

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cuprior 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Trientintetrahydrochlorid, entsprechend 150 mg Trientintin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Gelbe, 16 mm × 8 mm längliche Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Cuprior wird angewendet zur Behandlung von Morbus Wilson bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren oder darüber mit Unverträglichkeit gegenüber einer D-Penicillamin-Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur von Fachärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Behandlung von Morbus Wilson besitzen.

Dosierung

Die Anfangsdosis entspricht für gewöhnlich der niedrigsten Dosis im Dosierungsbereich und die Dosis muss nachfolgend entsprechend des klinischen Ansprechens des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Dosis liegt zwischen 450 mg und 975 mg (3 bis 6½ Filmtabletten) täglich, gegeben in 2 bis 4 Einzeldosen.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Informationen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Bei diesen Patienten ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ist niedriger als die für Erwachsene und ist abhängig von Alter und Körpergewicht.

Kinder im Alter von 5 Jahren und darüber

Die Dosis liegt normalerweise zwischen 225 mg und 600 mg täglich (1½ bis 4 Filmtabletten), gegeben in 2 bis 4 Einzeldosen.

Kinder unter 5 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trientintin bei Kindern unter 5 Jahren ist nicht erwiesen. Die Darreichungsform ist für Kinder unter 5 Jahren nicht geeignet.

Die empfohlenen Dosen von Cuprior werden in mg Trientintin-Base angegeben (d.h. nicht in mg der Salzform von Trientintetrahydrochlorid).

Art der Anwendung

Cuprior ist zum Einnehmen. Die Filmtabletten müssen mit Wasser geschluckt werden. Falls nötig, kann die Filmtablette mit Bruchkerbe in zwei gleiche Hälften geteilt werden, um eine genauere Dosis zu erhalten oder um die Gabe zu vereinfachen.

Es ist wichtig, dass Cuprior auf nüchternen Magen eingenommen wird, mindestens eine Stunde vor den Mahlzeiten oder zwei Stunden nach den Mahlzeiten und mit mindestens einer Stunde Abstand zu allen anderen Arzneimitteln, Nahrungsmitteln oder Milch (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Umstellung eines Patienten von Trientintin in einer anderen Darreichungsform ist Vorsicht geboten, da Dosen, die als Trientintin-Base angegeben werden, möglicherweise nicht äquivalent sind (siehe Abschnitt 4.2).

Trientintin ist ein Chelatbildner, der erwiesenermaßen die Eisenkonzentration im Serum senkt. Bei Auftreten einer Eisenmangelanämie sind gegebenenfalls Eisenpräparate erforderlich, die zu einem anderen Zeitpunkt gegeben werden müssen (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird nicht empfohlen, Trientintin mit Zink zu kombinieren. Es liegen nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Anwendung vor, daher können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Bei Patienten, die zuvor mit D-Penicillamin behandelt wurden, traten während der anschließenden Behandlung mit Trientintin lupusähnliche Reaktionen auf, es ist jedoch nicht möglich festzustellen, ob dies in einem Kausalzusammenhang mit Trientintin steht.

Überwachung

Patienten, die mit Cuprior behandelt werden, sollten regelmäßig medizinisch überwacht werden und im Hinblick auf eine angemessene Kontrolle der Symptome und der Kupferkonzentrationen untersucht werden, um die Dosis zu optimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Mit der Erhaltungsbehandlung sollen die Konzentrationen des freien Kupfers im Serum innerhalb vertretbarer Grenzen gehalten werden. Der zuverlässigste Indikator zur Überwachung der Therapie ist die Bestimmung freien Kupfers im Serum, das aus der Differenz zwischen Gesamtkupfer und an Caeruloplasmin gebundenem Kupfer errechnet wird (die normale Konzentration freien Kupfers im Serum liegt normalerweise bei 100 bis 150 Mikrogramm/l).

Die Messung der Kupferausscheidung mit dem Urin kann während der Therapie vorgenommen werden. Da die Chelat-Therapie zu einer Erhöhung der Kupferkonzentrationen im Urin führt, kann/wird der Kupferüberschuss im Körper mit dieser Methode möglicherweise nicht korrekt dargestellt werden,

was jedoch als nützliches Maß für die Therapietreue.

Eine Verschlimmerung der klinischen Symptome, einschließlich einer Verschlechterung der neurologischen Parameter, kann zu Beginn der Chelat-Therapie aufgrund des Überschusses an freiem Kupfer im Serum während der initialen Antwort auf die Behandlung auftreten. Eine sorgfältige Überwachung ist erforderlich, um die Dosis zu optimieren oder die Behandlung falls nötig anzupassen.

Besondere Patientengruppen

Eine Überbehandlung ist mit dem Risiko eines Kupfermangels verbunden. Eine Überwachung im Hinblick auf die Manifestation einer Überbehandlung sollte vorgenommen werden, besonders dann, wenn der Bedarf an Kupfer sich verändern kann, wie beispielsweise während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6) und bei Kindern, bei denen eine angemessene Kontrolle der Kupferkonzentrationen erforderlich ist, um ein gesundes Wachstum und eine gesunde geistige Entwicklung zu gewährleisten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die mit Trientintin behandelt werden, sollten regelmäßig medizinisch im Hinblick auf eine angemessene Kontrolle der Symptome und der Kupferkonzentrationen überwacht werden. Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion wird bei diesen Patienten ebenfalls empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Trientintin senkt erwiesenermaßen die Eisenkonzentration im Serum, möglicherweise indem es die Resorption von Eisen senkt, daher sind gegebenenfalls Eisenpräparate erforderlich. Da Eisen und Trientintin sich gegenseitig bei der Resorption beeinträchtigen können, sollten Eisenpräparate erst nach dem Ablauf von mindestens zwei Stunden nach der Gabe von Trientintin eingenommen werden.

Da Trientintin nach oraler Aufnahme nur schwach resorbiert wird und der hauptsächliche Wirkmechanismus die systemische Exposition von Trientintin erfordert (siehe Abschnitt 5.1), ist es wichtig, dass die Filmtabletten auf nüchternen Magen mindestens eine Stunde vor den Mahlzeiten oder 2 Stunden nach den Mahlzeiten und mit mindestens einer Stunde Abstand zu allen anderen Arzneimitteln, Nahrungsmitteln oder Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Dadurch wird die Resorption von Trientintin optimiert und die Wahrscheinlichkeit, dass sich das Arzneimittel im Gastrointestinaltrakt an Metalle bindet, reduziert. Es wurden jedoch keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln durchgeführt, daher ist das Ausmaß des Einflusses von Nahrungsmitteln auf die systemische Exposition von Trientintin unbekannt.

Obwohl es keine Hinweise darauf gibt, dass die Wirksamkeit von Trientintin durch Kalzium- oder Magnesium-haltige Antazida verändert wird, empfiehlt es sich, diese getrennt zu geben.

Cuprior 150 mg Filmtabletten



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Trientin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, die wahrscheinlich auf einen Trientin-induzierten Kupfermangel zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Cuprior während der Schwangerschaft sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei der einzelnen Patientin erfolgen. Faktoren, die berücksichtigt werden müssen, umfassen das Risiko, das mit der Krankheit selbst verbunden ist, das Risiko der alternativen Behandlungsmethoden, die verfügbar sind, und die mögliche teratogene Wirkung von Trientin (siehe Abschnitt 5.3).

Da Kupfer für ein gesundes Wachstum und eine gesunde geistige Entwicklung erforderlich ist, sind möglicherweise Dosisanpassungen nötig, um sicherzustellen, dass beim Fötus kein Kupfermangel auftritt und eine sorgfältige Überwachung der Patientin unerlässlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Schwangerschaft muss sorgfältig überwacht werden, um mögliche Fehlbildungen des Fötus zu erkennen, und um die Konzentration des Kupfers im Serum der Mutter im Verlauf der Schwangerschaft zu beurteilen. Die verwendete Trientin-Dosis sollte angepasst werden, um die Konzentration des Kupfers im Serum innerhalb der normalen Grenzen zu halten.

Babys von Müttern, die mit Trientin behandelt werden, sollten gegebenenfalls auf ihre Serumkupferkonzentrationen überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trientin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Cuprior zu unterbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Cuprior verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Trientin Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cuprior hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten unter Trientin beobachtete Nebenwirkung ist Übelkeit. Eine schwere Eisenmangelanämie und eine schwere Kolitis können während der Behandlung auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Anwendung von Trientin zur Behandlung von Morbus Wilson gemeldet. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Nicht bekannt:</i> Eisenmangelanämie.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Übelkeit. <i>Nicht bekannt:</i> Duodenitis, Kolitis (einschließlich schwere Kolitis).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich:</i> Ausschlag, Pruritus, Erythem. <i>Nicht bekannt:</i> Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In den beiden bekannten, gemeldeten Fällen von Überdosierung mit Trientin, einer mit 6 g und der andere mit 20 g Trientin-Base, wurden keine erkennbaren Nebenwirkungen gemeldet. Es existiert kein Antidot für den Fall einer akuten Überdosierung mit Trientin.

Eine chronische Überbehandlung kann zu Kupfermangel und reversibler sideroachrestischer Anämie führen. Eine Überbehandlung und ein übermäßiges Entfernen von Kupfer können anhand der Werte der Kupferausscheidung mit dem Urin und des nicht an Caeruloplasmin gebundenen Kupfers überwacht werden. Eine sorgfältige Überwachung ist erforderlich, um die Dosis zu optimieren oder die Behandlung falls nötig anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX12.

Wirkmechanismus

Trientin ist ein Kupferchelatlöser, dessen hauptsächlichster Wirkmechanismus die Elimination resorbierten Kupfers aus dem

Körper ist, indem ein stabiler Komplex gebildet wird, der dann mit dem Urin ausgeschieden wird. Trientin kann auch Kupfer im Darmtrakt komplexieren und dadurch die Kupferresorption hemmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Trientin langsam resorbiert und die Resorption ist bei Patienten mit Morbus Wilson variabel. Das pharmakokinetische Profil von Cuprior wurde nach einer oralen Einzeldosis von 450 mg, 600 mg und 750 mg Trientin in gesunden männlichen und weiblichen Probanden untersucht. Die Plasmawerte von Trientin stiegen nach der Gabe schnell an und der mediane Spitzenwert wurde nach 1,25 bis 2 Stunden erreicht. Die Plasmakonzentration von Trientin nahm daraufhin mehrphasig ab, zu Beginn schnell, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase. Die gesamten pharmakokinetischen Profile waren zwischen Männern und Frauen ähnlich, jedoch lagen bei Männern höhere Trientinkonzentrationen vor.

Verteilung

Über die Verteilung von Trientin in Organen und Geweben ist wenig bekannt.

Biotransformation

Trientin wird in zwei Hauptmetabolite acetyliert, N(1)-Acetyltriethylenetetramin (MAT) und N(1), N(10)-Diacetyltriethylenetetramin (DAT). MAT kann sich auch an der klinischen Gesamtaktivität von Cuprior beteiligen, das Ausmaß, in dem MAT sich an der Gesamtwirkung von Cuprior auf die Kupferkonzentrationen beteiligt, muss jedoch noch geprüft werden.

Elimination

Trientin und seine Metaboliten werden schnell über den Urin ausgeschieden, niedrige Trientinkonzentrationen konnten jedoch noch nach 20 Stunden im Plasma festgestellt werden. Nicht resorbiertes Trientin wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Plasmaexpositionen beim Menschen wiesen ein lineares Verhältnis zu oralen Dosen von Trientin auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Mäusen, die Trientin mit dem Trinkwasser erhielten, traten vermehrt Entzündungen des Lungeninterstitiums und periportal fettige Infiltrationen der Leber auf. Eine hämatopoetische Zellproliferation wurde in der Milz männlicher Tiere beobachtet. Das Gewicht der Nieren und das Körpergewicht waren bei männlichen Tieren reduziert, ebenso die Häufigkeit zytoplasmatischer Vakuolisierung in den Nieren. Der NOAEL-Wert wurde für männliche Tiere bei ungefähr 92 mg/kg/Tag festgelegt und für weibliche bei 99 mg/kg/Tag. Bei Ratten, denen Trientin oral in Dosen von bis zu 600 mg/kg/Tag über 26 Wochen verabreicht wurde, zeigte

die Histopathologie eine dosisabhängige Häufigkeit und Schwere fokaler chronischer interstieller Pneumonitis, begleitet von einer Fibrose der Alveolarwand. Die mikroskopischen Veränderungen in der Lunge wurden als indikativ für eine anhaltende entzündliche Reaktion oder eine anhaltende toxische Wirkung auf die Alveolarzellen angesehen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Trientin reizende Eigenschaften hat, wurde davon ausgegangen, dass die beobachtete chronische interstielle Pneumonitis von einer zytotoxischen Wirkung von Trientin nach Akkumulation in bronchiolären Epithelzellen und alveolären Pneumozyten verursacht wurde. Diese Befunde waren nicht reversibel. Der NOAEL-Wert für weibliche Ratten wurde bei 50 mg/kg/Tag eingestuft, für männliche Ratten wurde kein NOAEL-Wert festgelegt. Bei Hunden, denen Trientin oral in Dosen von bis zu 300 mg/kg/Tag verabreicht wurde, traten in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe klinische Symptome des Nerven- und/oder Muskel-Skelett-Systems auf (anormaler Gang, Ataxie, Schwäche der Gliedmaßen, Tremor), die der Kupfer-dezimierenden Aktivität von Trientin zugeschrieben wurden. Der NOAEL-Wert wurde bei 50 mg/kg/Tag festgesetzt, woraus sich eine Sicherheitsspanne von ca. 4 für Männer und 17 für Frauen bei humantherapeutischer Exposition ergibt.

Genotoxizität

Insgesamt zeigte Trientin positive Effekte in *In-vitro*-Studien zur Genotoxizität, einschließlich Ames-Test und Studien zur Genotoxizität in Säugerzellen. *In-vivo* zeigte Trientin jedoch ein negatives Ergebnis im Mikrokern-test (Maus).

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Wenn Nager im Verlauf der Trächtigkeit Trientin mit dem Futter erhielten, wurde im Hinblick auf die Häufigkeit von Resorptionen und die Häufigkeit fehlgebildeter reifgeborener Feten eine dosisabhängige Zunahme beobachtet. Diese Auswirkungen sind wahrscheinlich auf einen durch Trientin verursachten Kupfer- und Zinkmangel zurückzuführen.

Lokale Verträglichkeit

In-silico-Daten prognostizieren, dass Trientin reizende und sensibilisierende Eigenschaften besitzt. Positive Ergebnisse wurden im Hinblick auf das Potential zur Sensibilisierung in Meerschweinchen-Maximierungstests berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421).
 Hochdisperses Siliciumdioxid.
 Glyceroldibehenat (Ph.Eur.).

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol).
 Talkum.
 Titandioxid (E171).
 Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ I).
 Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E172).
 Natriumdodecylsulfat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blisterpackungen, jede Blisterpackung enthält 8 Filmtabletten. Packungsgröße: 72 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

gmp-orphan SA
 Pépinière Paris Santé Cochin
 27 – 29 rue du Faubourg Saint-Jacques
 75014 Paris
 Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1199/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 5. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt