

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cufence 200 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 300 mg trientindihydroklorid tilsvarende 200 mg trientin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvit, oval kapsel av størrelse 0, påtrykt «Cufence» med grått blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Cufence er indisert til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og eldre med intoleranse overfor D-penicillaminbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal kun initieres av spesialistleger med erfaring fra behandling av Wilsons sykdom.

Dosering

Startdosen tilsvarende som regel den laveste anbefalte dosen, og dosen skal deretter tilpasses i samsvar med pasientens kliniske respons (se pkt. 4.4).

Den anbefalte dosen er 800–1600 mg (4–8 kapsler) daglig i 2 til 4 oppdelte doser.

De anbefalte dosene av Cufence er uttrykt som mg av trientinbase (dvs. ikke som mg av trientindihydrokloridsalt) (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Tilgjengelig klinisk informasjon for Cufence er utilstrekkelig til å kunne fastslå om det finnes forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter. Generelt bør det utvises forsiktighet ved valg av dose, vanligvis ved å starte i nedre del av det anbefalte doseringsintervallet for voksne. Det må tas hensyn til den økte frekvensen av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, og av samtidig sykdom eller annen legemiddelbehandling.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes begrenset informasjon om pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor er den anbefalte dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon den samme som for voksne. Se pkt. 4.4 for spesifikke forsiktighetsregler.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes begrenset informasjon om pasienter med nedsatt leverfunksjon. Derfor er den anbefalte dosen for pasienter med nedsatt leverfunksjon den samme som for voksne. Se pkt. 4.4 for spesifikke forsiktighetsregler.

Pasienter som primært viser leversymptomer

Den anbefalte dosen for pasienter som primært viser leversymptomer, er den samme som den anbefalte dosen for voksne. Det tilrådes imidlertid at pasienter som viser leversymptomer, følges opp hver andre til tredje uke etter oppstart av Cufence-behandlingen.

Pasienter som primært viser nevrologiske symptomer

Doseanbefalingene er de samme som for voksne. Opptitrering skal imidlertid utføres med moderasjon og overveielse og tilpasses pasientens kliniske respons, for eksempel ved forverret tremor, siden pasientene kan oppleve nevrologisk forverring ved oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4). Det tilrådes videre å overvåke pasienter som viser nevrologiske symptomer, hver uke eller annenhver uke etter oppstart av behandlingen med Cufence, til måldosen er oppnådd.

Pediatrisk populasjon

Dosen er lavere enn for voksne og er avhengig av alder og kroppsvekt. Dosen skal tilpasses i samsvar med klinisk respons; 400–1 000 mg (2-5 kapsler) er blitt brukt ved oppstart av behandling (se pkt. 4.4).

Barn < 5 år

Sikkerhet og effekt av Cufence hos barn i alderen 0 til 5 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kapslene skal svelges hele med vann.

Det er viktig at Cufence gis på tom mage, minst én time før måltider eller to timer etter måltider, og med minst én times mellomrom fra inntak av andre legemidler, mat eller melk (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når pasienten bytter fra en annen trientinformulering, anbefales det å utvise forsiktighet, siden det finnes ulike trientinsalter som kan ha ulikt trientininnhold (base) og ulik biotilgjengelighet. Dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trientin er et chelaterende legemiddel som har vist seg å redusere jernnivåene i serum. I enkelte tilfeller kan jerntilskudd være nødvendig. Samtidig peroralt jern skal administreres på et annet tidspunkt enn trientin (se pkt. 4.5).

Det er ikke anbefalt å bruke trientin i kombinasjon med sink. Det foreligger kun begrensede data på samtidig bruk, og det kan ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger.

Det finnes ingen holdepunkter for at antacida som inneholder kalsium og magnesium, endrer effekten av trientin, men det er anbefalt å administrere disse separat (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som var tidligere behandlet med D-penicillamin, er det rapportert lupuslignende reaksjoner under etterfølgende behandling med trientin. Det er imidlertid ikke mulig å fastslå om det foreligger en årsakssammenheng med trientin.

Overvåking

Pasienter som får Cufence, skal få jevnlig medisinsk tilsyn og overvåkes ved hjelp av alle tilgjengelige kliniske data, slik at de kliniske symptomene og kobbernivåene holdes under kontroll, og at behandlingen blir optimal. Det anbefales at overvåkingen utføres minst to ganger i året. Hyppigere overvåking er anbefalt i den første behandlingsfasen og i faser med sykdomsprogresjon, eller når det utføres dosejusteringer etter anvisning fra den behandlende legen (se pkt. 4.2).

Formålet med vedlikeholdsbehandlingen er at nivåene av fritt kobber i plasma (også kalt ikke-ceruloplasminkobber i plasma) og urinekskresjon av kobber holdes innenfor de akseptable grenseverdiene.

Bestemmelsen av serumfritt kopper, beregnet ved hjelp av differansen mellom totalt kopper og ceruloplasminbundet kobber (normalt nivå av fritt kobber i serum er som regel 100 til 150 mikrogram/l), kan være en nyttig indeks for å overvåke behandlingen.

Måling av urinekskresjon av kobber kan bli utført under behandlingen. Ettersom chelaterende behandling fører til økte kobbernivåer i urin, kan/vil ikke dette gi et nøyaktig bilde av mengden overflødig kobber i kroppen, men det kan være et nyttig mål på samsvar med behandlingen.

Bruk av hensiktsmessige mål for kobberparameteret er beskrevet i retningslinjer for klinisk praksis knyttet til Wilsons sykdom.

I likhet med alle anti-kobber-legemidler medfører overbehandling en risiko for kobbermangel. Det er spesielt skadelig for barn og gravide kvinner (se pkt. 4.6), siden kobber er nødvendig for riktig vekst og mental utvikling. Manifestasjoner av overbehandling må derfor overvåkes.

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon som får trientin, skal overvåkes jevnlig for egnet kontroll av symptomer og kobbernivåer. Det anbefales også nøye overvåking av nyre- og/eller leverfunksjonen hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Forverring av nevrologiske symptomer kan forekomme ved starten av den chelaterende behandlingen grunnet overflødig fritt kobber i serum ved den første responsen på behandlingen. Denne effekten kan være mer åpenbar hos pasienter med eksisterende nevrologiske symptomer. Det anbefales at pasientene overvåkes nøye etter tegn på dette, og at forsiktig titrering vurderes for å oppnå den anbefalte terapeutiske dosen, og at dosen reduseres ved behov.

Justeringer av trientindosen skal vurderes ved tegn på redusert effekt, for eksempel (vedvarende) økning i leverenzymene og forverring av tremor. Justering av trientindosene skal utføres i små trinn. Trientindosen kan også reduseres hvis trientin forårsaker bivirkninger, for eksempel gastrointestinale problemer og hematologiske endringer. Trientindosene bør reduseres til mer tolererbare doser, og de kan økes igjen når bivirkningene er borte.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Sink

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å støtte samtidig bruk av sink og trientin. Kombinasjonen av trientin med sink er ikke anbefalt, siden det er sannsynlighet for interaksjon mellom sink og trientin, noe som reduserer effekten av begge virkestoffene.

Andre anti-kobber-legemidler

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført vedrørende samtidig administrasjon av trientin og D-penicillamin.

Mat

Trientin absorberes dårlig etter oralt inntak, og mat hemmer absorpsjonen av trientin ytterligere. Spesifikke interaksjonsstudier med mat har vært utført med trientin hos friske forsøkspersoner, og disse viser en reduksjon i omfanget av absorpsjon av trientin på opptil 45 %. Siden systemisk eksponering er avgjørende for den primære virkningsmekanismen, kopperchelatering (se pkt. 5.1), er det anbefalt å ta trientin minst 1 time før måltider eller 2 timer etter måltider, og med minst 1 times mellomrom fra inntak av andre legemidler, mat eller melk for å muliggjøre maksimal absorpsjon og redusere sannsynligheten for at det dannes komplekser via metallbinding i gastrointestinaltraktus (se pkt. 4.2).

Andre produkter

Trientin er påvist å redusere jernnivåer i serum. Jerntilskudd kan derfor i enkelte tilfeller være nødvendig. Samtidig peroralt jern eller andre tungmetaller skal administreres på et annet tidspunkt enn trientin for å forhindre at det dannes komplekser (se pkt. 4.4).

Selv om det ikke finnes holdepunkter for at antacida som inneholder kalsium og magnesium endrer effekten av trientin, er det god praksis å administrere disse separat (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av trientin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, noe som antageligvis er et resultat av trientinindusert kobbermangel (se punkt 5.3).

Ved graviditet skal trientin kun brukes etter nøye overveielse av fordelene opp mot risikoene som er forbundet med å seponere behandlingen hos den enkelte pasienten. Faktorer som skal overveies, inkluderer de kjente risikoene forbundet med ubehandlet eller underbehandlet Wilsons sykdom, risikoer forbundet med sykdomsstadiet, risikoen med de tilgjengelige alternative behandlingene og de mulige effektene av trientin (se pkt. 5.3).

Hvis behandlingen med trientin forsetter etter risiko-/fordelsanalysen, bør man overveie å redusere dosen av trientin til den laveste effektive dosen og overvåke samsvar med behandlingsregimet.

Svangerskapet skal overvåkes nøye for å påvise mulig føtal abnormitet og for å evaluere maternale kobbernivåer i serum i løpet av svangerskapet. Dosen av trientin skal justeres slik at kobbernivåene i serum forblir i normalområdet. Siden kobber er nødvendig for riktig vekst og mental utvikling, kan det være nødvendig å utføre dosejusteringer for å unngå kobbermangel hos fosteret. Det er avgjørende med nøye overvåkning av pasienten (se pkt. 4.4).

Barn til mødre som behandles med trientin, skal overvåkes med tanke på serumverdiene av kobber og ceruloplasmin hvis det er relevant.

Amming

Begrensede kliniske data antyder at trientin ikke blir utskilt i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan imidlertid ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med trientin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ukjent om trientin har en effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Trientin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det er vanlig at det forekommer kvalme ved den første behandlingen. Det kan noen ganger forekomme hudutslett. Duodenitt og alvorlig kolitt er rapportert. Det kan forekomme neurologisk forverring ved oppstarten av behandlingen.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor samsvarer med MedDRA-klassifikasjonen for organklasser (SOC og foretrukket terminologi). Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA-database for organklasser	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	Mindre vanlige: Anemi
	Mindre vanlige: Aplastisk anemi
	Mindre vanlige: Sideroblastisk anemi
Neurologiske sykdommer:	Mindre vanlige: Dystoni
	Mindre vanlige: Tremor
	Ikke kjent: Dysartri
	Ikke kjent: Muskelstivhet
	Ikke kjent: Neurologisk forverring
Forstyrrelser i immunsystemet:	Ikke kjent: Lupuslignende syndrom
	Ikke kjent: Lupusnefritt
Gastrointestinale sykdommer:	Vanlige: Kvalme
	Ikke kjent: Kolitt
	Ikke kjent: Duodenitt
Hud- og underhudssykdommer:	Mindre vanlige: Utslett

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Neurologisk forverring er rapportert ved starten av behandlingen av Wilsons sykdom hos pasienter som behandles med kobberchelaterende legemidler, inkludert trientin, med symptomer som for eksempel dystoni, stivhet, tremor og dysartri (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Kliniske studier med Cufence som inkluderte et begrenset antall barn i alderen 5 til 17 år ved starten av behandlingen, indikerte at frekvensen, typen og alvorlighetsgraden av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Noen ganger har det blitt rapportert om overdose av trientin. I tilfeller opptil 20 g trientinbase var det ingen tilsynelatende bivirkninger rapportert. En stor overdose på 40 g trientinbase resulterte i selvbegrensende svimmelhet og oppkast uten andre kliniske sekvenser eller signifikante biokjemiske avvik.

Ved overdosering bør pasienten observeres, passende biokjemisk analyse og symptomatisk behandling. Det er ingen motgift.

Kronisk overbehandling kan føre til kobbermangel og reversibel sideroblastisk anemi. Overbehandling og overflødig kobberfjerning kan overvåkes ved å bruke verdier av urin kobberutskillelse og ikke-ceruloplasminbundet kobber. Nært overvåking er nødvendig for å optimalisere dosen eller tilpasse behandlingen om nødvendig (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler for fordøyelse og metabolisme, diverse legemidler for fordøyelse og metabolisme, ATC-kode: A16AX12

Virkningsmekanisme

Trientin er et kobberselektivt chelaterende legemiddel som forsterker systemisk eliminasjon av divalent kobber ved å danne et stabilt kompleks som utskilles lett av nyrene. Trientin er et chelaterende legemiddel med en polyaminlignende struktur, og kobberet chelateres ved å danne et stabilt kompleks med de fire nitrogenkomponentene i en planar ring. Den farmakodynamiske virkningen av trientin avhenger av stoffets kjemiske egenskaper mht. chelatering av kobber, og ikke av stoffets interaksjon med reseptorer, enzymsystemer eller eventuelle andre biologiske systemer som kan variere fra art til art. Trientin kan også chelatere kobber i gastrointestinaltraktus og dermed inhibere absorpsjonen av kobber.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten av trientinkapsler hos mennesker har ikke blitt fastslått. Basert på prekliniske data, absorpsjonsmekanismen og den høye «first pass»-effekten, forventes det at biotilgjengeligheten av trientin er lav og svært variabel etter oral administrering. Kliniske studier viste at trientin absorberes med t_{max} mellom 0,5 og 6 timer etter dosering hos friske frivillige og pasienter. Eksponering for trientin er svært variabel mellom pasientene, med en variasjon på opptil 60 %.

Inntak av mat innen 30 minutter før administrering av trientin forsinker tiden til toppkonsentrasjoner med 2 timer, og reduserer omfanget av trientinabsorpsjon med ca. 45 %.

Distribusjon

Trientin har lav plasmaproteinbinding hos mennesker og er bredt distribuert i vev med relativt høye konsentrasjoner målt i lever, hjerte og nyrer hos rotte.

Biotransformasjon

Trientin acetyleres i to hovedmetabolitter, N(1)-acetyltrietylentetramin (MAT) og N(1),N(10)-diacetyltrietylentetramin (DAT). Kliniske data hos friske forsøkspersoner indikerer at plasmaeksponering for MAT-metabolitten er ca. 3 ganger høyere enn for uendret trientin, mens eksponering for DAT-metabolitten er noe lavere sammenlignet med trientin. Metabolittene for trientin har Cu-chelaterende egenskaper, men stabiliteten til disse Cu-kompleksene er lav grunnet introduksjonen av acetylgruppene. Kliniske data fra friske frivillige antyder at MAT- og DAT-metabolittene kun bidrar til chelaterende aktivitet i begrenset grad. Omfanget av i hvilken grad MAT og DAT påvirker den totale effekten av Cufence på kobbernivåer hos pasienter med Wilsons sykdom, er ikke fastslått.

Trientin metaboliseres ved hjelp av acetylering via spermidin/spermin N-acetyltransferase, og ikke via N-acetyltransferase 2.

Eliminasjon

Etter absorpsjon utskilles trientin og metabolittene raskt i urin, enten bundet til kobber eller ubundet. Den uabsorberte fraksjonen av oralt administrert trientin bindes til kobber i tarmene og elimineres via fekal ekskresjon.

Eliminasjonshalveringstiden for trientin er ca. 4 timer (gjennomsnittlig $t_{1/2}$ på $3.8 \pm 1,3$ timer målt ved steady state hos pasienter med Wilsons sykdom og $4,4 \pm 4,7$ timer målt etter en enkeltdose hos friske frivillige). Eliminasjonshalveringstidene for de to metabolittene var $14,1 \pm 3,7$ timer for MAT og $8,5 \pm 3,0$ timer for DAT etter en enkelt doseadministrering av trientin hos friske forsøkspersoner.

Spesielle populasjoner

Alder/kjønn/kroppsvekt

Data fra kliniske studier som er gjennomført hos voksne friske forsøkspersoner, indikerer at alder, kjønn og kroppsvekt ikke ser ut til å påvirke farmakokinetikken til trientin.

Etnisitet

Ingen farmakokinetisk analyse har blitt utført på interetniske forskjeller.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på en rekke studier av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og embryoføtal utviklingstoksisitet.

Effekten i de prekliniske studiene var i stor grad konsekvent med induert kobbermangel i plasma og lever hos dyr med tidligere normale kobbernivåer, og kan derfor være et resultat av den farmakologiske virkningen av trientin. De primære toksikologiske funnene som assosieres med trientin, og som generelt ble observert på tvers av alle de undersøkte artene, inkluderte redusert eller økt kroppsvekt, endrede elektrolytter i urin, lave kobbernivåer i plasma og diverse histopatologiske endringer i lungene (primært interstitiell pneumonitt). Alle effektene var reversible med unntak av lungefunnene, men dosenivåene der disse effektene ble observert, var langt høyere enn de som ble brukt i klinisk sammenheng. Det var også noe usikkerhet vedrørende forholdet til trientin, ettersom lungefunnene også ble observert hos de fleste kontrollhundene i den 26-ukers studien. Hos hunder ble ataksi, tremor, unormal gange og underaktivitet observert etter administrasjon av svært høye trientinnivåer. Det ble identifisert enkelte funksjonelle nevrologiske abnormiteter, spesielt hos sterkt rammede dyr, men det ble ikke observert relatert nerveskade. Elektrokardiografien var også uendret.

Hos drektige dyr avslørte høye doser med trientin som er forbundet med signifikante reduksjoner i serumkobber, en tidlig effekt på embryooverlevelse og en marginalt lavere fostervekt. Det var ingen holdepunkter for embryoføtal toksisitet ved lavere dosenivåer på tross av doserelaterte reduksjoner i serumkobber. Disse effektene ble kun observert ved eksponeringer som var tilstrekkelig høyere enn den maksimale humane eksponeringen, til å indikere lav relevans for klinisk bruk.

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig, men brunstsyklusen var uendret, og de reproduktive organene ble ikke identifisert som målorganer i toksisitetsstudier med gjentatt dosering.

OECD SIDS triethylenetetramine 2002 klassifiserer den gentoksiske profilen til trientin som lav prioritet/bekymring. Enkelte positive mutagenitetsdata *in vitro* ble oppnådd, men testsystemene *in vivo* viste ingen mutagen aktivitet. Det er hittil ikke utført langsiktige karsinogenitetsstudier hos dyr med trientin via oral administrasjonsvei, men via dermal administrasjonsvei var det ingen økning i kreftforekomsten over baseline. Det finnes videre holdepunkter som foreslår at trientin faktisk reduserer endogen DNA-skade i en stamme fra rotte (Long-Evans Cinnamon) som anses å representere en egnet modell av Wilsons sykdom. Dette antyder en redusert karsinogen risiko for pasienter med Wilsons sykdom som følge av trientinbehandling.

Trientindihydroklorid er et kjent irriterende stoff, spesielt for slimhinner, øvre luftveier og hud, og induserer hudsensibilisering hos marsvin, mus og mennesker (OECD SIDS triethylenetetramine 2002).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold:

Magnesiumstearat
Kolloidal vannfri silika

Kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)

Trykkblekk:

Skjellakk
Propylenglykol
Titandioksid (E171)
Svart jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter anbrudd av flasken: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser uåpnet. Etter åpning av flasken, må den oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gul glassflaske med polypropylenhette og induksjonsforsegling med en dosepose med tørket silikagel som tørkemiddel.

Pakningsstørrelse: 1 flaske med 100 harde kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1365/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- ### • Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å karakterisere effekten av trientindihydroklorid i behandling av Wilsons sykdom hos pasienter med primært hepatiske, nevrologiske eller psykiatriske symptomer samt pediatriske pasienter, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene fra en åpen, prospektiv studie for å undersøke det kliniske forløpet av hepatisk, nevrologisk og psykiatrisk sykdom fra starten av behandlingen med trientindihydroklorid frem til 24 måneders behandling. Studien vil også inkludere	Endelig rapport: Q4 2025 (hovedstudie)

en PK/PD-understudie for å evaluere dose-/responsforholdet, spesielt frem til opptitreringsfasen. Studien skal gjennomføres i samsvar med en godkjent protokoll.	Q4 2022 PK/PD- understudie
--	----------------------------------

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ESKE/FLASKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cufence 200 mg kapsler, harde
trientin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 300 mg trientindihydroklorid tilsvarende 200 mg trientin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.
100 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter anbrudd kan flasken oppbevares i 3 måneder.

Åpnet dato _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap etter åpning.
Skal ikke fryses.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1365/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cufence 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cufence 200 mg harde kapsler trientin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cufence er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cufence
3. Hvordan du bruker Cufence
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cufence
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cufence er og hva det brukes mot

Cufence er et legemiddel brukt til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og eldre. Det er beregnet til pasienter som ikke kan ta et annet legemiddel, D-penicillamin, på grunn av bivirkningene.

Cufence inneholder virkestoffet trientin, et kobberchelaterende legemiddel som brukes for å fjerne overflødig kobber fra kroppen. Cufence fester seg til kobberet, som deretter skilles ut fra kroppen.

2. Hva du må vite før du bruker Cufence

Bruk ikke Cufence

- dersom du er allergisk overfor trientin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har tegn på en allergisk reaksjon kan inkludere utslett, kløe, opphovning i ansiktet, besvimelse og pustevansker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen skal utføre jevnlig kontroll for symptomer på sykdommen og følge med på kobbernivåene i blodet og urinen. Regelmessig overvåking er spesielt viktig i starten av behandlingen eller når dosen endres, hos barn i vekst og hos gravide kvinner for å påse at kobbernivåene holdes på et passende nivå. Legen kan bli nødt til å øke eller redusere Cufence-dosen.

Det kan oppstå problemer med nervesystemet (for eksempel skjelving, koordinasjonssvikt, uklart tale, muskelstivhet og forverring av muskelpasmer), spesielt hos pasienter som nettopp har startet behandlingen med Cufence. Hvis du oppdager disse symptomene mens du tar Cufence, må du kontakte legen umiddelbart.

Lupuslignende reaksjoner (symptomer kan inkludere vedvarende utslett, feber, leddsmerter og tretthet) er rapportert hos noen pasienter som byttet til trientinmedisin etter penicillaminmedisin. Det var

imidlertid ikke mulig å fastslå om årsaken til reaksjonen var trientin eller tidligere penicillaminbehandling.

Andre legemidler og Cufence

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Hvis du tar jerntabletter eller medisiner som nøytraliserer syren i magesekken, må du ta disse minst 2 timer før eller etter Cufence, siden de kan redusere effekten av Cufence.

Bruker du andre legemidler, anbefales det at trientin må tas minst én time før eller etter disse.

Inntak av Cufence sammen med mat og drikke

Dette legemidlet skal kun tas med vann. Det må ikke tas med annen drikke, melk eller mat, ettersom det kan redusere effekten av legemidlet. Unngå å spise eller drikke (unntatt vann) 1 time før eller 2 timer etter inntak av Cufence.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er veldig viktig å fortsette behandlingen for å opprettholde normale kobbernivåer gjennom svangerskapet. Du og legen skal snakke inngående om de mulige fordelene med behandlingen og de mulige risikoene. Legen vil fortelle deg hvilken behandling og dose som er best egnet for deg i denne situasjonen. Hvis du blir gravid mens du tar Cufence, må du rådføre deg med legen.

Hvis du er gravid og tar Cufence, vil du bli fulgt opp gjennom hele svangerskapet med hensyn til mulig innvirkning på barnet eller endringer i kobbernivåene dine.

Den begrensede tilgjengelige informasjonen indikerer at Cufence ikke blir utskilt i morsmelk hos mennesker, men en risiko for barnet som ammes, kan ikke utelukkes. Det er viktig å informere legen om at du ammer eller har tenkt å amme. Legen din vil deretter hjelpe deg med å avgjøre om du skal stanse ammingen eller slutte å ta Cufence, tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med Cufence for moren. Legen din vil avgjøre hvilken behandling og hvilken dose som er best egnet i din situasjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Trientin vil sannsynligvis ikke påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Cufence

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne (inkludert eldre)

Vanlig dose er mellom 4 og 8 kapsler daglig, tatt via munnen.

Bruk hos barn og ungdom (5 til 17 år)

Hos barn og ungdom avhenger dosen av alder og kroppsvekt, og vil bli justert av legen din. Ved starten av behandlingen varierer dosen mellom 2 og 5 kapsler daglig.

Administrasjonsmåte

Legen fastsetter den riktige dosen for deg.

Den totale daglige dosen kan deles inn i 2 til 4 mindre doser, som indikert av legen din. Svelg kapslene hele med et glass vann på tom mage, minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid.

Pasienter med svelgevansker skal kontakte lege.

Dersom du tar for mye av Cufence

Hvis du tar for mye av legemidlet, kan du oppleve kvalme, oppkast og svimmelhet. Du må kontakte legen din eller annet helsepersonell umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Cufence

Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta neste dose til normal tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Cufence

Dette legemidlet er beregnet på langsiktig bruk, siden Wilsons sykdom er en livslang tilstand. Du må ikke avbryte eller endre behandlingen uten å rådføre deg med lege, selv om du føler deg bedre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Behandling med dette legemidlet kan av og til (*hyppighet ukjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data*) forårsake betennelse i tyntarmen eller tykktarmen. Hvis du får noen av følgende bivirkninger, må du kontakte legen din **umiddelbart**:

- Sterke magesmerter
- Vedvarende diaré
- Problemer i nervesystemet (for eksempel skjelving, koordinasjonssvikt, uklar tale, muskelstivhet, forverring av muskelpasmer).

Andre bivirkninger kan inkludere:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Kvalme (spesielt i starten av behandlingen)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hudutslett
- Anemi (du kan føle deg unormalt trett)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cufence

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flaskeetiketten og ytteresken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Bruk innen 3 måneder etter at flasken åpnes første gang. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Skal ikke brukes hvis kapslene er klebrige eller våte.

Etter åpning av flasken, må den oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cufence

- Virkestoff er trientin. Hver kapsel inneholder 300 mg trientindihydroklorid tilsvarende 200 mg trientin.

- Andre innholdsstoffer er

Kapselinnhold:

Magnesiumstearat

Kolloidal vannfri silika

Kapselskall:

Gelatin

Titandioksid (E171)

Trykkblekk:

Skjellakk

Propylenglykol

Titandioksid (E171)

Svart jernoksid (E172)

Gult jernoksid (E172)

Hvordan Cufence ser ut og innholdet i pakningen

Gul glassflaske med polypropylenhette og induksjonsforsegling med en dosepose med tørket silikagel som tørkemiddel. Hver harde kapsel er hvit og oval av størrelse 0, påtrykt «Cufence» med svart blekk.

Pakningsstørrelse: Én flaske med 100 harde kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Univar Solutions BV

Schouwburgplein 30

3012 CL Rotterdam

Nederland

Tilvirker

Aesica Pharmaceuticals GmbH

Alfred-Nobel Strasse 10

40789 Monheim

Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}><{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.