

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cufence 100 mg hårde kapsler
Cufence 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Cufence 100 mg hårde kapsler

Hver hårde kapsel indeholder 150 mg trientindihydrochlorid svarende til 100 mg trientin.

Cufence 200 mg hårde kapsler

Hver hårde kapsel indeholder 300 mg trientindihydrochlorid svarende til 200 mg trientin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Cufence 100 mg hårde kapsler

Hvid, oval kapsel i størrelse 3 påtrykt "Cufence 100" med gråt blæk.

Cufence 200 mg hårde kapsler

Hvid, oval kapsel i størrelse 0 påtrykt "Cufence" med gråt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cufence er indiceret til behandling af Wilsons sygdom hos voksne, unge og børn i alderen 5 år og derover, som ikke tåler behandling med D-penicillamin.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør kun iværksættes af speciallæger med erfaring i behandling af Wilsons sygdom.

Dosering

Startdosis vil sædvanligvis svare til den laveste anbefalede dosis i dosisområdet, og dosis bør efterfølgende tilpasses patientens kliniske respons (se pkt. 4.4).

Den anbefalede dosis er 800-1 600 mg dagligt inddelt i 2-4 doser.

De anbefalede doser Cufence udtrykkes som mg trientin base (dvs. ikke i mg trientindihydrochloridsalt) (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ikke tilstrækkeligt med kliniske oplysninger om Cufence til at afgøre, om der er forskellig respons hos ældre og yngre patienter. I forbindelse med dosisvalg anbefales det generelt at udvise forsigtighed og begynde i den lave ende af det dosisinterval, der anbefales, og tage højde for den øgede hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion, og af ledsagesygdom eller andre behandlinger.

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede oplysninger om patienter med nedsat nyrefunktion. Den anbefalede dosis til patienter med nedsat nyrefunktion er derfor den samme som til voksne. Særlige forsigtighedsregler er anført under pkt. 4.4.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede oplysninger om patienter med nedsat leverfunktion. Den anbefalede dosis til patienter med nedsat leverfunktion er derfor den samme som til voksne. Særlige forsigtighedsregler er anført under pkt. 4.4.

Patienter primært med leversymptomer

Den anbefalede dosis til patienter primært med leversymptomer er den samme som den anbefalede dosis til voksne. Patienter primært med leversymptomer bør dog monitoreres hver anden til tredje uge efter iværksættelse af behandling med Cufence.

Patienter primært med neurologiske symptomer

Anbefalingerne vedrørende dosering er de samme som for voksne. Optitrering skal dog foregå moderat, velovervejet samt tilpasset i forhold til patientens kliniske respons, såsom forværring af tremor, på grund af risikoen for neurologisk forværring hos patienter i forbindelse med iværksættelse af behandlingen (se pkt. 4.4). Patienter med neurologiske symptomer bør desuden monitoreres hver eller hver anden uge efter iværksættelse af behandling med Cufence, indtil måldosis er nået.

Pædiatrisk population

Dosis er lavere end til voksne og afhænger af alder og legemsvægt. Dosis bør tilpasses den kliniske respons. 400-1 000 mg har været anvendt ved behandlingens start (se pkt. 4.4).

Børn under 5 år

Cufences sikkerhed og virkning til børn i alderen 0-5 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslerne skal sluges hele med vand.

Det er vigtigt, at Cufence gives på tom mave mindst én time før et måltid eller mindst to timer efter et måltid, og mindst én time før eller efter ethvert andet lægemiddel, mad eller mælk (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når en patient skiftes fra en anden formulering af trientin, tilrådes forsigtighed, da der kan fås forskellige trientinsalte, som kan have et forskelligt trientinindhold (base) og en forskellig biotilgængelighed. Dosisjustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trientin er et chelatdannende middel, der er fundet at nedsætte indholdet af jern i serum. I nogle tilfælde kan jerntilskud være nødvendigt. Samtidig oralt jern skal administreres på et andet tidspunkt end trientin (se pkt. 4.5).

Det frarådes at kombinere trientin med zink. Der foreligger kun begrænsede data om samtidig anvendelse, og der kan ikke gives specifikke anbefalinger om dosis.

Der er ingen evidens for, at calcium- og magnesiumantacida ændrer trientins virkning, men de bør gives på forskellige tidspunkter (se pkt. 4.5).

Hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med D-Penicillamin, er der rapporteret lupuslignende reaktioner under efterfølgende behandling med trientin. Det er dog ikke muligt at afgøre, om der nogen årsagssammenhæng med trientin.

Overvågning

Patienter, som får Cufence, skal være under regelmæssigt lægeligt opsyn og overvåges ved hjælp af alle tilgængelige kliniske data med henblik på tilstrækkelig kontrol af kliniske symptomer og kobberkoncentrationer for at optimere behandlingen. Overvågningen skal foregå mindst to gange om året. Hyppigere overvågning tilrådes i behandlingens indledende fase, under sygdomsprogression, eller når dosisjusteringerne foretages og besluttet af den behandlende læge (se pkt. 4.2).

Formålet med vedligeholdelsesbehandlingen er at holde niveauet af frit kobber i plasma (også kaldet ikke-ceruloplasmin plasmakobber) og udskillelsen af kobber i urinen inden for acceptable grænser som anført nedenfor.

Bestemmelse af serumfrit kobber, der beregnes ved hjælp af forskellen mellem kobber i alt og det ceruloplasminbundne kobber (det normale niveau af frit kobber i serum er sædvanligvis 100-150 mikrogram/l), kan være et nyttigt indeks til overvågning af behandlingen.

Kobberudskillelsen i urinen kan måles under behandlingen. Eftersom chelatbehandling øger niveauet af kobber i urinen, kan/vil dette ikke præcist afspejle overskuddet af kobber i kroppen, men det kan være et brugbart mål for behandlingskomplians.

Brugen af passende målintervaller for kobberparametre er beskrevet i de kliniske retningslinjer for Wilsons sygdom.

Som med alle anti-kobberpræparater kan overbehandling medføre en risiko for kobbermangel, der især er skadelig for børn og gravide kvinder (se pkt. 4.6), idet kobber er nødvendigt for en naturlig vækst og psykisk udvikling. Derfor skal manifestationer på overbehandling overvåges.

Patienter, der har nedsat nyre- og/eller leverfunktion og er i behandling med trientin, skal fortsat være under regelmæssigt lægeligt opsyn for at kontrollere symptomer og kobberniveauer tilstrækkeligt. Desuden anbefales tæt overvågning af nyre- og/eller leverfunktionen hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Neurologiske symptomer kan forværres i begyndelsen af chelatbehandlingen på grund af overskuddet af frit kobber i serum i den initiale respons på behandlingen. Denne effekt kan være mere fremtrædende hos patienter med eksisterende neurologiske symptomer. Det anbefales at overvåge patienterne tæt for sådanne tegn og symptomer samt overveje omhyggelig titrering for at nå den anbefalede terapeutiske dosis og reducere dosis, når det er nødvendigt.

Dosisjusteringer af trientindosis skal overvejes ved tegn på nedsat virkning såsom (vedvarende) stigning i levertal og forværring af tremor. Når trientindosis justeres, skal det ske i små trin. Trientindosis kan også reduceres, hvis der opstår bivirkninger ved trientin såsom gastrointestinale problemer og hæmatologiske ændringer. Trientindoserne skal reduceres til en mere tolererbar dosis og kan øges igen, når bivirkningerne er forsvundet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Zink

Der er utilstrækkelige data til at underbygge samtidig brug af zink og trientin. Det frarådes at kombinere trientintin med zink på grund af zinks sandsynlige interaktion med trientintin, hvorved effekten af begge aktive stoffer reduceres.

Andre anti-kobberpræparater

Der er ikke udført interaktionsstudier med samtidig administration af trientintin og D-penicillamin.

Mad

Trientintin absorberes dårligt efter oral indtagelse, og mad hæmmer desuden absorberingen. Der er udført specifikke studier vedrørende fødevarerinteraktion i forhold til trientintin hos raske patienter, der viser en reduktion af absorberingsgraden af trientintin med op til 45 %. Systemisk eksponering er afgørende for den primære virkningsmekanisme, kobberchelatat (se pkt. 5.1). Derfor anbefales det, at trientintin tages mindst 1 time før et måltid eller 2 timer efter et måltid, og mindst 1 time før eller efter ethvert andet lægemiddel, mad eller mælk for at tillade maksimal absorption og reducere sandsynligheden for dannelse af komplekser ved metalbinding i mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.2).

Andre produkter

Trientintin har vist sig at reducere jernniveauer i serum. Derfor kan jerntilskud i nogle tilfælde være nødvendigt. Samtidig oralt jern eller andre tungmetaller skal administreres på et andet tidspunkt end trientintin for at forebygge dannelsen af komplekser (se pkt. 4.4).

Selvom der ikke er evidens for, at calcium- og magnesiumantacida ændrer trientintins virkning, anses det som god praksis at give dem på forskellige tidspunkter (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Det vides ikke, om trientintin påvirker den menneskelige fertilitet.

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af trientintin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, antageligt som følge af trientintin-induceret kobbermangel (se pkt. 5.3).

Trientintin bør kun anvendes ved graviditet efter nøje afvejning af fordelene i forhold til risiciene ved at afbryde behandlingen hos den enkelte patient. Der skal bl.a. tages højde for kendte risici i forbindelse med ubehandlet eller underbehandlet Wilsons sygdom, risici i forbindelse med sygdomsfase, risikoen ved de tilgængelige alternative behandlinger og trientintins mulige virkninger (se pkt. 5.3).

Hvis behandling med trientintin skal fortsættes efter en risk-benefit-analyse, skal det overvejes at reducere trientintindosis til den laveste effektive dosis og overvåge kompliance med behandlingsregimet.

Graviditeten bør overvåges tæt for at opdage evt. fostermisdannelse og for at vurdere den maternelle koncentration af kobber gennem hele graviditeten. Trientintindosis bør justeres for at holde koncentrationen af kobber i serum inden for normalområdet. Eftersom kobber er nødvendigt for

normal vækst og psykisk udvikling, kan dosisjusteringer være nødvendige for at sikre, at fosteret ikke kommer til at mangle kobber, og tæt overvågning af patienten er absolut nødvendig (se pkt. 4.4)

Spædbørn født af mødre i behandling med trientin bør overvåges for indholdet af kobber i serum og ceruloplasminniveauer, når det er relevant.

Amning

Der er begrænsede kliniske data, der tyder på, at trientin ikke udskilles i modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan dog ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med trientin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Trientin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Der kan ofte forekomme kvalme i den indledende behandling, og der kan undertiden forekomme hududslæt. Der er rapporteret duodenitis og svær kolitis. Neurologisk forværring kan forekomme i starten af behandlingen.

Bivirkningstabel

Tabel 1 er præsenteret i henhold til MedDRA-systemets organklassificering (SOC og Preferred Term Level). Hyppigheder er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Bivirkning
Blod og lymfesystem:	Ikke almindelig: Anæmi
	Ikke almindelig: Aplastisk anæmi
	Ikke almindelig: Sideroblastisk anæmi
Immunsystemet:	Ikke kendt: Lupuslignende syndrom
	Ikke kendt: Lupus nephritis
Nervesystemet:	Ikke almindelig: Dystoni
	Ikke almindelig: Tremor
	Ikke kendt: Dysartri
	Ikke kendt: Muskelstivhed
	Ikke kendt: Neurologisk forværring
Mave-tarm-kanalen:	Almindelig: Kvalme
	Ikke kendt: Kolitis
	Ikke kendt: Duodenitis
Hud og subkutane væv:	Ikke almindelig: Hududslæt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der har været rapporter om neurologisk forværring i starten af behandlingen hos patienter med Wilsons sygdom, som behandles med kobberchelate, herunder trientin, med symptomer på f.eks. dystoni, stivhed, tremor og dysartri (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Kliniske studier med Cufence, herunder et begrænset antal børn i alderen 5 til 17 år i starten af behandlingen tyder på, at hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har været rapporteret lejlighedsvis tilfælde af overdosering med trientin. Der blev ikke rapporteret tydelige bivirkninger i tilfælde med op til 20 g trientin base. En stor overdosering af 40 g trientin base førte til selvbegrænsende svimmelhed og opkastning uden rapportering om andre kliniske følgevirkninger eller signifikante biokemiske abnormaliteter.

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges, passende biokemisk analyse udføres, og symptomatisk behandling gives. Der er ingen modgift.

Kronisk overbehandling kan medføre kobbermangel og reversibel sideroblastisk anæmi. Overbehandling og for stor fjernelse af kobber kan overvåges ved hjælp af tal for kobberudskillelse i urinen og ikke-ceruloplasminbundet kobber. Tæt overvågning er nødvendig for at optimere dosis eller tilpasse behandlingen, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Div. midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX12

Virkningsmekanisme

Trientin er et kobber-chelatdannende middel, der forstærker systemisk eliminering af divalent kobber ved at danne et stabilt kompleks, der problemfrit udskilles af nyrerne. Trientin er et chelatdannende middel med en polyaminlignende struktur, og kobber chelateres ved at danne et stabilt kompleks med de fire indgående nitrogen i en plan ring. Trientins farmakodynamiske virkning afhænger dermed af dens kemiske evne til at chelater kobber og ikke af dens interaktion med receptorer, enzymssystemer eller andet biologisk system, der kan være forskellige fra art til art. Trientin kan også chelater kobber i tarmkanalen og dermed hæmme absorptionen af kobber.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden af trientin-kapsler hos mennesker er endnu ikke fastlagt. Det forventes, baseret på non-kliniske data, absorptionsmekanismen og den høje first-pass-metabolisme, at trientins

biotilgængelighed er lav og meget varierende efter oral administration. Kliniske studier viste, at trientin absorberes med t_{\max} mellem 0,5 og 6 timer efter dosisindtagelse hos raske frivillige og patienter. Eksponering for trientin varierer betydeligt mellem forsøgspersoner med en variation på op til 60 %.

Indtagelse af mad inden for 30 minutter før administration af trientin forsinket tiden til peak-koncentrationer med 2 timer og reducerer omfanget af trientins absorbering med ca. 45 %.

Fordeling

Trientin har en lav human plasmaproteinbinding og fordeles jævnt i væv med forholdsvis høje koncentrationer, målt i lever, hjerte og nyrer hos rotter.

Biotransformation

Trientin acetyleres til de to hovedmetabolitter N(1)-acetyltriethyltetramin (MAT) og N(1),N(10)-diacetyltriethyltetramin (DAT). Kliniske data for raske forsøgspersoner indikerer at plasmaeksposeringen for MAT-metabolitten er ca. 3 gange større end umodificeret trientins, mens eksponering for DAT-metabolitten er en smule langsommere end trientins. Trientins metabolitter har Cu-chelørende egenskaber, men stabiliteten af disse Cu-komplekser er lav på grund af introduktionen af acetylgrupperne. Kliniske data hos raske frivillige tyder på et begrænset bidrag fra MAT- og DAT-metabolitternes chelørende aktivitet. Omfanget af MAT's og DAT's bidrag til den samlede virkning af Cufence på kobberniveauer hos patienter med Wilsons sygdom er endnu ikke fastlagt.

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

Elimination

Efter absorbering udskilles trientin og dets metabolitter hurtigt i urinen, enten bundet til kobber eller ubundet. Den uabsorberede fraktion af oralt administreret trientin bindes til intestinally kobber og udskilles gennem fæces.

Trientins eliminationshalveringstid er ca. 4 timer (gennemsnitlig $t_{1/2}$ af $3,8 \pm 1,3$ timer målt ved steady state hos WD-patienter og $4,4 \pm 4,7$ timer målt efter en enkelt dosis hos raske frivillige).

De to metabolitters eliminationshalveringstid var $14,1 \pm 3,7$ timer for MAT og $8,5 \pm 3,0$ timer for DAT efter en enkelt dosis trientine hos raske voksne.

Særlige populationer

Alder/køn/kropsvægt

Data fra kliniske studier hos raske voksne indikerer at trientins farmakokinetik ikke er påvirket af hverken alder, køn eller kropsvægt.

Etnicitet

Der er ikke udført farmakokinetiske analyser af interetniske forskelle.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og embryo-føtal udviklingstoksicitet.

Virkningerne i ikke-kliniske studier var stort set overensstemmende med induceret kobbermangel i plasma og lever hos tidligere kobbernormative dyr og kunne som sådan tilskrives trientins

farmakologiske virkning. De vigtigste toksikologiske fund i forbindelse med trientin, der generelt blev set hos alle undersøgte arter, omfattede vægttab eller nedsat tilvækst, ændrede elektrolytter i urinen, lave kobberniveauer i plasma og forskellige histopatologiske ændringer i lungerne (fortrinsvis interstitial pneumonitis). Alle virkninger var reversible med undtagelse af lungefundene. De dosisniveauer, hvor disse virkninger blev observeret, er dog langt højere end de klinisk anvendte doser. Der var derudover nogen tvivl om forholdet til trientin, eftersom lungefundene også blev observeret hos de fleste kontrolhunde i studiet på 26 uger. Hos hunde blev der observeret ataksi, rysten (tremor), unormal gang og underaktivitet efter administration af meget høje trientinniveauer. Der blev også identificeret visse funktionelle neurologiske abnormiteter, særligt hos svært ramte dyr. Der blev dog ikke observeret noget associerede nerveskader. Elektrokardiografi var heller ikke berørt.

Hos drægtige dyr viste høje doser trientin med væsentlige reduktioner af kobber i serum en tidlig virkning på fostres overlevelse og en marginalt lavere fostervægt. Der var ikke evidens for embryoføtal toksicitet ved lavere dosisniveauer trods dosisrelaterede reduktioner i kobber i serum. Disse virkninger blev kun set efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Der foreligger ingen fertilitetsdata, men østralperioderne var upåvirkede, og reproduktionsorganerne blev ikke identificeret som målorganer i generelle toksicitetsstudier med gentagen dosering.

OECD SIDS triethylenetetramin 2002 klassificerer trientins genotoksiske profil som lavprioritet/mindre problem. Der blev indhentet nogle positive *in vitro*-mutagenicitetsdata, men testsystemer *in vivo* viste ingen mutagen aktivitet. Der er indtil nu ikke udført langsigtede dyreforsøg af karcinogenicitet med trientin indtaget oralt, men der var ingen stigning i cancertilfælde i forhold til baseline. Der er desuden evidens, der tyder på, at trientin rent faktisk reducerer endogene DNA-skader i en rottestamme (Long-Evans Cinnamon), der anses for at repræsentere en passende model af Wilsons sygdom. Dette tyder på en reduceret karcinogen risiko for patienter med Wilsons sygdom som følge af behandling med trientin.

Trientindihydrochlorid er et kendt lokalirriterende stof, især for slimhinder, øvre luftveje og hud, og inducerer hudsensibilisering hos marsvin, mus og mennesker (OECD SIDS triethylenetetramin 2002).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapslens indhold

Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silica

Kapslens skal

Gelatine
Titandioxid (E171)

Trykfarve

Shellac
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Sort jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter anbrud: 3 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cufence 100 mg hårde kapsler

Hvid, uigennemsigtig HDPE-flaske med børnesikret HDPE-skruelåg og varmeinduceret forseglingsindsats med en pose tørret silicagel som tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 1 beholder med 200 hårde kapsler.

Cufence 200 mg hårde kapsler

Gul glasflaske med polypropylenhætte og varmeinduceret forseglingsindsats med en pose tørret silicagel som tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 1 beholder med 100 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juli 2019
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
PAES: For yderligere at karakterisere virkningen af trientindihydrochlorid i behandlingen af Wilsons sygdom hos patienter med overvejende lever-, neurologiske eller psykiatriske symptomer samt hos pædiatriske patienter skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et ublindet, prospektivt studie, der undersøger det kliniske forløb af lever-, neurologisk og psykiatrisk sygdom fra tidspunktet for iværksættelse af behandling med trientindihydrochlorid op til 24 måneders behandling. Studiet skal også indeholde et PK/PD-delstudie for at vurdere forholdet mellem dosis og respons, især under optitreringsfasen. Studiet skal gennemføres i henhold til en aftalt	Endelig rapport: 4. kvartal 2026 (hovedstudie) 3. kvartal 2024 PK/PD-delstudie

Beskrivelse	Tidsfrist
protokol.	

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cufence 100 mg hårde kapsler
trientin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 150 mg trientindihydrochlorid svarende til 100 mg trientin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.
200 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter anbrud, anvend indenfor 3 måneder.

Åbnet den _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1365/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cufence 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cufence 100 mg hårde kapsler
trientin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 150 mg trientindihydrochlorid svarende til 100 mg trientin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.
200 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter anbrud, anvend indenfor 3 måneder.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1365/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cufence 200 mg hårde kapsler
trientin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 300 mg trientindihydrochlorid svarende til 200 mg trientin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.
100 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter anbrud, anvend indenfor 3 måneder.

Åbnet den _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1365/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cufence 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cufence 200 mg hårde kapsler
trientin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 300 mg trientindihydrochlorid svarende til 200 mg trientin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.
100 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter anbrud, anvend indenfor 3 måneder.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1365/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Cufence 100 mg hårde kapsler

Cufence 200 mg hårde kapsler

trientin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cufence
3. Sådan skal du tage Cufence
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cufence er et lægemiddel til behandling af Wilsons sygdom hos voksne, unge og børn i alderen 5 år og derover. Det bruges af patienter, som ikke kan tage anden medicin (D-penicillamin) på grund af bivirkninger.

Cufence indeholder det aktive stof trientin, der er et kobber-chelatdannende stof, der bruges til at fjerne overskydende kobber fra kroppen. Cufence binder sig til kobberet, der derefter udskilles fra kroppen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cufence

Tag ikke Cufence

Hvis du er allergisk over for trientin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt, kløe, hævelse i ansigtet, besvimelse og vejrtrækningsproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge skal regelmæssigt kontrollere dig for symptomer på sygdommen og kobberniveauerne i dit blod og din urin. Regelmæssig overvågning er især vigtig i starten af behandlingen, eller når din dosis ændres, hos børn i vækst og gravide kvinder for at sikre, at kobberniveauerne holdes på et passende niveau. Lægen skal eventuelt justere din dosis af Cufence op eller ned.

Der kan forekomme problemer med nervesystemet (f.eks. rysten, manglende koordination, sløret tale, muskelstivhed og forværring af muskelspasmer), særligt hos patienter, som starter behandling med Cufence. Hvis du bemærker dette, mens du tager Cufence, skal du straks fortælle det til din læge.

Lupuslignende reaktioner (symptomer kan omfatte vedvarende hududslæt, feber, ledsmerter og træthed) er rapporteret hos nogle patienter, som er gået over til et lægemiddel, der indeholder trientin efter brug af et lægemiddel, der indeholder penicillamin. Det har dog ikke været muligt at afgøre, om reaktionen skyldtes trientin eller tidligere behandling med penicillamin.

Brug af andre lægemidler sammen med Cufence

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager eller planlægger at tage andre lægemidler, eller har gjort det for nylig.

Hvis du tager jerntabletter eller mavesyreneutraliserende lægemidler, skal der gå mindst 2 timer, før eller efter du har taget Cufence, fordi de kan nedsætte virkningen af Cufence. Det anbefales at trientin tages mindst en time før eller efter eventuelle andre lægemidler.

Brug af Cufence sammen med mad og drikke

Tag kun dette lægemiddel sammen med vand. Tag det ikke sammen med andet, hverken drikkevarer, mælk eller mad, eftersom dette kan nedsætte lægemidlets virkning. Undgå at spise eller drikke (undtagen vand) i 2 timer før og 1 time, efter du tager Cufence.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Det er meget vigtigt at fortsætte behandlingen for at opretholde normale kobberniveauer under graviditeten. Du og din læge skal tale om alle de mulige fordele ved behandlingen og tage højde for eventuelle mulige risici. Lægen vil rådgive dig om, hvilken behandling og hvilken dosis der er bedst i din situation. Tal med lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager Cufence.

Hvis du er gravid og tager Cufence, vil du blive overvåget gennem hele graviditeten med hensyn til eventuel påvirkning af barnet eller ændringer i dine kobberniveauer.

De begrænsede tilgængelige oplysninger tyder på, at Cufence ikke udskilles i modermælk, men det er ikke sikkert, at der ikke er nogen risiko for barnet. Det er vigtigt at fortælle lægen, om du ammer eller har til hensigt at gøre det. Lægen vil så hjælpe dig med at afgøre, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Cufence, ud fra fordelene ved amning for barnet og fordelene ved Cufence for dig. Lægen vil afgøre, hvilken behandling og hvilken dosis der er bedst i din situation.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Trientin vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Cufence

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne (herunder ældre patienter)

Den anbefalede dosis er mellem 800 og 1 600 mg dagligt, og skal tages gennem munden.

Brug til børn og unge (5-17 år)

Hos børn og unge afhænger dosis af alder og legemsvægt, og den justeres af lægen. I starten af behandlingen varierer dosis mellem 400 og 1 000 mg dagligt.

Administration

Din læge fastsætter den rette dosis til dig.

Den samlede daglige dosis kan deles i 2 til 4 mindre doser efter lægens anvisning. Kapslerne skal synkes hele med et glas vand på tom mave mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Patienter, som har svært ved at synke, skal kontakte deres læge.

Hvis du har taget for meget Cufence

Hvis du tager mere lægemiddel, end du skal, kan du få kvalme, kaste op eller blive svimmel. Du skal straks kontakte lægen eller andet sundhedspersonale.

Hvis du har glemt at tage Cufence

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage din næste dosis til den planlagte tid.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Cufence

Dette lægemiddel er til langtidsbehandling, fordi Wilsons sygdom er en livsvarig sygdom. Stop ikke behandlingen uden at tale med lægen om det, heller ikke selvom du får det bedre.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Undertiden (hyppighed ukendt; kan ikke estimeres ud fra de foreliggende data) kan behandling med dette lægemiddel forårsage inflammation i tyndtarmen eller endetarmen. Hvis du får nogen af følgende bivirkninger, skal du **øjeblikkeligt** kontakte lægen:

- Stærke mavesmerter
- Vedvarende diarré
- Problemer med nervesystemet (f.eks. rysten, manglende koordination, sløret tale, muskelstivhed, forværring af muskelspasmer).

Andre bivirkninger kan omfatte:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Kvalme (især i starten af behandlingen)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Hududslæt
- Anæmi (du kan føle dig usædvanlig træt)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Anvendes senest 3 måneder efter anbrud. Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Tag ikke kapslerne, hvis de er klæbrige eller våde.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cufence indeholder:

Aktivt stof: trientin.

- Hver hårde kapsel Cufence 100 mg indeholder 150 mg trientindihydrochlorid svarende til 100 mg trientin.
- Hver hårde kapsel Cufence 200 mg indeholder 300 mg trientindihydrochlorid svarende til 200 mg trientin.

Øvrige indholdsstoffer:

- Kapslens indhold: Magnesiumstearat, colloid vandfri silica
- Kapslens skal: Gelatine, titandioxid (E171)
- Trykfarve: Shellac, propylenglykol (E1520), titandioxid (E171), sort jernoxid (E 172), gul jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Cufence 100 mg hårde kapsler

Hvid, uigennemsigtig HDPE-flaske med børnesikret HDPE-skruelåg og varmeinduceret forseglingsindsats med en pose tørret silicagel som tørremiddel. Hver hård kapsel er hvid, oval, størrelse 3 (15,8 mm x 5,85 mm) med 'Cufence 100' trykt med gråt blæk.

Pakningsstørrelser: En beholder med 200 hårde kapsler.

Cufence 200 mg hårde kapsler

Gul glasflaske med polypropylenhætte og varmeinduceret forseglingsindsats med en pose tørret silicagel som tørremiddel. Hver hård kapsel er hvid, oval, størrelse 0 (21,8 mm x 7,66 mm) med 'Cufence' trykt med gråt blæk.

Pakningsstørrelser: En beholder med 100 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Holland

Fremstiller

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.