

Cufence

R F

Univar Solutions B.V.

Kapsel, hård 200 mg

(Vit och oval kapsel i storlek 0 med "Cufence 200" tryckt med grått bläck)

A16AX12 Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning

Aktiv substans:

Trientin

ATC-kod:

A16AX12

Läkemedel från Univar Solutions B.V. omfattas *inte* av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu..>

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.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

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 Varningar och försiktighet).

Rekommenderad dos är 800–1 600 mg (4–8 kapslar) dagligen i två till fyra uppdelade doser.

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

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 annan läkemedelsbehandling.

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). Det

rekommenderas vidare att patienter som uppvisar neurologiska symtom övervakas varje till varannan vecka efter initiering av behandling med Cufence tills måldosen nås.

Pediatriisk 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 Varningar och försiktighet).

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 Interaktioner).

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 Dosering).

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 Interaktioner).

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 Interaktioner).

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 Dosering).

Syftet med underhållsbehandlingen är att bibehålla nivåer av fri koppar i plasma (även känd som ickeceruloplasminbunden 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 behandlingsföljsamhet.

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 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 Dosering).

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 leverenzymmer 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.

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

Inga särskilda livsmedelsinteraktionsstudier hos människa har utförts med trientin. Dock kan livsmedel hämma absorptionen eftersom trientin absorberas dåligt efter oralt intag. Den huvudsakliga verkningsmekanismen för trientin kräver systemisk exponering (se avsnitt Farmakodynamik), så det rekommenderas

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 Dosering).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Graviditet

Kategori B:3.

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 Prekliniska uppgifter).

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 Prekliniska uppgifter).

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 Varningar och försiktighet).

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

Amning

Grupp IVa.

Det finns begränsad mängd kliniska data som antyder att trientin inte utsöndras i bröstmjolk. En risk för nyfödda/spädbarn 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.

Trafik

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

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

Tabellen nedan 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).

<i>Organsystem enligt MedDRA</i>	<i>Biverkning</i>
Blodet och lymfsystemet:	Mindre vanliga: Anemi
	Mindre vanliga: Aplastisk anemi
	Mindre vanliga: Sideroblastisk anemi
	Mindre vanliga: Dystoni

<i>Organsystem enligt MedDRA</i>	<i>Biverkning</i>
Centrala och perifera nervsystemet:	Mindre vanliga: Tremor
	Ingen känd frekvens: Dysartri
	Ingen känd frekvens: Muskelstelhet
	Ingen känd frekvens: Neurologisk försämring
Immunsystemet:	Ingen känd frekvens: Lupusliknande syndrom
	Ingen känd frekvens: Lupusnefrit
Magtarmkanalen:	Vanliga: Illamående
	Ingen känd frekvens: Kolit
	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 Dosering).

Pediatrik 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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 ingen motgift.

Kronisk överbehandling kan leda till kopparbrist och reversibel sideroplastisk 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 Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

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 kelera koppar och inte på dess interaktion med receptorer, enzymssystem eller annat biologiskt system som kan skilja sig mellan arter. Trientin kan även kelera koppar i magtarmkanalen och därmed hämma absorption av koppar.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering är absorptionen av trientin låg och varierar hos patienter med Wilsons sjukdom. Trientin absorberas med t_{max} mellan 0,5 och 4 timmar efter dos hos friska frivilliga personer och patienter. Exponering verkar variera i hög grad mellan personer.

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). 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

Trientin och dess metaboliter utsöndras snabbt i urin. Icke-absorberat trientin binds till koppar i tarmarna och elimineras i feces.

Prekliniska uppgifter

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

Effekter i icke-kliniska studier 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 embryoöverlevnad 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 råttstam (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).

Innehåll

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

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll: Magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.

Kapselhölje: Gelatin, titandioxid (E171).

Tryckbläck: Shellack , propylenglykol , titandioxid (E171), svart järnoxid (E172) , gul järnoxid (E172).

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år.

Efter första öppnande: 3 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 200 mg Vit och oval kapsel i storlek 0 med "Cufence 200" tryckt med grått bläck

100 kapsel/kapslar burk, 32365:-, F