

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cufence 100 mg hårda kapslar
Cufence 200 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cufence 100 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 150 mg trientindihydroklorid motsvarande 100 mg trientin.

Cufence 200 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 300 mg trientindihydroklorid motsvarande 200 mg trientin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Cufence 100 mg hårda kapslar

Vit och oval kapsel i storlek 3 med ”Cufence 100” tryckt med grått bläck.

Cufence 200 mg hårda kapslar

Vit och oval kapsel i storlek 0 med ”Cufence” tryckt med grått bläck.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cufence är avsett för behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn 5 år eller äldre som är intoleranta mot behandling med D-penicillamin.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska endast initieras av specialistläkare med erfarenhet av behandling av Wilsons sjukdom.

Dosering

Startdosen motsvarar vanligtvis den lägsta rekommenderade dosen och dosen bör därefter anpassas efter patientens kliniska svar (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dos är 800–1 600 mg dagligen i två till fyra uppdelade doser.

Rekommenderade doser av Cufence uttrycks som mg av trientinbas (dvs. inte i mg av trientindihydrokloridsaltet) (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns otillräcklig klinisk information tillgänglig för Cufence för att bestämma om det föreligger skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter. I allmänhet bör valet av dos göras med försiktighet, vanligtvis med en startdos i den låga delen av dosintervallet som rekommenderas för vuxna, och man bör beakta den större förekomsten av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion samt samtidig sjukdom eller andra behandlingar.

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsad information för patienter med nedsatt njurfunktion. Därför är den rekommenderade dosen för patienter med nedsatt njurfunktion densamma som den för vuxna. För specifika försiktighetsåtgärder, se avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad information för patienter med nedsatt leverfunktion. Därför är den rekommenderade dosen för patienter med nedsatt leverfunktion densamma som den för vuxna. För specifika försiktighetsåtgärder, se avsnitt 4.4.

Patienter som primärt uppvisar leversymtom

Den rekommenderade dosen för patienter som primärt uppvisar leversymtom är densamma som den rekommenderade dosen till vuxna. Det rekommenderas emellertid att övervaka patienter som uppvisar leversymtom varannan till var tredje vecka efter initiering av behandling med Cufence.

Patienter som primärt uppvisar neurologiska symtom

Dosrekommendationer är desamma som för vuxna. Dosökning bör dock ske med måttlighet och försiktighet och anpassas efter patientens kliniska svar såsom förvärrande av tremor eftersom patienter kan löpa risk för neurologisk försämring vid initiering av behandling (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas vidare att patienter som uppvisar neurologiska symtom övervakas varje till varannan vecka efter initiering av behandling med Cufence tills måldosen nås.

Pediatrisk population

Dosen är lägre än för vuxna och beror på ålder och kroppsvikt. Dosen ska justeras efter kliniskt svar, 400–1 000 mg har använts vid start av behandling (se avsnitt 4.4).

Barn < 5 år

Säkerhet och effekt för Cufence för barn i åldern 0 till 5 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För oral användning.

Kapslar ska sväljas hela med vatten.

Det är viktigt att Cufence tas på fastande mage, minst en timme före måltid eller två timmar efter måltid och minst en timme före eller efter intag av något annat läkemedel, mat eller mjölk (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iakttas när en patient övergår från behandling med någon annan trientinformulering eftersom olika trientinsalter är tillgängliga vilka kan ha ett annat trientinnehåll (bas) och en annan biotillgänglighet. Dosjustering kan krävas (se avsnitt 4.2).

Trientin är ett kelerande ämne vilket påvisats minska serumjärnnivåer. Järntillskott kan bli nödvändigt i vissa fall. Oralt intag av järn ska administreras vid en annan tidpunkt än trientindosen (se avsnitt 4.5).

Kombination av trientin och zink rekommenderas inte. Det finns endast begränsade data tillgängliga om samtidig användning och inga specifika dosrekommendationer kan ges.

Det finns inga bevis på att antacida med kalcium eller magnesium förändrar effekten av trientin men det rekommenderas att läkemedlen tas vid olika tidpunkter (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som tidigare har behandlats med D-penicillamin har lupusliknande reaktioner rapporterats under efterföljande behandling med trientin. Det är emellertid inte möjligt att fastställa om det föreligger ett orsakssamband med trientin.

Övervakning

Patienter som får Cufence bör regelbundet övervakas medicinskt och alla tillgängliga kliniska data bör användas för lämplig kontroll av kliniska symtom och nivåer av koppar för att optimera behandlingen. Rekommenderad övervakningsfrekvens är minst två gånger om året. Tätare övervakning rekommenderas under den initiala fasen av behandlingen och under faser med sjukdomsprogression eller när dosjusteringar har utförts enligt den behandlande läkarens beslut (se avsnitt 4.2).

Syftet med underhållsbehandlingen är att bibehålla nivåer av fri koppar i plasma (även känd som icke-ceruloplasminbunden koppar i plasma) och kopparutsöndring i urin inom godtagbara gränser.

Bestämningen av fri koppar i serum, vilket beräknas med användning av skillnaden mellan total mängd koppar och ceruloplasminbunden koppar (normal nivå av fri koppar i serum är vanligtvis 100 till 150 mikrogram/l), kan vara ett användbart index för övervakning av behandlingen.

Mätningen av kopparutsöndring i urin kan utföras under behandling. Eftersom keleringsbehandling leder till en ökning av kopparnivåer i urin kommer detta kanske inte att ge en noggrann återspeglning av överskott av koppar i kroppen men kan vara ett användbart mått på behandlingsföljksamhet.

Användningen av lämpliga målintervall för kopparparametern beskrivs i kliniska riktlinjer relaterade till Wilsons sjukdom.

Precis som med alla medel mot koppar innebär överbehandling en risk för kopparbrist vilken kan vara särskilt skadlig för barn och gravida kvinnor (se avsnitt 4.6) eftersom koppar krävs för lämplig tillväxt och mental utveckling. Därför ska övervakning av tecken på överbehandling vidtas.

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion som tar trientin bör kvarstå under regelbunden medicinsk övervakning för lämplig kontroll av symtom och kopparnivåer. Även noggrann övervakning av njur- och/eller leverfunktion rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Försämring av neurologiska symtom kan inträffa i början av keleringsbehandlingen på grund av överskott av fri koppar i serum under det initiala svaret på behandling. Det är möjligt att denna effekt kan vara tydligare hos patienter med befintliga neurologiska symtom. Det rekommenderas att övervaka patienterna noggrant för sådana tecken och symtom och överväga försiktig dosökning för att nå den rekommenderade terapeutiska dosen och för att minska dosen vid behov.

Justeringar av trientindosen ska övervägas vid tecken på minskad effekt såsom (ihållande) ökning av leverenzymerna och förvärrad tremor. Trientindoser ska justeras i små steg. Trientindosen kan även minskas i händelse av biverkningar av trientin, t.ex. besvär i magtarmkanalen och hematologiska förändringar. Trientindoser bör minskas till en mer tolererbar dos som kan ökas igen när biverkningarna har försvunnit.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Zink

Det finns inte tillräckliga data för att stödja samtidig användning av zink och trientin. Kombinationen av trientin och zink rekommenderas inte eftersom interaktion mellan zink och trientin är trolig vilken kan minska effekten av de båda aktiva substanserna.

Andra medel mot koppar

Inga interaktionsstudier har utförts för samtidig administrering av trientin och D-penicillamin.

Livsmedel

Trientin absorberas dåligt efter oralt intag och föda hämmar ytterligare absorptionen av trientin. Interaktionsstudier har utförts med specifika livsmedel på friska frivilliga, vilka visade en minskad absorption av trientin på upp till 45 %. Systemisk exponering krävs för dess huvudsakliga verkningsmekanism, kopparkelering (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas det att trientin tas minst en timme före måltid eller två timmar efter måltid och minst en timme före eller efter intag av något annat läkemedel, mat eller mjölk för att tillåta maximal absorption samt minska risken för bildning av komplex genom metallbindning i magtarmkanalen (se avsnitt 4.2).

Andra produkter

Trientin har påvisats minska järnnivåer i serum. Därför kan järntillskott bli nödvändigt i vissa fall. Samtidig oral administrering av järn eller andra tungmetaller bör ske vid olika tidpunkter för att förhindra bildningen av komplex (se avsnitt 4.4).

Även om det inte finns bevis på att antacida med kalcium eller magnesium förändrar effekten av trientin är det bra om man tar läkemedlen vid olika tidpunkter (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av trientin i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vilka troligen var ett resultat av trientininducerad kopparbrist (se avsnitt 5.3).

Trientin ska användas under graviditet efter noggrant övervägande av fördelarna jämfört med riskerna av att avbryta behandlingen för den enskilda patienten. Faktorer att beakta omfattar de kända riskerna förknippade med obehandlad eller för dåligt behandlad Wilsons sjukdom, risker förknippade med sjukdomens skede, risken av de alternativa behandlingar som finns tillgängliga och eventuella effekter av trientin (se avsnitt 5.3).

Om behandling med trientin ska fortsätta efter att en analys av risk/nytta har utförts ska man överväga att minska trientindosen till den lägsta effektiva dosen och övervaka följsamhet med behandlingsregimen.

Graviditeten ska övervakas noggrant för att upptäcka eventuell fosterabnormitet och bedöma moderns kopparnivåer i serum under hela graviditeten. Trientindosen som används bör justeras för att bibehålla kopparnivåerna i serum inom normalintervallet. Eftersom koppar krävs för lämplig tillväxt och mental utveckling kan dosjusteringar krävas för att säkerställa att fostret inte får kopparbrist och noggrann övervakning av patienten är nödvändig (se avsnitt 4.4).

Spädbarn som föds av mödrar som behandlas med trientin ska övervakas avseende koppar- och ceruloplasmnivåer i serum om tillämpligt.

Amning

Det finns begränsad mängd kliniska data som antyder att trientin inte utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med trientin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det är okänt om trientin har en effekt på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trientin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Illamående kan vanligtvis förekomma under initial behandling och ibland kan hudutslag förekomma. Duodenit och svår kolit har rapporterats. Neurologisk försämring kan förekomma i början av behandlingen.

Lista i tabellform över biverkningar

Tabell 1. följer MedDRA-databasen om klassificering av organsystem (SOC och föredragen termnivå). Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem enligt MedDRA	Biverkning
Blodet och lymfsystemet:	Mindre vanliga: Anemi
	Mindre vanliga: Aplastisk anemi
	Mindre vanliga: Sideroblastisk anemi
Immunsystemet:	Ingen känd frekvens: Lupusliknande syndrom
	Ingen känd frekvens: Lupusnephrit
	Ingen känd frekvens: Lupusnefrit
Centrala och perifera nervsystemet:	Mindre vanliga: Dystoni
	Mindre vanliga: Tremor
	Ingen känd frekvens: Dysartri
	Ingen känd frekvens: Muskelstelhet
	Ingen känd frekvens: Neurologisk försämring
Magtarmkanalen:	Vanliga: Illamående
	Ingen känd frekvens: Kolit

Organsystem enligt MedDRA	Biverkning
	Ingen känd frekvens: Duodenit
Hud och subkutan vävnad:	Mindre vanliga: Utslag

Beskrivning av valda biverkningar

Det har förekommit rapporter om neurologisk försämring vid början av behandlingen av patienter med Wilsons sjukdom som behandlats med kopparkelerande medel, inklusive trientin, med symtom på t.ex. dystoni, stelhet, tremor och dysartri (se avsnitt 4.2).

Pediatrikisk population

Kliniska prövningar med Cufence med ett begränsat antal barn i åldern 5 till 17 år vid start av behandlingen anger att biverkningars frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Enstaka fall av överdosering av trientin har rapporterats. I fall upp till 20 g trientinbas rapporterades inga uppenbara biverkningar. En stor överdos av 40 g trientinbas resulterade i självbegränsande yrsel och kräkningar utan några andra kliniska följder eller signifikanta biokemiska avvikelser som rapporterats.

Vid överdosering ska patienten observeras, lämplig biokemisk analys utföras och symptomatisk behandling ges. Det finns inget motgift.

Kronisk överbehandling kan leda till kopparbrist och reversibel sideroblastisk anemi. Överbehandling och överskott av kopparavlägsnande kan övervakas med hjälp av värden på urin kopparutsöndring och icke-ceruloplasminbundet koppar. Noggrann övervakning krävs för att optimera dosen eller anpassa behandlingen vid behov (se avsnitt 4.4).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX12

Verkningsmekanism

Trientin är ett kopparselektivt kelerande medel som förbättrar systemisk eliminering av divalent koppar genom att bilda ett stabilt komplex som enkelt utsöndras via njurarna. Trientin är ett kelerande medel med en polyaminliknande struktur och koppar keleras genom bildande av ett stabilt komplex med de fyra kvävegrupperna i en plan ring. Därför beror den farmakodynamiska effekten av trientin på dess kemiska egenskap att keler koppar och inte på dess interaktion med receptorer, enzymssystem eller annat biologiskt system som kan skilja sig mellan arter. Trientin kan även keler koppar i magtarmkanalen och därmed hämma absorption av koppar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för trientinkapslar hos människa har inte fastställts. Baserat på prekliniska data, absorptionsmekanismen och den höga effekten av första passagen förväntas biotillgängligheten för trientin vara låg och högst varierande efter oral administrering. Kliniska prövningar visade att trientin absorberas med $t_{\max}$ mellan 0,5 och 6 timmar efter dos hos friska frivilliga personer och patienter. Exponering för trientin varierar i hög grad mellan olika personer, med en variation på upp till 60 %.

Intag av föda inom 30 minuter före administrering av trientin fördröjer tiden till maximal koncentration med 2 timmar och minskar trientinabsorptionens omfattning med cirka 45 %.

Distribution

Trientin har en låg proteinbindning i plasma hos människa och distribueras till flera vävnader med relativt höga koncentrationer mätta i levern, hjärtat och njurarna i råtta.

Metabolism

Trientin acetyleras till två huvudsakliga metaboliter, N(1)-acetyltrietylentetramin (MAT) och N(1),N(10)-diacetyltrietylentetramin (DAT). Kliniska data på friska frivilliga försökspersoner tyder på att plasmaexponering för MAT-metaboliten är cirka 3 gånger större än för oförändrat trientin, medan exponering för DAT-metaboliten är något lägre jämfört med trientin. Trientins metaboliter har kopparkelerande egenskaper, men stabiliteten hos dessa kopparkomplex är låg på grund av förekomsten av acetylgrupper. Kliniska data från friska frivilliga tyder på att MAT- och DAT-metaboliterna bidrar till den kelerande verkan i begränsad utsträckning. Omfattningen av bidraget av MAT och DAT på den totala effekten av Cufence på kopparnivåerna hos patienter med Wilsons sjukdom har ännu inte fastställts.

Trientin metaboliseras genom acetylering via spermidin/spermin-N-acetyltransferas och inte via N-acetyltransferas 2.

Eliminering

Efter absorption utsöndras trientin och dess metaboliter snabbt i urin, antingen bundet till koppar eller obundet. Den icke-absorberade delen av oralt administrerat trientin binds till koppar i tarmarna och elimineras i feces.

Halveringstiden för eliminering av trientin är cirka 4 timmar (medelvärde för $t_{1/2}$ var $3,8 \pm 1,3$ timmar uppmätt vid steady state hos patienter med Wilsons sjukdom och $4,4 \pm 4,7$ timmar uppmätt efter en enda dos hos friska frivilliga).

Halveringstiderna för eliminering av de två metaboliterna är $14,1 \pm 3,7$ timmar för MAT och $8,5 \pm 3,0$ timmar för DAT vid administrering av en engångsdos trientin till friska frivilliga försökspersoner.

Särskilda populationer

Ålder/kön/kroppsvikt

Data från kliniska prövningar på friska vuxna försökspersoner tyder på att ålder, kön och kroppsvikt inte verkar ha någon inverkan på farmakokinetiken för trientin.

Etniskt ursprung

Ingen farmakokinetisk analys har gjorts av skillnader mellan personer av olika etniska ursprung.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Flera gängse studier avseende kardiovaskulär säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och effekter på embryofetal utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter i icke-kliniska prövningar var i stort sett konsekventa med inducerad kopparbrist i plasma och lever i djur med tidigare normala kopparnivåer och kan därför vara relaterade till trientins farmakologiska effekt. De huvudsakliga toxikologiska resultaten förknippade med trientin, vilka påvisades generellt för alla undersökta arter, omfattar viktninskning eller mindre viktökning, förändrade elektrolyter i urin, låga kopparnivåer i plasma och olika histopatologiska förändringar i lungorna (huvudsakligen interstitiell pneumonit). Samtliga effekter var reversibla med undantag för effekterna i lungorna. Dosnivåerna där dessa effekter observerades är dock mycket högre än de som används kliniskt. Dessutom var sambandet med trientin tveksamt eftersom effekterna i lungorna även observerades i de flesta av hundarna som utgjorde kontroll i studien på 26 veckor. I hundar observerades ataxi, tremor, onormal gång och underaktivitet efter administrering av mycket höga nivåer av trientin. Även vissa funktionella neurologiska abnormiteter identifierades, särskilt i mycket påverkade djur, dock observerades ingen relaterad nervskada. Elektrokardiografi påverkades inte heller.

I dräktiga djur påvisade hög dos av trientin förknippad med betydande minskning av koppar i serum en tidig effekt på embryooöverlevnad och en marginellt lägre födelsevikt. Det fanns inget bevis på embryofetal toxicitet vid lägre dosnivåer trots dosrelaterade minskningar av koppar i serum. Dessa effekter observerades endast vid exponeringar avsevärt högre än den maximala exponeringen för människa. Dessa effekter bedöms därför ha låg klinisk relevans.

Inga uppgifter om fertilitet finns tillgängliga men brunstcykeln påverkades inte och könsorgan identifierades inte som målorgan i studier av allmäntoxicitet.

OECD SIDS trietylentetramin 2002 klassificerar trientins gentoxiska profil som låg prioritet/risk. Vissa positiva mutagenitetsdata *in vitro* erhöles men testsystem *in vivo* påvisade ingen mutagen aktivitet. Inga långvariga prövningar av karcinogenicitet i djur har hittills utförts med trientin via oral administrering utan via dermal administrering. Inga fall av ökning av cancer över baslinjen observerades. Dessutom finns det bevis på att trientin faktiskt minskar endogen DNA-skada i en rättstam (Long-Evans Cinnamon) som anses utgöra en lämplig modell av Wilsons sjukdom. Det tyder på en minskad risk av karcinogenicitet för patienter med Wilsons sjukdom som ett resultat av behandling med trientin.

Trientindihydroklorid är ett känt irriterande medel, särskilt på slemhinnor, i övre luftvägar och på hud, och framkallar hudsensibilisering för marsvin, möss och människa (OECD SIDS trietylentetramin 2002).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)

Tryckbläck

Shellack
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnande: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cufence 100 mg hårda kapslar

Vit ogenomskinlig HDPE-burk med barnskyddande HDPE-skruvkork och värmeförsegling med en påse med torkad kiseldioxid som torkmedel.

Förpackningsstorlek: 1 burk med 200 hårda kapslar

Cufence 200 mg hårda kapslar

Brun glasburk med ett lock av polypropen och värmeförsegling med en påse torkad kiseldioxid som torkmedel.

Förpackningsstorlek: 1 burk med 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juli 2019

Datum för den senaste förnyelsen:

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): I syfte att ytterligare beskriva effekten av trientindihydroklorid vid behandlingen av Wilsons sjukdom hos patienter med företrädesvis leversymtom, neurologiska eller psykiatriska symtom liksom hos pediatrika patienter, ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och lämna in resultaten av en öppen, prospektiv studie för att undersöka det kliniska förloppet för leversjukdom,	Slutrapport: Kvartal 4 2026 (huvudstudie) Kvartal 3

neurologisk och psykiatrisk sjukdom från tidpunkten då behandlingen med trientindihydroklorid sattes in och upp till 24 månaders behandling. Studien kommer även att innefatta en PK/PD-delstudie för att utvärdera dos-responsförhållandet, i synnerhet under fasen med upptitrering. Studien ska utföras enligt ett överenskommet protokoll.	2024 PK/PD-delstudie
--	----------------------

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Cufence 100 mg hårda kapslar
trientin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 150 mg trientindihydroklorid motsvarande 100 mg trientin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel.
200 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat
Används inom 3 månader efter första öppnandet.

Öppnad den _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1365/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cufence 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN**BURK****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cufence 100 mg hårda kapslar
trientin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 150 mg trientindihydroklorid motsvarande 100 mg trientin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel.
200 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat
Används inom 3 månader efter första öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1365/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cufence 200 mg hårda kapslar
trientin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 300 mg trientindihydroklorid motsvarande 200 mg trientin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel.
100 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat
Används inom 3 månader efter första öppnandet.

Öppnad den _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1365/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cufence 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN**BURK****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cufence 200 mg hårda kapslar
trientin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 300 mg trientindihydroklorid motsvarande 200 mg trientin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel.
100 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat
Används inom 3 månader efter första öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1365/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Cufence 100 mg hårda kapslar

Cufence 200 mg hårda kapslar

trientin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cufence är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Cufence
3. Hur du tar Cufence
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cufence ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cufence är och vad det används för

Cufence är ett läkemedel som är används för behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn 5 år eller äldre. Det är avsett för patienter som inte kan ta ett annat läkemedel, D-penicillamin, på grund av biverkningar.

Cufence innehåller den aktiva substansen trientin som är ett kopparkelerande ämne som används för att avlägsna överskott av koppar från kroppen. Cufence binder till koppar som sedan utsöndras från kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Cufence

Ta inte Cufence:

Om du är allergisk mot trientin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tecken på en allergisk reaktion omfattar hudutslag, klåda, ansiktssvullnad, svimning och andningsproblem.

Varningar och försiktighet

Din läkare måste regelbundet kontrollera om det förekommer symtom på sjukdomen och undersöka kopparnivåerna i ditt blod och din urin. Regelbunden övervakning är särskilt viktig i början av din behandling eller när din dos ändras, hos barn som växer och gravida kvinnor för att säkerställa att kopparnivåerna bibehålls på en lämplig nivå. Läkaren kan behöva öka eller minska din dos av Cufence.

Problem med nervsystemet kan inträffa (t.ex. darrningar, brist på koordinationsförmåga, sluddrigt tal, muskelstelhet och förvärrade muskelpasmer), särskilt hos patienter som precis påbörjar behandling med Cufence. Om du upplever något av dessa problem medan du tar Cufence måste du tala med läkare omedelbart.

Lupusliknande reaktioner (symtom kan omfatta ihållande hudutslag, ledsmärta och trötthet) har rapporterats hos vissa patienter som bytt från läkemedel innehållande penicillamin till läkemedel innehållande trientin. Det var emellertid inte möjligt att fastställa om reaktionen berodde på trientin eller den tidigare behandlingen med penicillamin.

Andra läkemedel och Cufence

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du tar järntabletter eller läkemedel som neutraliserar syran i din magsäck (antacida) ska du låta minst 2 timmar gå före eller efter att du har tagit Cufence eftersom järntabletter och antacida kan minska effekten av Cufence. Trientin bör tas med minst en timmes mellanrum från andra läkemedel.

Cufence med mat och dryck

Ta detta läkemedel med endast vatten. Ta det inte med annan dryck, mjölk eller mat eftersom det kan minska läkemedlets effekt. Undvik att äta eller dricka (utom vatten) 2 timmar före och 1 timme efter att du har tagit Cufence.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Det är mycket viktigt att fortsätta behandlingen för att bibehålla normala kopparnivåer under graviditet. Du och din läkare ska utförligt diskutera de möjliga fördelarna med behandlingen och även beakta eventuella risker som kan föreligga. Din läkare kommer att rekommendera vilken behandling och dos som är bäst i din situation. Tala med läkare om du blir gravid medan du tar Cufence.

Om du är gravid och tar Cufence kommer du att övervakas noggrant under graviditeten för tecken på påverkan på barnet eller förändringar av dina kopparnivåer.

Den begränsade tillgängliga informationen tyder på att Cufence inte passerar över i bröstmjolk men det är inte säkert att det inte föreligger en risk för barnet. Det är viktigt att tala om för läkare om du ammar eller planerar att göra det. Din läkare kommer att hjälpa dig att bestämma om du ska avbryta amningen eller sluta att ta Cufence genom att beakta fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Cufence för dig. Din läkare kommer att besluta vilken behandling och dos som är bäst i din situation.

Körförmåga och användning av maskiner

Trientin har troligen ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

3. Hur du tar Cufence

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vuxna (inklusive äldre)

Vanlig dos är mellan 800 och 1 600 mg dagligen som tas via munnen.

Användning för barn och ungdomar (5 till 17 år)

Hos barn och ungdomar beror dosen på ålder och kroppsvikt och kommer att anpassas av läkare. Vid början av behandlingen varierar dosen mellan 400 och 1 000 mg dagligen.

Administreringssätt

Din läkare beslutar vilken dos som är lämplig för dig.

Den totala dagliga dosen kan delas upp i två till fyra mindre doser enligt läkarens anvisningar. Svälj kapslarna hela med vatten. Ta kapslarna på fastande mage, minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Patienter som har svårt att svälja bör kontakta läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Cufence

Om du tar mer läkemedel än anvisat kan du uppleva illamående, kräkningar och yrsel. Du måste omedelbart kontakta läkare eller annan sjukvårdspersonal.

Om du har glömt att ta Cufence

Om du glömmet att ta en dos ska du ta nästa dos vid den vanliga planerade tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Cufence

Detta läkemedel är avsett för långvarig användning eftersom Wilsons sjukdom är ett livslångt tillstånd. Avbryt inte eller ändra inte din behandling utan att tala med läkare, även om du mår bättre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Ibland (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data) kan behandling med detta läkemedel orsaka inflammation i tunntarmen eller tjocktarmen. Om du upplever någon av följande biverkningar ska du kontakta läkare **omedelbart**:

- svåra magsmärtor
- ihållande diarré
- problem med nervsystemet (t.ex. darrningar, brist på koordinationsförmåga, sluddrigt tal, muskelstelhet och förvärrade muskelspasmer).

Andra biverkningar kan omfatta:

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Illamående (särskilt vid start av behandling)

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Hudutslag
- Anemi (du kan känna dig ovanligt trött)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cufence ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burkens etikett och ytterkartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inom 3 månader efter första öppnande av burken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Använd inte om kapslarna blir klabbiga eller våta.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är trientin.

- En hård kapsel Cufence 100 mg innehåller 150 mg trientindihydroklorid motsvarande 100 mg trientin.
- En hård kapsel Cufence 200 mg innehåller 300 mg trientindihydroklorid motsvarande 200 mg trientin.

Övriga innehållsämnen är

- Kapselinnehåll: Magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid
- Kapselhölje: Gelatin, titandioxid (E171)
- Tryckbläck: Shellack, propylenglykol (E1520), titandioxid (E171), svart järnoxid (E172), gul järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cufence 100 mg, hårda kapslar

Vit ogenomskinlig HDPE-burk med barnskyddande HDPE-skruvkork och värmeförsegling med en påse med torkad kiseldioxid som torkmedel. Vit och oval hård kapsel i storlek 3 (15,8 mm x 5,85 mm) med "Cufence 100" tryckt med grått bläck.

Förpackningsstorlek: 1 Burk med 200 hårda kapslar

Cufence 200 mg, hårda kapslar

Brun glasburk med ett lock av polypropen och värmeförsegling med en påse torkad kiseldioxid som torkmedel. Vit och oval hård kapsel i storlek 0 (21,8 mm x 7,66 mm) med "Cufence" tryckt med grått bläck.

Förpackningsstorlek: 1 Burk med 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederländerna

Tillverkare

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.