

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cuprior 150 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält Trientintetrahydrochlorid, entsprechend 150 mg Trientin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Weiß bis cremefarbene, längliche Tablette (16 mm x 8 mm) mit einseitiger 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 6 ½ Tabletten) täglich, gegeben in 2 bis 4 Einzeldosen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere 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 Tabletten), gegeben in 2 bis 4 Einzeldosen.

#### *Kinder unter 5 Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trientin 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 Trientin-Base angegeben (d. h. nicht in mg der Salzform von Trientintetrahydrochlorid).

#### Art der Anwendung

Cuprior ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen mit Wasser geschluckt werden. Falls nötig, kann die Tablette 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 Trientin in einer anderen Darreichungsform ist Vorsicht geboten, da Dosen, die als Trientin-Base angegeben werden, möglicherweise nicht äquivalent sind (siehe Abschnitt 4.2).

Trientin 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, Trientin 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 Trientin lupusähnliche Reaktionen auf, es ist jedoch nicht möglich festzustellen, ob dies in einem Kausalzusammenhang mit Trientin 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, sie dient 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 Trientin 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.

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

Da Trientin nach oraler Aufnahme nur schwach resorbiert wird und der hauptsächliche Wirkmechanismus die systemische Exposition von Trientin erfordert (siehe Abschnitt 5.1), ist es wichtig, dass die Tabletten 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 Trientin 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 Trientin unbekannt.

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

### **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 ist 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).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 Kupferchelator, dessen hauptsächlicher 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 Gesamttätigkeit 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 interstitieller 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 interstitielle 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 Mikrokerntest (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**

Mannitol.  
Hochdisperses Siliciumdioxid.  
Glyceroldibehenat.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 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 Tabletten.  
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:

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

DELPHARM EVREUX  
5 rue du Guesclin  
27000 Evreux  
Frankreich

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cuprior 150 mg Tabletten  
Trientin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Trientintetrahydrochlorid, entsprechend 150 mg Trientin.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette  
72 Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Packungsbeilage online unter *QR-Code ist anzugeben* <http://www.cuprior.com>

Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Auf nüchternen Magen einnehmen, 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.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1199/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cuprior 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cuprior 150 mg Tabletten  
Trientin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

gmp-orphan SA

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Cuprior 150 mg Tabletten Trientin

Sie können die Information auch finden, wenn Sie den untenstehenden QR-Code mit einem Smartphone scannen oder über die Webseite *QR-Code wird eingefügt* <http://www.cuprior.com>

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Cuprior und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cuprior beachten?
3. Wie ist Cuprior einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cuprior aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Cuprior und wofür wird es angewendet?**

Cuprior ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Morbus Wilson angewendet wird und den Wirkstoff Trientin enthält.

Bei Morbus Wilson handelt es sich um eine Erbkrankheit, bei der der Körper Kupfer nicht auf normalem Weg durch den Körper transportieren oder Kupfer auf normalem Weg entfernen kann (Ausscheidung von der Leber in den Darm). Dies bedeutet, dass sich die kleinen Mengen an Kupfer aus Nahrung und Getränken ansammeln und übermäßig hohe Spiegel erreichen und zu Leberschädigung und Problemen im Nervensystem führen können. Dieses Arzneimittel wirkt hauptsächlich, indem es sich im Körper an Kupfer bindet, welches dann stattdessen mit dem Harn ausgeschieden werden kann, was dazu beiträgt, die Kupferspiegel zu senken. Es kann sich auch an das Kupfer im Darm binden und so die Menge, die in den Körper aufgenommen wird, verringern. Cuprior wird Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter verschrieben, die ein anderes Arzneimittel namens Penicillamin, das zur Behandlung von Morbus Wilson angewendet wird, nicht vertragen können.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cuprior beachten?**

##### **Cuprior darf nicht eingenommen werden,**

wenn Sie allergisch gegen Trientin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cuprior einnehmen.

Falls Sie bereits ein anderes Arzneimittel, das Trientin enthält, einnehmen, kann Ihr Arzt bei der Umstellung auf die Behandlung mit Cuprior Ihre tägliche Dosis, die Anzahl der Tabletten oder die Anzahl der Einnahmen pro Tag verändern.

Nach Beginn der Behandlung können sich Ihre Symptome anfangs verschlimmern. Falls dies der Fall ist, müssen Sie Ihren Arzt informieren.

Ihr Arzt wird Ihr Blut und Ihren Urin regelmäßig untersuchen, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Cuprior-Dosis erhalten, um Ihre Symptome und Kupferspiegel angemessen zu kontrollieren.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, da dies bedeuten kann, dass Ihre Cuprior-Dosis nach oben oder unten angepasst werden muss.

Dieses Arzneimittel kann außerdem Ihren Eisenspiegel im Blut senken und Ihr Arzt wird Ihnen gegebenenfalls Eisenpräparate verschreiben (siehe Abschnitt unten „Einnahme von Cuprior zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Falls Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist, wird Ihr Arzt regelmäßig überprüfen, dass die Behandlungsdosis angemessen ist und Ihre Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

Es wird nicht empfohlen, Trientin mit einem anderen Arzneimittel, das Zink enthält, zu verbinden.

Bei einigen Patienten, die nach einem Penicillamin-Arzneimittel auf ein Trientin-Arzneimittel umgestellt wurden, wurden lupusähnliche Reaktionen gemeldet (die Symptome können ein anhaltender Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit sein). Es war jedoch nicht möglich festzustellen, ob die Reaktion von Trientin oder der vorangegangenen Behandlung mit Penicillamin verursacht wurde.

### **Kinder und Jugendliche**

Ihr Arzt wird häufiger Kontrollen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Kupferspiegel auf einem Wert gehalten werden, der für ein normales Wachstum und eine normale geistige Entwicklung angemessen ist.

Cuprior wird nicht für Kinder unter 5 Jahren empfohlen.

### **Einnahme von Cuprior zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt informieren, falls Sie bereits Eisenpräparate einnehmen, oder falls Sie Arzneimittel zur Behandlung von Verdauungsbeschwerden einnehmen (Arzneimittel, die Unwohlsein nach dem Essen lindern). Falls Sie dieses Arzneimittel einnehmen, kann es sein, dass Sie Cuprior zu einem anderen Zeitpunkt während des Tages einnehmen müssen, da Cuprior sonst möglicherweise weniger wirksam ist. Falls Sie Eisenpräparate einnehmen, versichern Sie sich, dass mindestens zwei Stunden zwischen der Einnahme von Cuprior und Ihren Eisenpräparaten vergangen sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es ist sehr wichtig, die Behandlung weiterzuführen, um die Kupferspiegel während der Schwangerschaft zu senken. Sie sollten mit Ihrem Arzt ausführlich über die möglichen Vorteile einer Behandlung sprechen und dabei alle möglichen Risiken, die bestehen können, in Betracht ziehen. Ihr Arzt wird Sie bezüglich der besten Behandlung und der besten Dosis in Ihrer Situation beraten.

Falls Sie schwanger sind und Cuprior einnehmen, werden Sie im Verlauf der Schwangerschaft auf etwaige Auswirkungen auf Ihr Kind oder Veränderungen Ihrer Kupferspiegel überwacht werden.

Wenn Ihr Kind zur Welt kommt, werden außerdem die Kupferspiegel im Blut des Kindes überwacht werden.

Es ist nicht bekannt, ob Cuprior in die Muttermilch übergeht. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, falls Sie stillen oder beabsichtigen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen dabei helfen zu entscheiden, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder die Einnahme von Cuprior aussetzen und dabei die Vorteile des Stillens für das Kind und die Vorteile von Cuprior für die Mutter in Betracht ziehen. Ihr Arzt wird entscheiden, welche Behandlung und welche Dosis für Sie in Ihrer Situation am besten sind.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Cuprior Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

### **3. Wie ist Cuprior einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Für Erwachsene jeden Alters beträgt die empfohlene tägliche Gesamtdosis 3 bis 6 ½ Tabletten täglich (insgesamt zwischen 450 mg und 975 mg). Diese tägliche Gesamtdosis wird in 2 bis 4 kleinere Dosen aufgeteilt, die während des Tages einzunehmen sind. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viele Tabletten Sie einnehmen müssen und wie oft am Tag. Die Tabletten können bei Bedarf halbiert werden.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Die Dosis, die Sie einnehmen werden, ist normalerweise niedriger als die Dosis für einen Erwachsenen und hängt von Ihrem Alter und Ihrem Körpergewicht ab.

Die übliche tägliche Gesamtdosis liegt zwischen 225 mg und 600 mg (1 ½ bis 4 Tabletten täglich), die in 2 bis 4 kleinere Dosen aufgeteilt wird, die während des Tages einzunehmen sind. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viele Tabletten Sie einnehmen müssen und wie oft am Tag.

Wenn Sie die Behandlung einmal begonnen haben, kann Ihr Arzt ausgehend vom Behandlungserfolg die Dosis anpassen.

Schlucken Sie die Tabletten mit Wasser auf nüchternen Magen, 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.

Falls Sie Eisenpräparate einnehmen, nehmen Sie diese mindesten zwei Stunden nach der Einnahme einer Cuprior-Dosis ein.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Cuprior eingenommen haben, als Sie sollten**

Nehmen Sie Cuprior genau so ein, wie es Ihnen verschrieben wurde. Wenn Sie meinen, dass Sie möglicherweise mehr Cuprior eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Cuprior vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum regelmäßig vorgesehenen Zeitpunkt ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Cuprior abbrechen**

Dieses Arzneimittel ist zur Langzeitanwendung bestimmt. Brechen Sie die Behandlung nicht ohne den Rat Ihres Arztes ab, auch wenn Sie sich besser fühlen, da es sich bei Morbus Wilson um eine lebenslang andauernde Erkrankung handelt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen wurden gemeldet:

*Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Übelkeit (Nausea)

*Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):*

- Hautausschläge
- Juckreiz

*Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):*

- Magenverstimmungen und Unwohlsein, einschließlich schwerer Magenschmerzen (Duodenitis)
- Darmentzündungen, die unter anderem zu Unterleibsschmerzen, wiederkehrenden Durchfällen und Blut im Stuhl führen können (Kolitis)
- Abnahme der Anzahl roter Blutkörperchen aufgrund eines niedrigen Eisenspiegels in Ihrem Blut (Eisenmangelanämie)
- Urtikaria (Nesselfieber oder Nesselsucht).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Cuprior aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Cuprior enthält**

Der Wirkstoff ist: Trientin. Jede Tablette enthält Trientintetrahydrochlorid, entsprechend 150 mg Trientin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, hochdisperses Siliciumdioxid und Glyceroldibehinat.

### **Wie Cuprior aussieht und Inhalt der Packung**

Weiß bis cremefarbene, längliche Tablette (16 mm x 8 mm) mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blisterpackungen, jede Blisterpackung enthält 8 Tabletten. Packung mit 72 Tabletten.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Delpharm Evreux  
5 rue du Guesclin  
27000 Evreux  
Frankreich

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.