

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cufence 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 300 mg trientiindivesinikkloriidi, mis vastab 200 mg trientiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge, ovaalne 0-suuruses kapsel, millele on halli tindiga trükitud Cufence 200®.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cufence on näidustatud Wilsoni tõve raviks täiskasvanutel, noorukitel ja 5-aastastel või vanematel lastel, kes ei talu ravi D-penitsillamiiniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada ainult Wilsoni tõve ravis kogunud spetsialist.

Annustamine

Esmane annus vastab tavaliselt madalaimale soovitatud annusele ja annust tuleb edaspidi kohandada patsiendi kliinilise ravivastuse kohaselt (vt lõik 4.4).

Soovitatav annus on 800...1600 mg (4...8 kapslit) ööpäevas 2 kuni 4 jagatud annusena.

Soovitatud Cufence'i annused on väljendatud milligrammides trientiini aluse kohta (st mitte milligrammides trientiindivesinikkloriidsoola kohta) (vt lõik 4.4).

Eripopulatsioonid

Eakad

Cufence'i kohta ei ole piisavalt kliinilisi andmeid, et teha kindlaks, kas eakate ja nooremate patsientide ravivastustes on erinevusi. Üldiselt peab annuse valikul olema ettevaatlik, alustades tavaliselt täiskasvanutele soovitatud madalamate annustega, arvestades maksa-, neeru- või südamefunktsiooni languse suurema esinemissageduse ning kaasuvate haiguste või muude ravimite kasutamisega.

Neerukahjustus

Puudub piisav informatsioon kasutamisest neerupuudulikkuse korral. Seetõttu on neerukahjustusega patsientidele soovitatud annus sama mis täiskasvanutele soovitatud annus. Erihoiatusi ja ettevaatusabinõusid vt lõik 4.4.

Maksakahjustus

Puudub piisav informatsioon kasutamisest maksapuudulikkuse korral. Seetõttu on maksakahjustusega patsientidele soovitatud annus sama mis täiskasvanutele soovitatud annus. Erihoiatusi ja ettevaatusabinõusid vt lõik 4.4.

Patsiendid, kellel esineb peamiselt maksaga seotud sümptomeid

Soovitatud annus patsientidele, kellel esineb peamiselt maksaga seotud sümptomeid, on sama mis täiskasvanutele soovitatud annus. Patsiente, kellel esineb maksaga seotud sümptomeid, soovitatakse siiski jälgida iga kahe või kolme nädala tagant pärast ravi alustamist Cufence'iga.

Patsiendid, kellel esineb peamiselt neuroloogilisi sümptomeid

Annusesoovitused on samad mis täiskasvanute puhul. Annuste suurendamist tuleb teha mõõdukalt ja kaalutletult ning olenevalt patsiendi kliinilisest vastusest, näiteks treemori halvenemine, sest ravi alguses on oht patsiendi neuroloogilise seisundi halvenemisele (vt lõik 4.4). Lisaks on soovitatav jälgida neuroloogiliste sümptomitega patsiente iga ühe-kahe nädala tagant pärast ravi alustamist Cufence'iga, kuni saavutatakse soovitud annus.

Lapsed

Annus on väiksem kui täiskasvanutel ning oleneb vanusest ja kehakaalust. Annust tuleb kohandada kliinilise ravivastuse kohaselt; ravi alustamisel on kasutatud 400...1000 mg (vt lõik 4.4).

Lapsed vanused < 5 aastat

Cufence'i ohutust ja efektiivsust 0- kuni 5-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb neelata tervelt koos veega.

On oluline, et Cufence'i manustatakse tühja kõhuga, vähemalt üks tund enne sööki või kaks tundi pärast sööki, ja vähemalt üks tund enne või pärast mis tahes muu ravimi, toidu või piima tarbimist (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ühe trientiinivormi vahetamisel teise vastu tuleb olla ettevaatlik, kuna olemas on erinevad trientiinisoolad, millel võib olla erinev trientiinisaldus (alus) ja erinev biosaadavus. Vajaduse korral tuleb annust kohandada (vt lõik 4.2).

Trientiin on kelaativ aine ja on leitud, et see vähendab raua taset seerumis. Teatavatel juhtudel võib osutada vajalikuks raua lisamine raviskeemi. Samaaegselt kasutatav suukaudne raud tuleb manustada trientiinist erineval ajal (vt lõik 4.5).

Trientiini kombineerimine tsingiga ei ole soovitatav. Samaaegse kasutamise kohta on vähe andmeid ja konkreetseid annusesoovitusi ei ole.

Puuduvad tõendid selle kohta, et kaltsiumi ja magneesiumi antatsiidid muudaksid trientiini efektiivsust, kuid neid soovitatakse manustada eraldi (vt lõik 4.5).

Varem D-penitsillamiini kasutanud patsientidel on sellele järgnenud trientiiniga ravi käigus teatatud luupusesarnastest reaktsioonidest, kuid põhjuslikku seost trientiiniga ei ole võimalik kinnitada.

Jälgimine

Cufence'i saavad patsiendid peavad jääma regulaarse meditsiinilise järelevalve alla ja neid tuleb jälgida, kasutades kõiki kättesaadavaid kliinilisi andmeid kliiniliste sümptomite ja vase taseme asjakohaseks kontrolliks, et ravi optimeerida. Soovitatav jälgimise sagedus on vähemalt kaks korda

aastas. Sagedasemat jälgimist soovitatakse ravi algfaasis ja haiguse progresseerumise etappides või siis, kui annust kohandatakse raviarsti otsuse kohaselt (vt lõik 4.2).

Säilitusravi eesmärk on säilitada vaba vase tase plasmas (tuntud ka kui mittetseruloplasmiinplasma vask) ja vase eritumine uriiniga aktsepteeritud näitajate piires.

Kasulik ravi jälgimise indeks on seerumi vaba vase tase, mis arvutatakse vase kogusisalduse ja tseruloplasmiiniga seotud vase erinevuse põhjal (vaba vase normaalne sisaldus seerumis on tavaliselt 100...150 µg/l).

Ravi ajal võib mõõta vase eritumist uriiniga. Kuna kelaativ ravi põhjustab vasesisalduse suurenemist uriinis, ei pruugi see liigset vaske organismis täpselt näidata, kuid see võib olla kasulik ravisobivuse jälgimiseks.

Sobivate vaseparameetrite sihtväärtuste kasutamist kirjeldatakse Wilsoni tõvega seotud kliinilistes juhendites.

Nagu kõigi vasevastaste ainete puhul, tekib ülemäärasel ravil vasevaeguse risk, mis on eriti kahjulik lastele ja rasedatele (vt lõik 4.6), sest vask on vajalik õige kasvu ja vaimse arengu saavutamiseks. Seepärast tuleb jälgida ülemäärase ravi ilminguid.

Neeru- ja/või maksakahjustusega patsiendid, kes saavad trientiini, peavad jääma regulaarse meditsiinilise järelevalve alla, et kontrollida sümptomeid ja vasetaset. Nendel patsientidel on soovitatav jälgida hoolikalt ka neerude ja/või maksa funktsiooni (vt lõik 4.2).

Kelaatimise ajal alguses võib tekkida neuroloogiliste sümptomite halvenemine, kuna esialgse ravivastuse ajal esineb seerumis ülemääraselt vaske. Võimalik, et see reaktsioon väljendub selgemalt patsientidel, kellel neuroloogilised sümptomid esinevad juba varem. Patsiente on soovitatav selliste sümptomite suhtes hoolikalt jälgida ja kaaluda hoolikat tiitrimist, et saavutada soovitud terapeutiline annus ja vajaduse korral annust vähendada.

Trientiini annuse kohandamist tuleks kaaluda, kui esineb märke tõhususe vähenemisest, nagu (püsiv) maksaensüümide suurenemine ja treemori süvenemine. Kui trientiini annuseid korrigeeritakse, tuleb seda teha väikeste sammudena. Trientiini annust võib vähendada ka trientiini kõrvaltoimete korral, nagu seedetrakti kaebused ja hematoloogilised muutused. Trientiini annuseid tuleb vähendada vastuvõetavama annuseni ja neid võib uuesti suurendada, kui kõrvaltoimed on lahendatud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Tsink

Tsingi ja trientiini samaaegse kasutamise toetamiseks ei ole piisavalt andmeid. Trientiini ja tsingi kombinatsiooni ei soovitata, kuna tõenäoline on tsingi ja trientiini koostoime, mis vähendab mõlema toimeaine mõju.

Muud vasevastased ained

Koostoime uuringuid trientiini samaaegse manustamise kohta D-penitsillamiiniga ei ole läbi viidud.

Toit

Spetsiifilisi uuringuid trientiini ja toidu koostoime kohta inimestel ei ole läbi viidud. Siiski, kuna trientiin imendub suukaudsel manustamisel halvasti, võib toit takistada imendumist. Trientiini peamine toimemehhanism nõuab selle süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 5.1), seega on soovitatav, et trientiini võetaks vähemalt 1 tund enne sööki või 2 tundi pärast sööki ja vähemalt üks tund enne või pärast mis tahes muu ravimi, toidu või piima tarbimist, et võimaldada maksimaalset imendumist ja vähendada seedetraktis metallide sidumisest tekkivate komplekside tõenäosust (vt lõik 4.2).

Muud tooted

On leitud, et trientiin vähendab raua taset seerumis. Seetõttu võib mõnel juhul olla vajalik raua lisamine raviskeemi. Komplekside moodustumise vältimiseks tuleb samaaegsel kasutamisel suukaudne raud või muud raskemetallid manustada trientiinist erineval ajal (vt lõik 4.4).

Kuigi puuduvad tõendid selle kohta, et kaltsiumi ja magneesiumi antatsiidid muudaksid trientiini efektiivsust, on hea praktika manustada neid erineval ajal (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Trientiini kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust, mis oli tõenäoliselt tingitud trientiinist põhjustatud vasevaegusest (vt lõik 5.3).

Trientiini võib raseduse ajal kasutada alles pärast ravimi kasulikkuse hoolikat kaalumist, võrreldes riskidega, mis on seotud ravi ärajätmisega konkreetsel patsiendil. Kaaluda tuleb tegureid, mis on seotud ravimata või alaravitud Wilsoni tõve tuntud riskidega, haiguse staadiumiga seotud riskidega, kättesaadavate alternatiivsete ravimeetodite riskidega ja trientiini võimaliku mõjuga (vt lõik 5.3).

Kui ravi trientiiniga jätkatakse pärast riski-kasu suhte analüüsi, tuleb kaaluda trientiini annuse vähendamist madalaima efektiivse annuseni ja jälgida raviskeemile vastavust.

Rasedust tuleb hoolikalt jälgida, et avastada võimalikke kõrvalekaldeid loote arengus ja hinnata vase sisaldust ema seerumis kogu raseduse ajal. Kasutatavat trientiini annust tuleb kohandada, et hoida vase sisaldus seerumis normaalvahemikus. Kuna vask on vajalik õige kasvu ja vaimse arengu saavutamiseks, võib osutada vajalikuks annuse korrigeerimine, et lootel ei tekiks vasevaegust, samuti on oluline patsiendi hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Trientiiniga ravitud emadele sündinud lapsi tuleb vajaduse korral jälgida seerumi vase ja tseruloplasmiini sisalduse suhtes.

Imetamine

Vähesed olemasolevad kliinilised andmed näitavad, et trientiin ei eritu rinnapiima. Siiski ei saa riski vastasündinutele/imikutele välistada.

Rinnaga toitmise katkestamise või ravi katkestamise/jätkamise üle otsustamisel tuleb arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Ei ole teada, kas trientiin mõjutab inimese viljakust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trientiin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Esialgse ravi ajal võib esineda iiveldust ja mõnikord võib tekkida nahalööve. On teatatud duodeniidist ja raskest koliidist. Ravi alguses võib ilmned neuroloogilise seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool esitatud tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (SOC ja eelistatud termini tase). Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt

($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>MedDRA – organsüsteemi klasside andmebaas</i>	<i>Kõrvaltoime</i>
Vere ja lümfisüsteemi häired:	Aeg-ajalt: aneemia
	Aeg-ajalt: aplastiline aneemia
	Aeg-ajalt: sideroblastiline aneemia
Närvisüsteemi häired:	Aeg-ajalt: düstoonia
	Aeg-ajalt: treemor
	Teadmata: düsartria
	Teadmata: lihaste rigiidsus
	Teadmata: neuroloogilise seisundi halvenemine
Immuunsüsteemi häired:	Teadmata: luupusesarnane sündroom
	Teadmata: luupusnefriit
Seedetrakti häired:	Sage: iiveldus
	Teadmata: koliit
	Teadmata: duodeniit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused:	Aeg-ajalt: lööve

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Wilsoni tõvega patsientidel, keda on ravitud vasekelaatorite, sealhulgas trientiiniga, on teatatud neuroloogilise seisundi halvenemisest ravi alguses, kusjuures on esinenud nt düstoonia, jäikuse, treemori ja düsartria sümptomeid (vt lõik 4.2).

Lapsed

Kliinilised uuringud Cufence'iga, mis hõlmasid piiratud arvu lapsi vanuses 5...17 aastat ravi alguses, näitavad, et kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel on eeldatavalt sama, mis täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemus soovitatavatest terapeutilistest annustest suuremate annuste kohta on piiratud. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida, teha vastav biokeemiline analüüs ja alustada sümptomaatilist ravi. Antidoot puudub.

Ühes teatatud juhtumis ei põhjustanud 30 kapsli üleannustamine mingit jälgitavat kahjulikku toimet. Teisel juhul põhjustas trientiini suur üleannustamine (40 g; 200 tabletti) mööduvat peeringlust ja oksendamist ilma täiendavate kliiniliste tagajärgedeta või oluliste biokeemiliste kõrvalekalleteta.

Krooniline üleannustamine võib põhjustada vasepuudulikkust ja ümberpööratavat sideroblastilist aneemiat. Üleannustamist ja liigset vase eemaldamist saab jälgida, kasutades uriini vase ekskretsiooni ja tseruloplasmiiniga mitteseotud vase väärtusi. Annuse optimeerimiseks või ravi vajaduse korral kohandamiseks on nõutud sage jälgimine (vt jaotis 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX12

Toimemehhanism

Trientiin on vasespetsiifiline kelaatija, mis võimendab kahevalentse vase süsteemset eemaldamist, luues stabiilseid komplekse, mida neerude kaudu kiirelt väljutatakse. Trientiin on polüamiinisarnase struktuuriga kelaatija ja vaske kelaaditakse, luues stabiilseid komplekse nelja moodustava lämmastiku molekuliga tasapinnalises ringis. Seega oleneb trientiini farmakodünaamiline toime selle vase kelaatimise keemilistest omadustest ja mitte selle reageerimisest retseptorite, ensüümsüsteemide või mis tahes muude bioloogiliste süsteemidega, mis võivad liigiti erineda. Trientiin võib vaske kelaatida ka seedetraktis ja seega inhibeerida vase imendumist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist on trientiini imendumine Wilsoni tõvega patsientidel väike ja muutuv. Tervetel ja vabatahtlikel patsientidel saabub trientiini imendumise t_{max} annustamisest 0,5 ja 4 tunni möödudes. Süsteemse saadavuse varieeruvus eri uuringus osalejate vahel on suur.

Jaotumine

Trientiin seondub halvasti inimese plasma valkudega ja see jaotub laialdaselt roti kudedes nagu maks, süda ja neerud, kus mõõdetud kontsentratsioon on suhteliselt kõrge.

Biotransformatsioon

Trientiini atsetüleeritakse kaheks peamiseks metaboliidiks, N(1)-atsetüültrietüülenetetramiin (MAT) ja N(1), N(10)-diatsetüültrietüülenetetramiin (DAT). MAT-i ja DAT-i panus Cufence'i Wilsoni tõvega patsientide vasesisaldust mõjutavasse kogutoimesse on seni määramata.

Trientiini metaboliseeritakse atsetüleerimisega spermidiini/spermiini N-atsetüültransferaasi kaudu ja mitte N-atsetüültransferaas 2 kaudu.

Eritumine

Trientiin ja selle metaboliidid erituvad kiiresti uriini kaudu.

Imendumata trientiin seotakse soolestikus oleva vasega ja väljutatakse fekaalidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogia, kordusannuse toksilisuse, genotoksilisuse ja embrüo-loote arengu toksilisuse uuringute seeria mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilistes uuringutes täheldatud mõjud olid suurel määral kooskõlas varem normaalse vase tasemega loomadel esilekutsutud plasma ja maksa vasepuudulikkusega ja seega võib need omistada trientiini farmakoloogilisele toimele. Peamiste trientiiniga seostatud toksikoloogiliste leidude hulka, mida täheldati üldjuhul kõigi uuritud liikide puhul, kuulusid kehakaalu langus või väiksem kaalutõus, muutunud elektrolüüdid uriinis, madal vasesisaldus plasmas ja erinevad histopatoloogilised muutused kopsudes (eelkõige interstitsiaalne pneumoniit). Kõik mõjud, välja arvatud kopsudega seotud leiud, olid ümberpööratavad, kuid annused, mille juures neid mõjusid täheldati, ületasid märkimisväärselt kliinilisi annuseid. Samuti oli kahtlus, kas need leiud olid seotud trientiiniga, kuna kopsuleidede täheldati ka kontrollgrupi koerte puhul 26-nädalases uuringus. Koertele trientiini väga suurte annuste manustamise järel täheldati ataksiat, treemoreid, ebatavalist kõnnakut ning vähenenud aktiivsust. Samuti tuvastati mõni funktsionaalne neuroloogiline kõrvalekalle, eelkõige tugevalt mõjustatud loomadel, kuid kaasuvat närvikahjustust ei täheldatud. Elektrokardiograafiale mõju puudus.

Tiinetel loomadel täheldati trientiini suurte annuste manustamisel seerumi vasetaseme märkimisväärset alanemist, mis mõjutas varajast embrüo ellujäämist ja marginaalselt madalamat loote kaalu. Madalamate annuste puhul ei täheldatud embrüo- ega lootetoksilisust, vaatamata langenud vasesisaldusele seerumis. Neid toimeid täheldati ainult maksimaalsest inimese raviannusest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis seega pole kliinilisel kasutamisel olulised.

Puuduvad andmed viljakuse kohta, kuid puudus mõju östrogeeni tsükklilisusele ning reproduktiivlundeid ei tuvastatud sihtelunditena üldistes korduvtoksilisuse uuringutes.

Dokumendis OECD SIDS trietüleentetramiin 2002 klassifitseeritakse trientiini genotoksilised omadused kui madala prioriteediga / väheprobleemsed. Saadi mõningaid positiivseid andmeid *in vitro* mutageensuse kohta, kuid *in vivo* kontrollsüsteemid ei näidanud mutageenset aktiivsust. Seniajani pole tehtud trientiini suukaudse manustamise pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid loomadel, kuid naha kaudu manustamisel ei esinenud vähki rohkem kui enne manustamist. Lisaks on tõendeid, mis näitavad, et trientiin hoopis vähendab endogeense DNA kahjustusi teatud roti tüve (Long-Evans Cinnamon) puhul, mida peetakse Wilsoni tõve sobivaks mudeliks. See viitab, et trientiini ravi vähendab kartsinogeensuse riski Wilsoni tõvega patsientidel.

Trientiinindivesinikkloriid on teadaolevalt ärritav, eriti limaskestadele, ülemistele hingamisteedele ja nahale, ning kutsub esile naha ülitundlikkusreaktsioone merisigadel, hiirtel ja inimesel (OECD SIDS trietüleentetramiin 2002).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kapsli kest:

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Trükitint:

Šellak

Propüleenglükool

Titaandioksiid (E171)

Must raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast pudeli esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kollane klaaspudel polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga, mis sisaldab kotikest silikageeliga.

Pakendi suurus: 1 pudel 100 kõvakapsliga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Univar BV
Schouwburgplein 30-34
3012 CL Rotterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1365/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskava ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
PAES: trientiindivesinikkloriidi tõhususe täiendavaks iseloomustamiseks Wilsoni tõve ravis patsientidel, kellel esineb peamiselt maksa-, neuroloogilisi või psühhiaatrilisi sümptomeid, samuti lastel, peaks müügiloa hoidja korraldama ja esitama avatud uuringu tulemused, et uurida maksa-, neuroloogilise ja psühhiaatrilise haiguse kliinilist kulgu alates ravi alustamisest trientiindivesinikkloriidiga kuni 24 kuud ravi jooksul. Uuring sisaldab ka PK/PD alamuuringut, et hinnata annuse vastuse suhet, eriti ülestitrimise faasis. Uuring tuleks läbi viia kokkulepitud protokolliga kohaselt.	Lõplik aruanne: Q4 2025 (põhiuuring) Q4 2022 PK / PD alusuuring

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP/PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cufence 200 mg kõvakapslid
trientiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 300 mg trientiindivesinikkloriidi, mis vastab 200 mg trientiinile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid.
100 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

KÕLBLIKKUSAEG
Pärast esimest avamist võib pudelit säilitada 3 kuud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Univar BV
Schouwburgplein 30-34
3012 CL Rotterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1365/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cufence 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cufence 200 mg kõvakapslid trientiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cufence ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cufence'i võtmist
3. Kuidas võtta Cufence'i
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cufence'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cufence ja milleks seda kasutatakse

Cufence on ravim, mida kasutatakse Wilsoni tõve raviks täiskasvanutel, noorukitel ja 5-aastastel või vanematel lastel. Seda kasutatakse patsientidel, kes ei saa kõrvaltoimete tõttu kasutada teist ravimit – D-penitsillamiini.

Cufence sisaldab aktiivset toimeainet trientiini, mis on vaske kelaativ aine, mida kasutatakse kehast üleliigse vase eemaldamiseks. Cufence kinnitub vase külge, mis seejärel kehast väljutatakse.

2. Mida on vaja teada enne Cufence'i võtmist

Ärge kasutage Cufence'i:

Kui olete trientiini või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Allergilise reaktsiooni nähud on lööve, sügelus, näo turse, minestamine ja hingamisprobleemid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie arst peab regulaarselt kontrollima haiguse sümptomeid ja vasesisaldust teie veres ja uriinis. Regulaarne jälgimine on eriti tähtis ravi alguses või kui annust muudetakse, kasvavate laste ja rasedate naiste puhul, veendumaks, et püsib sobiv vasesisaldus. Teie arst võib teie Cufence'i annust suurendada või vähendada.

Esineda võivad probleemid närvisüsteemis (näiteks värisemine, koordinatsiooni puudumine, ebaselge kõne, lihaste jäikus ja lihasspasmide süvenemine), eriti patsientidel, kes alles alustavad ravi Cufence'iga. Kui märkate neid sümptomeid Cufence'i võtmise ajal, peate sellest kohe arstile teada andma.

Mõnel patsiendil, kellel penitsillamiiniravi vahetati trientiini vastu, on teatatud luupusesarnastest reaktsioonidest (sümptomite hulka võivad kuuluda lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus). Siiski ei ole teada, kas reaktsiooni põhjuseks oli trientiin või sellele eelnev ravi penitsillamiiniga.

Muud ravimid ja Cufence

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui te võtate rauatablette või maohapet neutraliseerivaid ravimeid, jätkke nende ja Cufence'i võtmise vahele vähemalt 2 tundi, sest need ravimid võivad vähendada Cufence'i toimet.

Cufence'i koostoimed toidu ja joogiga

Võtke seda ravimit ainult veega. Ärge võtke seda teiste jookide või toiduga, sest need võivad vähendada ravimi toimet. Vältige söömist või joomist 1 tund enne või 2 tundi pärast Cufence'i võtmist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ravi jätkamine raseduse ajal on oluline, et hoida vase sisaldus normis. Te peaksite oma arstiga põhjalikult läbi arutama ravist saadava võimaliku kasu, võttes arvesse ka võimalikke riske. Teie arst annab teile nõu, milline ravi ja milline annus on teie olukorras parim. Kui te rasestute Cufence'i võtmise ajal, rääkige sellest oma arstile.

Kui te olete rase ja võtate Cufence'i, jälgitakse teid kogu raseduse vältel, et märgata ravi mõju lapsele või muutusi teie vasesisalduses.

Saadaolev piiratud teave viitab sellele, et Cufence ei eritu rinnapiima, aga pole kindel, et see oleks lapsele täiesti ohtu. Palun rääkige oma arstile, kui toidate rinnaga või plaanite seda teha. Arst aitab teil otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või Cufence'i võtmine, võttes arvesse nii imetamise kasulikkust lapsele kui ka Cufence'i kasu emale. Teie arst otsustab, milline ravi ja milline annus on teie olukorras parim.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Trientiin tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas võtta Cufence'i

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud (sh eakad)

Tavapärane annus on 4...8 kapslit ööpäevas suu kaudu.

Kasutamine lastel ja noorukitel (5- kuni 17-aastased)

Lastel ja noorukitel oleneb annus vanusest ja kehakaalust ning seda kohandab arst. Ravi alguses muutub annus vahemikus 2...5 kapslit ööpäevas.

Manustamisviis

Teile sobiva annuse otsustab teie arst.

Kogu ööpäevase annuse võib jagada 2...4 väiksemaks annuseks, arsti juhiste kohaselt. Neelake kapslid tervelt koos veega alla, tühja kõhuga, vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Neelamisprobleemidega patsiendid peaksid võtma ühendust oma arstiga.

Kui te võtate Cufence'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Cufence'i rohkem kui ette nähtud, võib see põhjustada iiveldust, oksendamist ja peeringlust. Võtke kohe ühendust arsti või muu tervishoiuteenuse osutajaga.

Kui te unustate Cufence'i võtta

Kui unustate Cufence'i annuse võtmata, võtke järgmine annus tavapärasel ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Cufence'i võtmise

See ravim on pikaajaliseks kasutamiseks, kuna Wilsoni tõbi on eluaegne haigus. Ärge lõpetage ega muutke ravimi võtmist ilma arstiga nõu pidamata, isegi kui tunnete end paremini.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnikord (*teadmata esinemissagedus; ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal*) võib ravi selle ravimiga põhjustada peensoole või jämesoole põletikku. Kui märkate millist tahes järgmistest kõrvaltoimetest, võtke **kohe** ühendust oma arstiga.

- Tugev kõhuvalu
- Püsiv kõhulahtisus
- Närvisüsteemi probleemid (näiteks värisemine, koordinatsiooni puudumine, ebaselge kõne, lihaste jäikus ja lihasspasmide süvenemine)

Muude kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgmised nähud.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Iiveldus (eriti ravi alguses)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- Nahalööbed
- Aneemia (võite tunda ebatavalist väsimust)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cufence'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit pärast pudeli etiketil ja karbil märgitud kõlblikkusaega. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kasutage 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist. Ärge kasutage, kui kapslid on kleepuvad või niisked.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida külmkapis (2...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cufence sisaldab

- Toimeaine on trientiin. Üks kapsel sisaldab 300 mg trientiindivesinikkloriidi, mis vastab 200 mg trientiinile.
- Abiained on järgmised.

Kapsli sisu:

Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kapsli kest:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Trükitint:

Šellak
Propüleenglükool
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Kuidas Cufence välja näeb ja pakendi sisu

Kollane klaaspudel polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga, mis sisaldab kotikest silikageeliga. Kõvakapslid on valged, ovaalsed 0 suuruses ning kapslile on halli tindiga trükitud kiri Cufence 200.

Pakendi suurus: üks pudel 100 kõvakapsliga.

Müügiloa hoidja

Univar BV
Schouwburgplein 30-34
3012 CL Rotterdam
Holland

Tootja

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.