

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cufence 100 mg harde capsules

Cufence 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cufence 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 150 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 100 mg triëntine.

Cufence 200 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 300 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 200 mg triëntine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Cufence 100 mg harde capsules

Witte, ovale capsule maat 3 met grijze opdruk "Cufence 100".

Cufence 200 mg harde capsules

Witte, ovale capsule maat 0 met grijze opdruk "Cufence".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cufence is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen van ≥ 5 jaar oud, die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen worden gestart door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van de ziekte van Wilson.

Dosering

De aanvangsdosis komt doorgaans overeen met de laagste aanbevolen dosis en die dosis dient vervolgens op basis van de klinische respons van de patiënt te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosis is 800-1.600 mg per dag verdeeld over 2 tot 4 doses.

De aanbevolen doses van Cufence worden uitgedrukt als mg triëntinebasis (d.w.z. niet in mg van het triëntine-dihydrochloridezout) (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is onvoldoende klinische informatie beschikbaar over Cufence om te bepalen of er verschillen in respons bestaan tussen oudere en jongere patiënten. In het algemeen moet voorzichtigheid worden betracht bij de dosisselectie, doorgaans door te starten aan de lage kant van het dosisbereik zoals aanbevolen voor volwassenen, rekening houdend met de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en met gelijktijdige ziekte of behandeling met andere behandelingen.

Nierfunctiestoornis

Er is beperkte informatie bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De aanbevolen dosis voor patiënten met een nierfunctiestoornis is daarom dezelfde als die voor volwassenen. Zie rubriek 4.4 voor specifieke voorzorgen.

Leverfunctiestoornis

Er is beperkte informatie bij patiënten met een leverfunctiestoornis. De aanbevolen dosis voor patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom dezelfde als die voor volwassenen. Zie rubriek 4.4.

Patiënten die voornamelijk symptomen van een leverfunctiestoornis vertonen

De aanbevolen dosis voor patiënten die voornamelijk symptomen van een leverfunctiestoornis vertonen, is dezelfde als de aanbevolen dosis voor volwassenen. Het wordt echter aangeraden om patiënten die symptomen van een leverfunctiestoornis vertonen, om de twee tot drie weken te controleren na aanvang van de behandeling met Cufence.

Patiënten die voornamelijk neurologische symptomen vertonen

De dosisaanbevelingen zijn dezelfde als voor volwassenen. Opwaartse titratie dient echter gematigd en weloverwogen te worden uitgevoerd, en dient te worden aangepast op basis van de klinische respons van de patiënt, zoals de verergering van tremor, aangezien patiënten bij aanvang van de behandeling een risico kunnen lopen op neurologische verslechtering (zie rubriek 4.4). Het wordt verder aangeraden om patiënten die neurologische symptomen vertonen, om de een tot twee weken te controleren na aanvang van de behandeling met Cufence tot de beoogde dosis wordt bereikt.

Pediatrische patiënten

De dosis is lager dan voor volwassenen en is afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht. De dosis dient te worden aangepast op basis van de klinische respons; bij aanvang van de behandeling wordt 400-1.000 mg gebruikt (zie rubriek 4.4).

Kinderen van < 5 jaar oud

De veiligheid en werkzaamheid van Cufence bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 5 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt.

Het is belangrijk dat Cufence wordt ingenomen op een lege maag, ten minste één uur vóór of twee uur na de maaltijd en met ten minste één uur ertussen bij inname van een ander geneesmiddel, voedsel of melk (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer een patiënt van een andere triëntineformulering wordt overgezet, is voorzichtigheid geboden omdat er verschillende triëntinezouten beschikbaar zijn die mogelijk een andere triëntine-inhoud (-basis) en een andere biologische beschikbaarheid hebben. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Triëntine is een chelerend middel waarvan is geconstateerd dat het de ijzerconcentratie in serum verlaagt. IJzersupplementen kunnen in sommige gevallen nodig zijn. Bij gelijktijdige behandeling met oraal toegediend ijzer dient dit op een ander moment dan triëntine te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van triëntine met zink wordt niet aanbevolen. Er zijn slechts beperkte gegevens over gelijktijdig gebruik beschikbaar en er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan.

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat calcium- of magnesium-antacida de werkzaamheid van triëntine veranderen, is het aan te bevelen om deze apart in te nemen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die eerder met D-penicillamine zijn behandeld, zijn lupus-achtige reacties gemeld tijdens daaropvolgende behandeling met triëntine, maar het is niet mogelijk om te bepalen of er een oorzakelijk verband met triëntine bestaat.

Controle

Patiënten die Cufence krijgen, dienen onder regelmatig medisch toezicht te blijven en te worden gecontroleerd met gebruik van alle beschikbare klinische gegevens voor een goede controle van de klinische symptomen en koperconcentraties, om de behandeling te optimaliseren. De aanbevolen controlefrequentie is ten minste tweemaal per jaar. Frequentere controles worden geadviseerd tijdens de aanvangsfase van de behandeling, tijdens ziekteprogressie of wanneer er dosisaanpassingen worden gedaan. Dit dient te worden besloten door de behandelend arts (zie rubriek 4.2).

Het doel van de onderhoudsbehandeling is om de concentratie vrij koper in het plasma (ook bekend als niet-ceruloplasmineplasmakoper) en de koperuitscheiding in de urine binnen aanvaardbare grenzen te houden.

De bepaling van vrij koper in serum, wat wordt berekend aan de hand van het verschil tussen het totale koper en het aan ceruloplasmine gebonden koper (de normale concentratie vrij koper in het serum is doorgaans 100 tot 150 microgram/l), kan een nuttige indicator zijn voor het controleren van de therapie.

De meting van koperuitscheiding in de urine kan tijdens de therapie worden uitgevoerd. Aangezien chelatietherapie tot een toename van de koperconcentratie in de urine leidt, zal dit (mogelijk) geen juiste afspiegeling geven van de overmatige koperbelasting van het lichaam, maar kan dit nuttig zijn om de therapietrouw te bepalen.

Het gebruik van geschikte streefwaarden voor koperparameters wordt beschreven in richtlijnen voor de klinische praktijk betreffende de ziekte van Wilson.

Zoals met alle anti-kopermiddelen brengt overbehandeling het risico van koperdeficiëntie met zich mee, hetgeen vooral schadelijk is voor kinderen en zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6) daar men koper nodig heeft voor een goede groei en geestelijke ontwikkeling. Daarom dient er controle op manifestaties van overbehandeling te worden uitgevoerd.

Patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis die triëntine krijgen, dienen onder regelmatig medisch toezicht te blijven voor een goede controle van de symptomen en koperconcentraties. Het wordt ook aanbevolen om de nier- en/of leverfunctie van deze patiënten nauwlettend in het oog te houden (zie rubriek 4.2).

Aan het begin van de chelatietherapie kan verergering van neurologische symptomen optreden door een overmaat aan vrij koper in het serum tijdens de initiële respons op de behandeling. Dit effect is mogelijk duidelijker bij patiënten met reeds bestaande neurologische symptomen. Het wordt aanbevolen om bij patiënten goed te letten op die tekenen en symptomen, zorgvuldig te titreren om de aanbevolen therapeutische dosis te bereiken en om de dosis te verlagen wanneer dat nodig is.

Er moet een aanpassing worden overwogen in de dosis triëntine als er tekenen van verminderde werkzaamheid optreden, zoals een (aanhoudende) stijging van leverenzymen en verergering van tremor. Als de dosis triëntine wordt aangepast, dient dit in kleine stappen te gebeuren. De dosis triëntine mag ook worden verlaagd als er bijwerkingen van triëntine optreden, zoals gastro-intestinale klachten en hematologische veranderingen. De doses triëntine moeten dan worden verlaagd naar een meer verdraagbare dosis en mogen terug worden verhoogd wanneer de bijwerkingen zijn verdwenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Zink

Er zijn onvoldoende gegevens ter ondersteuning van het gelijktijdig gebruik van zink en triëntine. De combinatie van triëntine met zink wordt niet aanbevolen aangezien een interactie van zink met triëntine waarschijnlijk is, waardoor de invloed van beide werkzame stoffen wordt verminderd.

Andere antikoppermiddelen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties bij de gelijktijdige toediening van triëntine en D-penicillamine.

Voedsel

Triëntine wordt na orale inname slecht geabsorbeerd en voedsel remt de absorptie van triëntine verder. Er is specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties tussen triëntine en voedsel bij gezonde proefpersonen, waaruit bleek dat de mate van absorptie van triëntine tot 45% werd verlaagd. Systemische blootstelling is essentieel voor het voornaamste werkingsmechanisme van triëntine, koperchelatie (zie rubriek 5.1). Daarom is het aan te bevelen dat triëntine ten minste één uur vóór of twee uur na de maaltijd wordt ingenomen en met ten minste één uur ertussen bij inname van een ander geneesmiddel, voedsel of melk. Dit maximaliseert de absorptie van triëntine en vermindert de kans op de vorming van complexen doordat het geneesmiddel zich aan metalen in het maag-darmkanaal bindt (zie rubriek 4.2).

Andere producten

Er is geconstateerd dat triëntine de ijzerconcentratie van serum verlaagt. Daarom kunnen ijzersupplementen in sommige gevallen nodig zijn. Bij gelijktijdige gebruik van oraal ijzer of andere zware metalen dienen deze op een ander moment dan triëntine te worden ingenomen om de vorming van complexen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat calcium- of magnesium-antacida de werkzaamheid van triëntine veranderen, is het aan te bevelen om deze apart in te nemen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van triëntine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, wat waarschijnlijk het gevolg was van door triëntine geïnduceerde koperdeficiëntie (zie rubriek 5.3).

Triëntine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's van het stopzetten van behandeling bij de individuele patiënt. Factoren die in overweging genomen moeten worden, zijn de risico's in verband met het niet of te weinig behandelen van de ziekte van Wilson, risico's in verband met het ziektestadium, risico's van de alternatieve behandelingen die beschikbaar zijn en de mogelijke effecten van triëntine (zie rubriek 5.3).

Als behandeling met triëntine na een risico-batenanalyse wordt voortgezet, dient overwogen te worden de dosis triëntine te verlagen tot de laagste werkzame dosis en de naleving van het behandelingsregime te controleren.

De zwangerschap dient nauwlettend te worden gecontroleerd om mogelijke afwijkingen bij de foetus vast te stellen en om de koperconcentratie in het serum van de moeder gedurende de gehele zwangerschap te beoordelen. De gebruikte dosis triëntine dient te worden aangepast om de koperconcentratie in het serum binnen het normale bereik te houden. Aangezien koper voor goede groei en geestelijke ontwikkeling vereist is, kunnen dosisaanpassingen nodig zijn om ervoor te zorgen dat de foetus niet koperdeficiënt wordt en is nauwlettende controle van de patiënt essentieel (zie rubriek 4.4).

Bij baby's van moeders die met triëntine worden behandeld, dient indien van toepassing de koper- en ceruloplasmineconcentratie in het serum te worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Er zijn beperkte klinische gegevens die suggereren dat triëntine niet in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan echter niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met triëntine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het is onbekend of triëntine een effect heeft op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Triëntine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Misselijkheid kan vaak voorkomen bij de eerste behandeling en soms kan ook huiduitslag voorkomen. Duodenitis en ernstige colitis zijn gemeld. Bij aanvang van de behandeling kan neurologische verslechtering voorkomen.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Tabel 1 is opgesteld volgens de klassen van orgaansystemen van MedDRA (niveau van SOC en voorkeursterm). De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	Soms: Anemie
	Soms: Aplastische anemie
	Soms: Sideroblastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen:	Niet bekend: Lupusachtig syndroom
	Niet bekend: Lupus nefritis
Zenuwstelselaandoeningen:	Soms: Dystonie
	Soms: Tremor
	Niet bekend: Dysartrie
	Niet bekend: Spierstijfheid
	Niet bekend: Neurologische verslechtering
Maagdarmsstelselaandoeningen:	Vaak: Misselijkheid
	Niet bekend: Colitis
	Niet bekend: Duodenitis
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Soms: Uitslag

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn meldingen geweest van neurologische verslechtering bij aanvang van de behandeling bij patiënten met de ziekte van Wilson die werden behandeld met koperchelaten zoals triëntine. De symptomen waren bijvoorbeeld dystonie, stijfheid, tremor en dysartrie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Uit klinische onderzoeken met Cufence met een beperkt aantal kinderen in de leeftijd 5 tot 17 jaar aan het begin van de behandeling, blijkt dat frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen naar verwachting hetzelfde zijn als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn occasionele gevallen van overdosering van triëntine gemeld. In gevallen tot 20 g triëntinebase werden geen duidelijke ongewenste effecten gemeld.

Een hoge overdosering van 40 g triëntine base leidde tot zelflimiterende duizeligheid en braken zonder meldingen van andere klinische restverschijnselen of belangrijke biochemische afwijkingen.

In het geval van overdosering dient de patiënt te worden geobserveerd, dient gepaste biochemische analyse te worden uitgevoerd en dient geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven. Er is geen antidotum.

Chronische overbehandeling kan leiden tot koperdeficiëntie en omkeerbare sideroblastische anemie. Er kan op overbehandeling en overmatige koperverwijdering worden gecontroleerd aan de hand van waarden voor koperuitscheiding in urine en voor niet aan ceruloplasmine gebonden koper. Er is nauwlettende controle vereist om de dosis te optimaliseren of de behandeling indien nodig aan te passen (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor spijsverteringskanaal en metabolisme, diverse producten voor spijsverteringskanaal en metabolisme, ATC-code: A16AX12

Werkingsmechanisme

Triëntine is een koperchelerend middel dat de systemische verwijdering van tweewaardig koper uit het lichaam vergroot door een stabiel complex te vormen dat daarna gemakkelijk via de nieren wordt uitgescheiden. Triëntine is een chelator met een polyamineachtige structuur en koper wordt gecheleerd door een stabiel complex te vormen met de vier samenstellende stikstofdeeltjes in een tweedimensionale ring. De farmacodynamische actie van triëntine is dus afhankelijk van zijn chemische eigenschap om koper te cheleren en niet van zijn interactie met receptoren, enzymssystemen of andere biologische systemen die kunnen verschillen per soort. Triëntine kan ook koper in het darmkanaal cheleren en zo de koperabsorptie remmen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van triëntine-capsules bij mensen is nog niet vastgesteld. Op basis van preklinische gegevens, het absorptiemechanisme en het hoge first-pass-effect, is de biologische beschikbaarheid van triëntine naar verwachting laag en zeer variabel na orale toediening. Uit klinisch onderzoek blijkt dat triëntine zo wordt geabsorbeerd dat t_{\max} bij gezonde vrijwilligers en patiënten wordt bereikt tussen 0,5 en 6 uur na de dosis. Blootstelling aan triëntine varieert sterk tussen proefpersonen, met een variatie tot 60%.

De inname van voedsel binnen 30 minuten voor de toediening van triëntine vertraagt de tijd tot de piekconcentratie met 2 uur en verlaagt de absorptie van triëntine met ongeveer 45%.

Distributie

Triëntine bindt bij mensen slechts in geringe mate aan plasmaproteïnen en wordt bij ratten ruim gedistribueerd in weefsels, met relatief hoge concentraties in de lever, het hart en de nieren.

Biotransformatie

Triëntine wordt geacetyleerd tot twee hoofdmetaboliëten, N(1)-acetyltri-ethyleentetramine (MAT) en N(1),N(10)-diacetyltri-ethyleentetramine (DAT). Klinische gegevens van gezonde vrijwilligers geven aan dat de plasmablootstelling aan de MAT-metaboliëet ongeveer driemaal die van onveranderde triëntine is, terwijl blootstelling aan de DAT-metaboliëet iets lager is in vergelijking met triëntine. De metaboliëten van triëntine hebben Cu-chelerende eigenschappen. De stabiliteit van deze Cu-complexen is echter laag door de introductie van de acetylgroepen. Klinische gegevens van gezonde vrijwilligers suggereren een beperkte bijdrage van chelerende activiteit door de MAT- en DAT-metaboliëten. De bijdrage van MAT en DAT aan het totale effect van Cufence op koperconcentraties bij patiënten met de ziekte van Wilson moet nog worden bepaald.

Triëntine wordt door acetylatis gemetaboliseerd via spermidine/spermine N-acetyltransferase en niet via N-acetyltransferase 2.

Eliminatie

Na de absorptie worden triëntine en metabolieten hiervan snel in de urine uitgescheiden, al dan niet aan koper gebonden. De niet-geabsorbeerde fractie van oraal toegediende triëntine wordt gebonden aan koper in het darmstelsel en via uitscheiding in de feces verwijderd.

De eliminatiehalfwaardetijd van triëntine is ongeveer 4 uur (gemiddelde $t_{1/2}$ van $3,8 \pm 1,3$ uur gemeten in evenwichtstoestand bij patiënten met de ziekte van Wilson en $4,4 \pm 4,7$ uur gemeten na een eenmalige dosering bij gezonde vrijwilligers).

De eliminatiehalfwaardetijden van de twee metabolieten waren $14,1 \pm 3,7$ uur voor MAT en $8,5 \pm 3,0$ uur voor DAT na toediening van een eenmalige dosering van triëntine bij gezonde vrijwilligers.

Bijzondere populaties

Leeftijd/geslacht/lichaamsgewicht

Gegevens uit klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers geven aan dat leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht de farmacokinetiek van triëntine niet lijken te beïnvloeden.

Etniciteit

Er werd geen farmacokinetische analyse uitgevoerd op interetnische verschillen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van een reeks onderzoeken op het gebied van cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en embryofetale ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken kwamen grotendeels overeen met geïnduceerde koperdeficiëntie in het plasma en de lever van voorheen normatieve dieren op het gebied van koperconcentratie en kunnen dus worden toegeschreven aan de farmacologische actie van triëntine. De belangrijkste toxicologische bevindingen in verband met triëntine, die over het algemeen bij alle onderzochte soorten werden vastgesteld, zijn verlies of verminderde toename van lichaamsgewicht, gewijzigde urinaire elektrolyten, lage koperconcentratie in plasma en verschillende histopathologische veranderingen in de longen (vooral interstitiële longziekten). Alle effecten waren omkeerbaar, behalve de effecten in verband met de longziekten. De dosisniveaus waarbij deze effecten zijn waargenomen, gingen de klinisch gebruikte dosisniveaus echter ver te boven. Er bestond bovendien twijfel over het verband met triëntine, aangezien de bevindingen in verband met de longen ook bij de meeste behandelde honden in het onderzoek van 26 weken werden waargenomen. Bij honden werden na de toediening van erg hoge concentraties triëntine ataxie, tremoren, afwijkend lopen en traagheid waargenomen. Er werden ook enkele functionele neurologische afwijkingen vastgesteld, vooral bij ernstig aangetaste dieren. Er werd daarbij echter geen zenuwschade waargenomen. Elektrocardiogrammen waren ook niet beïnvloed.

Bij drachtige dieren vertoonde een hoge dosis triëntine, die werd verbonden aan een aanzienlijke verlaging van de koperconcentratie in serum, een vroegtijdig effect op de overleving van het embryo en een iets lager gewicht van de foetus. Er waren ondanks dosisgerelateerde verminderingen van koperconcentratie in het serum geen aanwijzingen van embryo-/foetotoxiciteit bij lagere dosisniveaus. Deze effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die beduidend hoger ligt dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid, maar bij algemene onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werd de oestruscyclus niet beïnvloed en werden de voortplantingsorganen niet vastgesteld als doelorganen.

In de OESO SIDS van tri-ethyleentetramine uit 2002 wordt het genotoxische profiel van triëntine geclassificeerd als lage prioriteit/weinig zorgwekkend. Er werden *in vitro* enkele positieve gegevens

met betrekking tot mutageniciteit behaald, maar testsystemen *in vivo* vertoonden geen mutagene activiteit. Er werden tot op heden nog geen langdurige dierenonderzoeken met betrekking tot carcinogeniteit uitgevoerd met triëntine via orale toediening. Bij toediening via de huid was er echter geen toename van kankers boven het basisniveau. Er zijn bovendien aanwijzingen die erop wijzen dat triëntine feitelijk endogene DNA-schade vermindert bij een stam van ratten (Long-Evans Cinnamon) die een geschikt model van de ziekte van Wilson voorstelt. Dit wijst op een verminderd carcinogeen risico voor patiënten met de ziekte van Wilson ten gevolge van behandeling met triëntine.

Triëntine-dihydrochloride is een gekend irriterend product, vooral voor slijmvliesen, bovenste luchtwegen en huid, en wekt huidsensibilisatie op bij cavia's, muizen en mensen (OESO SIDS tri-ethyleentetramine 2002).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Magnesiumstearaat
Watervrije colloïdale silica

Capsulewand

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol (E1520)
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening van de fles: drie maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cufence 100 mg harde capsules

Wit ondoorzichtig flesje van HDPE met een kindveilige schroefdop van HDPE en inductieverzegeling en daarbij een zakje gedroogde silicagel als droogmiddel.

Verpakkingsgrootte: 1 fles met 200 harde capsules.

Cufence 200 mg harde capsules

Amberkleurig glazen flesje met een dop van polypropyleen en inductieverzegeling en daarbij een zakje gedroogde silicagel als droogmiddel.

Verpakkingsgrootte: 1 fles met 100 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2019
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred Nobel Strasse 10
Monheim 40789
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicobeheersysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post –authorisation efficacy study, PAES): De vergunninghouder voert een open-label, prospectief onderzoek uit om het klinisch verloop van hepatische, neurologische en psychiatrische aandoeningen vanaf het begin van de behandeling met triëntine-dihydrochloride tot 24 maanden van therapie te onderzoeken en dient de resultaten ervan in om de werkzaamheid van triëntine-dihydrochloride verder in kaart te	Eindrapport: Q4 2026 (hoofdonderzoek) Q3 2024 FK/FD-subonderzoek

Beschrijving	Uiterste datum
<p>brengen bij de behandeling van de ziekte van Wilson bij patiënten die voornamelijk hepatische, neurologische of psychiatrische symptomen vertonen alsook bij pediatrie patiënten. Het onderzoek bevat ook een FK/FD-subonderzoek vooral ter evaluatie van de dosis-responsrelatie tijdens de optitratiefase. Het onderzoek wordt uitgevoerd overeenkomstig een afgesproken protocol.</p>	

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cufence 100 mg harde capsules
triëntine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 150 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 100 mg triëntine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.
200 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na eerste opening binnen 3 maanden gebruiken.

Datum van opening_____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1365/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cufence 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cufence 100 mg harde capsules
triëntine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 150 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 100 mg triëntine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.
200 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na eerste opening binnen 3 maanden gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1365/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cufence 200 mg harde capsules
triëntine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 300 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 200 mg triëntine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.
100 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na eerste opening binnen 3 maanden gebruiken.

Datum van opening _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1365/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cufence 200mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cufence 200 mg harde capsules
triëntine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 300 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 200 mg triëntine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.
100 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na eerste opening binnen 3 maanden gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1365/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Cufence 100 mg harde capsules

Cufence 200 mg harde capsules

triëntine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cufence en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cufence en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cufence is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen van ≥ 5 jaar oud. Het wordt gebruikt door patiënten die een ander geneesmiddel, D-penicillamine, door bijwerkingen niet kunnen innemen.

Cufence bevat de werkzame stof triëntine, een koperbindend middel dat wordt gebruikt om het teveel aan koper uit het lichaam te verwijderen. Cufence hecht zich aan het koper, dat dan uit het lichaam uitgescheiden wordt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Tekenen van een allergische reactie zijn onder meer uitslag, jeuk, zwelling van het gezicht, flauwvallen en ademhalingsproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts zal regelmatig uw bloed en urine moeten controleren op verschijnselen van de ziekte en op de koperconcentratie. Die regelmatige controles zijn vooral belangrijk bij de start van uw behandeling of wanneer uw dosis wordt gewijzigd, bij kinderen in de groei en zwangere vrouwen om ervoor te zorgen dat de koperconcentratie op het juiste niveau wordt gehouden. De arts moet uw dosis Cufence mogelijk verhogen of verlagen.

Er kunnen zich problemen voordoen met het zenuwstelsel (zoals trillen, gebrek aan coördinatie, onduidelijk spreken, stijve spieren en verergering van spierspasmen), vooral bij patiënten die net met de behandeling met Cufence zijn gestart. Vertel het uw arts onmiddellijk als u deze problemen opmerkt terwijl u Cufence inneemt.

Er zijn lupus-achtige reacties (met verschijnselen als aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichtspijn en vermoeidheid) gemeld bij sommige patiënten die overstapten naar een triëntine bevattend geneesmiddel na een penicillamine bevattend geneesmiddel. Er kon echter niet worden vastgesteld of deze reactie het gevolg was van triëntine of van de eerdere behandeling met penicillamine.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Cufence nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u ijzertabletten of geneesmiddelen inneemt om maagzuur te neutraliseren, moet u deze ten minste 2 uur vóór of 2 uur na Cufence innemen, aangezien ze het effect van Cufence kunnen verminderen.

Als u andere geneesmiddelen gebruikt, wordt het aanbevolen triëntine in te nemen ten minste een uur vóór of na inname van die andere geneesmiddelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem dit geneesmiddel enkel in met water. Neem het niet in met andere dranken, melk of ander voedsel, aangezien dit het effect van het geneesmiddel kan verminderen. Vermijd eten en drinken (behalve water) tot 2 uur vóór u Cufence inneemt en tot 1 uur erna.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is zeer belangrijk om tijdens de zwangerschap de behandeling voor het behouden van normale koperconcentraties voort te zetten. U dient met uw arts goed te praten over de mogelijke voordelen van behandeling, waarbij rekening dient te worden gehouden met eventuele mogelijke risico's. Uw arts zal u laten weten welke behandeling en welke dosis in uw situatie het beste zijn. Neem contact op met uw arts als u zwanger wordt terwijl u Cufence inneemt.

Als u zwanger bent en Cufence inneemt, zult u gedurende uw gehele zwangerschap worden gecontroleerd op effecten op de baby of veranderingen in uw koperconcentratie.

De beperkte informatie die beschikbaar is, wijst erop dat Cufence niet in de moedermelk terechtkomt, maar het is niet zeker dat er geen risico is voor de baby. Het is belangrijk om het aan uw arts te vertellen als u borstvoeding geeft of van plan bent om dit te gaan doen. Uw arts zal u dan helpen beslissen of u met het geven van borstvoeding stopt of met het innemen van Cufence stopt, waarbij rekening wordt gehouden met het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van Cufence voor de moeder. Uw arts zal beslissen welke behandeling en welke dosis in uw situatie het beste zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Triëntine heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassenen en ouderen

De aanbevolen dosis is tussen de 800 en 1.600 mg per dag, via de mond in te nemen.

Gebruik bij kinderen en jongeren (5 tot 17 jaar)

Bij kinderen en jongeren hangt de dosis af van leeftijd en lichaamsgewicht, en wordt deze aangepast door uw arts. Bij aanvang van de behandeling varieert de dosis tussen de 400 en 1.000 mg per dag.

Wijze van toediening

Uw arts zal beslissen over de juiste dosis voor u.

De dagelijkse dosis kan worden onderverdeeld in 2 tot 4 kleinere doses, zoals wordt aangegeven door uw arts. Slik de capsules ten minste 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd in hun geheel in met water op een lege maag.

Patiënten die moeite hebben met slikken, moeten contact opnemen met hun arts.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u meer Cufence heeft genomen dan is voorgeschreven, kunt u misselijkheid, braken en duizeligheid ondervinden. U moet in dit geval onmiddellijk contact opnemen met uw arts of een andere zorgverlener.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten, neemt u uw volgende dosis op het volgende geplande tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Dit geneesmiddel is bedoeld voor langdurig gebruik omdat de ziekte van Wilson een aandoening is die u uw leven lang heeft. U mag niet zonder advies van uw arts met uw behandeling stoppen, ook als u zich beter voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Af en toe (frequentie onbekend; kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) kan behandeling met dit geneesmiddel ontsteking van de dunne of dikke darm veroorzaken. Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- Ernstige buikpijn
- Aanhoudende diarree
- Problemen met het zenuwstelsel (zoals trillen, gebrek aan coördinatie, onduidelijk spreken, stijve spieren en verergering van spierspasmen).

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid (vooral bij de start van de behandeling)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Huiduitslag
- Bloedarmoede (anemie, u kunt zich ongewoon moe voelen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het label van de fles en op de buitenverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik het geneesmiddel binnen drie maanden na de eerste opening van de fles. Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht. Gebruik de capsules niet als ze kleverig of nat zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer nodig heeft. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is triëntine.

- Elke harde capsule van Cufence 100 mg bevat 150 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 100 mg triëntine
- Elke harde capsule van Cufence 200 mg bevat 300 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 200 mg triëntine.

De andere stoffen in dit middel zijn

- Capsule-inhoud: magnesiumstearaat, watervrije colloïdale silica
- Capsulewand: gelatine, titaniumdioxide (E171)
- Drukinkt: schellak, propyleenglycol (E1520), titaniumdioxide (E171), ijzeroxide zwart (E172), ijzeroxide geel (E172)

Hoe ziet Cufence eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cufence 100 mg, harde capsules

Wit ondoorzichtig flesje van HDPE met een kindveilige schroefdop van HDPE en inductieverzegeling en daarbij een zakje gedroogde silicagel als droogmiddel. Elke harde capsule is wit, ovaal en maat 3 (15,8 mm x 5,85 mm) met in grijze opdruk "Cufence 100".

Verpakkingsgrootte: een fles met 200 harde capsules.

Cufence 200 mg, harde capsules

Amberkleurig glazen flesje met een dop van polypropyleen en inductieverzegeling en daarbij een zakje silicagel als droogmiddel. Elke harde capsule is wit, ovaal en maat 0 (21,8 mm x 7,66 mm) met in grijze opdruk "Cufence".

Verpakkingsgrootte: een fles met 100 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Nederland

Fabrikant

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.