og 6 klukkustundum eftir inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og hjá sjúklingum. Útsetning fyrir tríentín virðist vera mjög breytileg milli einstaklinga, með frávik allt að 60%.

Neysla matar innan 30 mínútna fyrir gjöf með tríentín, seinkar hámarksþéttni um 2 klukkustundir og dregur úr frásogsmagni tríentíns um u.þ.b. 45%.

Dreifing

Tríentín binst lítið við plasmaprótein hjá mönnum, dreifist víða í vefjum og mælist í tiltölulega hárrí þéttni í lifur, hjarta og nýrum í rottum.

Umbrot

Tríentín er asetýlað í tvö meginumbrotsefni, N(1)-asetýltríetýlentetramín (MAT) og N(1), N(10)-díasetýltríetýlentetramín (DAT). Klínísk gögn hjá heilbrigðum einstaklingum benda til þess að útsetning blóðvökva fyrir MAT umbrotsefninu er u.þ.b. þrjú sinnum meiri en með óbreytt tríentín á meðan útsetning fyrir DAT umbrotsefninu er örlítið minni samanborið við tríentín. Umbrotsefni tríentín búa yfir Cu-klóbíndandi eiginleikum, hins vegar er stöðuleiki þessara Cu-samstæða lítill vegna tilkomu Asetýl-hópa. Klínísk gögn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að klóbíndandi virkni MAT og DAT hafi takmörkuð áhrif. Ekki hefur verið lagt mat á það hversu mikinn þátt MAT og DAT eiga í heildaráhrifum Cufence á kopargildi hjá sjúklingum með Wilsons-sjúkdóm.

Tríentín umbrotnar með asetýleringu með spermidín/spermín N-asetýltransferasa en ekki með N-asetýltransferasa 2.

Brotthvarf

Eftir frásög skilst tríentín og umbrotsefni þess út í þvagi, ýmist bundið við kopar eða óbundið. Ófrásogað brot af tríentín sem gefið er með inntöku binst við kopar í þörmum og skilst út með hægðum.

Brotthvarfshelmingunartími tríentíns er u.þ.b. 4 klst. (meðaltal $t_{1/2}$ af $3,8 \pm 1,3$ klst mælt við stöðugt ástand hjá sjúklingum með Wilsons sjúkdóm og $4,4 \pm 4,7$ klst mælt eftir stakan skammt hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum). Brotthvarfshelmingunartími þessara tveggja umbrotsefna var $14,1 \pm 3,7$ klst. fyrir MAT og $8,5 \pm 3,0$ klst. fyrir DAT eftir stakan skammt með tríentíni hjá heilbrigðum einstaklingum.

Sérstakir hópar

Aldur / kyn / líkamsþyngd

Gögn úr klínískum rannsóknum sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum bentu til þess að aldur, kyn og líkamsþyngd virðist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf tríentíns.

Kynþáttur

Enginn greining á lyfjahvörfum hefur verið framkvæmd með tilliti til áhrifa þjóðernis.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli nokkurra rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi í tengslum við hjarta- og æðakerfi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á fósturþroska.

Áhrif sem sáust í forklínískum rannsóknum voru að mestu í samræmi við koparskort af völdum lyfsins í blóðvökva og lifur hjá dýrum sem höfðu áður koparmagn innan eðlilegra marka og geta þannig stafað af lyfjafræðilegri verkun tríentíns. Helstu eiturefnafræðilegu niðurstöðurnar sem tengdust tríentíni, og sáust yfirleitt hjá öllum dýrategundum sem voru rannsakaðar, voru m.a. þyngdartap eða minni þyngdaraukning, breyting á söltum í þvagi, lág gildi kopars í blóðvökva og ýmsar vefjafræðilegar breytingar í lungum (aðallega millivefslungnabólga). Öll áhrifin voru afturkræf, að undanskildum áhrifum á lungu; en hins vegar voru skammtastærðirnar þar sem þessi áhrif komu fram langt umfram þá skammta sem eru notaðir við meðferð. Enn fremur lék einhver vafi á tengslum við tríentín þar sem áhrif á lungu komu einnig fram hjá flestum hundum í samanburðarhópnum í 26 vikna rannsókninni. Hjá hundum kom fram slingur, skjálfti, óeðlilegt göngulag og vanvirkni eftir gjöf á tríentíni í mjög stórum skömmtum. Einnig greindust nokkur frávik í taugakerfi sem höfðu áhrif á líkamsstarfsemi, einkum hjá dýrum með mikil sjúkdómseinkenni, en engar tengdar taugaskemmdir komu fram. Engin áhrif sáust á hjartarafriti.

Hjá ungafullum dýrum var sýnt fram á snemmkomin áhrif á lifun fósturvísa og örlítið minni fósturþyngd þegar tríentín var gefið í stórum skömmtum sem tengdir eru marktækri lækun koparmagns í sermi. Engin merki um eiturverkanir á fósturvísi/fóstur komu fram við lægri skammta þrátt fyrir skammtaháðar lækkanir á koparmagni í sermi. Þessi áhrif komu einungis fram við útsetningu sem talin er vera nægjanlega mikið umfram hámarksútsetningu hjá mönnum til að hún hafi lítið vægi við klíníska notkun.

Engar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir en engin áhrif sáust á tímgunarhring og æxlunarfæri voru ekki tilgreind sem markliffæri í almennum rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta.

Upplýsingar úr gagnasafni OECD fyrir skimun (OECD SIDS) um tríetýlentetramín frá 2002 flokkar eiturverkun tríentíns á erfðaefni sem vægt forgangsmál/áhyggjuefni. Nokkrar jákvæðar niðurstöður varðandi stökkbreytandi eiginleika fengust *in vitro* en prófunarkerfi *in vivo* sýndu enga stökkbreytandi verkun. Engar langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum tríentíns til inntöku hafa verið gerðar hjá dýrum en við gjöf um húð kom ekki fram nein aukning á krabbameinum fram yfir

upphafsgildi. Þar að auki eru vísbendingar um að tríentín dragi í raun úr innrænum skemmdum á DNA hjá rottuafbrigði (Long-Evans Cinnamon) sem talið er eiga við sem líkan fyrir Wilsons-sjúkdóminn. Þetta bendir til þess að krabbameinsáhætta af völdum tríentínmeðferðar hjá sjúklingum með Wilsons-sjúkdóm sé minni.

Tríentíndihýdróklóríð er þekkt fyrir ertandi áhrif, sérstaklega í slímhúðum, efri öndunarvegi og húð og veldur húðnæmi hjá naggrísnum, músnum og mönnum (OECD SIDS tríetýlentetramín, 2002).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkisskel:

Gelatín
Títandíoxíð (E171)

Prentblek:

Gljálakk
Própýlenglýkól
Títandíoxíð (E171)
Svart járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir að glasið hefur verið opnað: 3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins áður en pakking hefur verið rofin. Eftir að pakking hefur verið rofin skal geyma það í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gulbrúnt glas úr gleri með pólýprópýlenloki og hitainnsigli og poka með þurrkuðu kísilhlaupi sem þurrkefni.

Pakkningastærð: 1 glas með 100 hörðum hylkjum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1365/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júlí 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram PSUR koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi (MAH) skal leggja fram fyrstu PSUR innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi (MAH) skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytingar á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að ákvarða betur verkun trientíndíhýdróklóríðs í meðferð við Wilson-sjúkdómi hjá sjúklingum sem helst hafa einkenni í lifur, taugakerfi eða geðræn einkenni, sem og hjá börnum ætti markaðsleyfishafi að framkvæma og leggja fram niðurstöður úr opinni og framskyggnri rannsókn til að meta klínísku birtingarmynd sjúkdóms í lifur, taugakerfi eða geðræna sjúkdóma frá upphafi meðferðar með trientíndíhýdróklóríði til 24 mánaða meðferðar. Rannsóknin mun einnig innihalda undirannsókn á PK/PD til að meta skammtaháð samband, einkum við skammtaaukningu. Framkvæma ætti rannsóknina í samræmi við samþykktu rannsóknaráætlun.	Lokaskýrsla: 4. ársfjórðungur 2025 (aðalrannsókn) 4. ársfjórðungur 2022 PK/PD undirannsókn

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA/GLAS

1. HEITI LYFS

Cufence 200 mg hörð hylki
tríentín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 300 mg af tríentíndíhýdróklóríði sem jafngildir 200 mg af tríentíni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki.
100 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir að glasið hefur verið opnað má geyma það í 3 mánuði.

Opnunardagsetning _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli eftir að umbúðir hafa verið opnaðar.
Má ekki frjósa.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1365/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Cufence 200mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Cufence 200 mg hörð hylki tríentín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cufence og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cufence
3. Hvernig nota á Cufence
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cufence
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cufence og við hverju það er notað

Cufence er lyf til meðferðar við Wilsons-sjúkdómi hjá fullorðnum, unglingum og börnum, 5 ára og eldri. Það er ætlað sjúklingum sem geta ekki tekið annað lyf, D-penisillamín, vegna aukaverkana.

Cufence inniheldur virka efnið tríentín, koparklóbindiefni sem er notað til að fjarlægja umframkopar úr líkamanum. Cufence binst við koparinn, sem skilst svo úr líkamanum.

2. Áður en byrjað er að nota Cufence

Ekki má nota Cufence

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir tríentíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Einkenni ofnæmisviðbragða eru meðal annars útbrot, kláði, þroti í andliti, yfirlið og öndunarerfiðleikar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn tekur reglulega blóð- og þvagprufur til að fylgjast með einkennum sjúkdómsins og koparmagninu. Reglulegt eftirlit er sérstaklega mikilvægt við upphaf meðferðar eða þegar skammti er breytt, hjá börnum á vaxtarskeiði og hjá barnshafandi konum til að tryggja að réttum kopargildum sé viðhaldið. Læknirinn getur þurft að auka eða minnka skammt Cufence.

Einkenni frá taugakerfi geta komið fram (til dæmis skjálfti, skortur á samhæfingu, þvoglumælg, vöðvastífleiki og versnun vöðvakrampa), sérstaklega hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð með Cufence. Þú verður að láta lækninn vita strax ef þú finnur fyrir slíkum einkennum meðan þú tekur Cufence.

Viðbrögð sem líkjast rauðum úlfum (einkennin geta m.a. verið langvarandi útbrot, hiti, verkir í liðum og þreyta) hafa verið tilkynnt af sumum sjúklingum sem skiptu yfir á tríentín eftir meðferð með

penisillamínlyfi. Þrátt fyrir það tókst ekki að ákvarða hvort viðbrögðin voru af völdum tríentíns eða vegna fyrri penisillamínmeðferðar.

Notkun annarra lyfja samhliða Cufence

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú tekur járntöflur eða lyf sem binda magasýrur skaltu taka slík lyf a.m.k. 2 klst. fyrir eða eftir töku Cufence vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum Cufence.

Mælt er með því að tríentín sé tekið að minnsta kosti klst. frá því önnur lyf eru tekin.

Notkun Cufence með mat eða drykk

Takið lyfið eingöngu með vatni. Ekki taka það með öðrum drykkjum, mjólk eða matvælum vegna þess að matur og drykkur getur dregið úr áhrifum lyfsins. Forðist að borða og drekka (fyrir utan vatn) 1 klukkustund fyrir töku Cufence og í 2 klukkustundir eftir töku lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Mjög mikilvægt er að halda áfram meðferð til að viðhalda eðlilegum kopargildum á meðgöngu. Þú skalt ræða hugsanlegan ávinning af meðferðinni við lækninn og íhuga hugsanlega áhættu. Læknirinn mun ráðleggja þér hvaða meðferð og skammtur á best við í þínu tilviki. Ræddu við lækninn ef þú verður þunguð meðan þú tekur Cufence.

Ef þú ert þunguð og tekur Cufence, verður fylgst með þér alla meðgönguna hvað varðar hugsanleg áhrif á barnið eða breytingar á magni kopars.

Takmarkaðar upplýsingar sem fyrir liggja benda til þess að Cufence skiljist ekki út í brjóstamjólk, en ekki er öruggt að engin áhætta sé til staðar fyrir barnið. Mikilvægt er að láta lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti eða hefur hug á því. Læknirinn mun þá hjálpa þér að ákveða hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta töku Cufence, miðað við kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning af Cufence fyrir móðurina. Læknirinn mun ákveða hvaða meðferð og skammtur á best við í þínu tilviki.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að tríentín hafi áhrif á hæfni þína til að aka eða stjórna vélum.

3. Hvernig nota á Cufence

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fullorðnir (þar með talið aldraðir)

Venjulegur skammtur er á bilinu 4 til 8 hylki á dag, til inntöku.

Notkun handa börnum og unglingum (5 til 17 ára)

Skammtur fyrir börn og unglinga fer eftir aldri og líkamsþyngd, og læknirinn sér um að finna réttan skammt. Við upphaf meðferðar er skammturinn á bilinu 2 til 5 hylki á dag.

Lyfjagjöf

Læknirinn ákvarðar rétta skammta fyrir þig.

Hægt er að skipta heildardagskammti í 2 til 4 minni skammta, eins og læknirinn segir til um. Gleypið hylkin heil með glasi af vatni á fastandi maga a.m.k. 1 klst. fyrir máltíð eða 2 klst. eftir máltíð.

Sjúklingar sem eiga erfitt með að kyngja skulu hafa samband við lækninn.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notað er meira af lyfinu en mælt er fyrir um getur þú fundið fyrir ógleði, uppköstum og sundli. Þú verður að hafa samband við lækninn eða annan heilbrigðisstarfsmann tafarlaust.

Ef gleymist að taka Cufence

Ef skammtur gleymist á að taka næsta skammt á réttum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Cufence

Lyfið er til langtímanotkunar því Wilsons-sjúkdómur er ævilangt ástand. Ekki má hætta meðferð eða breyta henni án samráðs við lækninn, jafnvel þótt þér líði betur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Stundum (*tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum*), getur meðferð með þessu lyfi valdið bólgu í smáþörmum eða ristli. Hafðu **tafarlaust** samband við lækninn ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

- Miklir kviðverkir
- Þrálátur niðurgangur
- Einkenni frá taugakerfi (til dæmis skjálfti, skortur á samhæfingu, þvoglumælg, vöðvastífleiki, versnun vöðvakrampa).

Aðrar aukaverkanir geta meðal annars verið:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði (sérstaklega við upphaf meðferðar)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Húðútbrot
- Blóðleysi (þú getur fundið fyrir óvenjumikilli þreytu)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, [sjá Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cufence

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða á glasinu og á ytri öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Notið innan 3 mánaða eftir að glasið hefur verið opnað. Gætið þess að glasið sé vel lokað til að verja það fyrir raka. Notið ekki ef hylkin verða klístruð eða blaut. Eftir að búið er að opna glasið, geymið í kæli (2 °C - 8 °C). Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cufence inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tríentín. Hvert hylki inniheldur 300 mg af tríentíndíhýdróklóríði sem jafngildir 200 mg af tríentíni.
- Önnur innihaldsefni eru
Innihald hylkis:
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkisskel:

Gelatín
Títandíoxíð (E171)

Prentblek:

Gljálakk
Própýlenglýkól
Títandíoxíð (E171)
Svart járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Cuprior og pakkningastærðir

Gulbrúnt glas úr gleri með pólýprópýlenloki og hitainnsigli og poka með þurrkuðu kísilhlaupi sem þurrkefni. Hvert hart hylki er hvítt og sporöskjulaga af stærð 0 með áprentuðu Cufence með gráu bleki.

Pakkningastærð: eitt glas með 100 hörðum hylkjum.

Markaðsleyfishafi

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

Framleiðandi

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.