UnivarSolutions

Cufence 100 mg/200 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cufence 100 mg Hartkapseln
Cufence 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cufence 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Trientindihydrochlorid, entsprechend 100 mg Trientin.

Cufence 200 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 300 mg Trientindihydrochlorid, entsprechend 200 mg Trientin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Cufence 100 mg Hartkapseln

Weiße, ovale Kapsel in Größe 3 mit dem Aufdruck „Cufence 100“ in grauer Farbe

Cufence 200 mg Hartkapseln

Weiße, ovale Kapsel in Größe 0 mit dem Aufdruck „Cufence“ in grauer Farbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cufence 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 800 mg und 1600 mg täglich, gegeben in 2 bis 4 Einzeldosen.

Die empfohlenen Dosen Cufence werden in mg Trientin-Base angegeben (d. h. nicht in mg der Salzform von Trientindihydrochlorid) (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es liegen keine ausreichenden klinischen Informationen für Cufence vor, um festzustellen, ob das klinische Ansprechen der älteren und jüngeren Patienten voneinander abweicht. Im Allgemeinen sollte bei der Dosiswahl vorsichtig vorgegangen und in der Regel mit der für Erwachsene empfohlenen Dosis im unteren Dosierbereich begonnen werden, da Leber-, Nieren- oder Herzfunktion bei dieser Population häufiger herabgesetzt sind und Begleiterkrankungen oder andere Behandlungen berücksichtigt werden müssen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es liegen nur begrenzte Informationen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Daher ist die empfohlene Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung die gleiche wie bei Erwachsenen. Spezielle Vorsichtsmaßnahmen siehe Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es liegen nur begrenzte Informationen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Daher ist die empfohlene Dosis bei Patienten mit Leberfunktionsstörung die gleiche wie bei Erwachsenen. Spezielle Vorsichtsmaßnahmen siehe Abschnitt 4.4.

Patienten, die primär Lebersymptome aufweisen
Die empfohlene Dosis für Patienten, die primär Lebersymptome aufweisen, ist die gleiche wie die empfohlene Dosis für Erwachsene. Es wird jedoch geraten, Patienten mit Lebersymptomen alle zwei bis drei Wochen nach Einleitung der Cufence-Behandlung zu überwachen.

Patienten, die primär neurologische Symptome aufweisen
Die Dosisempfehlungen sind die gleichen wie für Erwachsene. Eine Auftitrierung sollte jedoch in Maßen und überlegt erfolgen, kann aber mit der verfügbaren Mindestdosis eingeleitet werden und dem klinischen Ansprechen des Patienten, z. B. bei einer Verschlechterung des Tremors, angepasst werden, da bei Patienten bei Einleitung der Behandlung das Risiko einer Verschlechterung der neurologischen Symptome besteht (siehe Abschnitt 4.4). Es wird außerdem geraten, Patienten mit neurologischen Symptomen alle ein bis zwei Wochen nach Einleitung der Cufence-Behandlung zu überwachen, bis die Zieldosis erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Die Dosis ist niedriger als die für Erwachsene und ist abhängig von Alter und Körpergewicht. Die Dosis sollte dem klinischen Ansprechen angepasst werden: 400 bis 1000 mg wurden bei der Einleitung der Therapie angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder unter 5 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cufence bei Kindern unter 5 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Kapseln müssen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Es ist wichtig, dass Cufence 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 verschiedene Trientin-Salze erhältlich sind, die eine andere Trientin-Basis und eine andere Bioverfügbarkeit haben können. Ggf. ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Trientin ist ein Chelatbildner, der erwiesenermaßen die Eisenkonzentration im Blutserum senkt. In manchen Fällen kann die Gabe von zusätzlichen Eisenpräparaten erforderlich sein. In solchen Fällen kann Eisen begleitend und oral zu einem anderen Zeitpunkt als Trientin verabreicht werden (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.

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 (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die zuvor D-Penicillamin erhielten, wurden bei sich anschließenden Behandlungen mit Trientin Lupus-ähnliche Reaktionen berichtet; es kann jedoch nicht ermittelt werden, ob ein kausaler Zusammenhang mit Trientin besteht.

Überwachung

Patienten, die mit Cufence behandelt werden, sollten unter Anwendung aller verfügbaren klinischen Daten regelmäßig medizinisch überwacht und im Hinblick auf eine angemessene Kontrolle der klinischen Symptome und der Kupferkonzentration untersucht werden, um die Dosis zu optimieren. Eine Kontrolle sollte mindestens zweimal pro Jahr stattfinden. Während der Einleitungsphase der Behandlung und in den Phasen der Krankheitsprogression oder der Dosisanpassung sind häufigere Kontrollen empfehlenswert, wie dies der behandelnde Arzt für angemessen hält (siehe Abschnitt 4.2).

Ziel der Erhaltungstherapie ist der Erhalt von Konzentrationen des freien Kupfers im Plasma (auch nicht an Caeruloplasmin gebundenes Kupfer im Plasma genannt) und die Ausscheidung von Kupfer mit dem Urin innerhalb vertretbarer Grenzen.

Ein nützlicher Index für die Überwachung der Therapie ist die Ermittlung von freiem Kupfer im Serum, das sich aus der Differenz aus Gesamtkupfer und Caeruloplasmin gebundenem Kupfer errechnet (die normale Konzentration freien Kupfers im Serum liegt üblicherweise bei 100 bis 150 Mikrogramm/l).

Die Kupferausscheidung im Urin kann auch während der Therapie gemessen werden. Da die Chelattherapie zu einem Anstieg des Kupferspiegels im Urin führt, kann/wird dies die überschüssige Kupferlast im Körper nicht präzise widerspiegeln, dient möglicherweise aber als hilfreicher Nachweis der Therapietreue.

Die Anwendung der jeweiligen Kupferparameter-Zielspannen wird in den Richtlinien zur klinischen Praxis bei Morbus Wilson beschrieben.

Eine Überbehandlung ist wie bei allen Anti-Kupfer-Mitteln mit dem Risiko eines Kupfermangels verbunden, der vor allem Kindern und schwangeren Frauen schaden kann (siehe Abschnitt 4.6), da Kupfer erforderlich ist, um ein gesundes Wachstum und eine gesunde geistige Entwicklung zu gewährleisten. Deshalb sollten Anzeichen einer Überbehandlung kontrolliert werden.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung, die mit Trientin behandelt werden, sollten regelmäßig medizinisch im Hinblick auf eine angemessene Kontrolle der Symptome und der Kupferkonzentration überwacht werden. Eine sorgfältige Überwachung der Nieren- und/oder Leberfunktion wird bei diesen Patienten ebenfalls empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Zu Beginn der Chelattherapie kann eine Verschlechterung der neurologischen Symptome auftreten, was auf einen Überschuss an freiem Kupfer im Serum beim ersten Ansprechen auf die Behandlung zurückzuführen ist. Es ist möglich, dass diese Wirkung bei Patienten mit vorhandenen neurologischen Symptomen offenkundiger ist. Es wird empfohlen, die Patienten sorgfältig auf solche Symptome hin zu überwachen und eine sorgfältige Titrierung in Betracht zu ziehen, damit die empfohlene therapeutische Dosis erreicht wird und die Dosis bei Bedarf reduziert werden kann.

Bei Anzeichen einer verminderten Wirksamkeit wie der (persistierende) Anstieg von Leberenzymen und die Verschlechterung des Tremors sollten Anpassungen der Trientin-Dosis in Erwägung gezogen werden. Trientin-Dosen sollten schrittweise in kleinen Schritten angepasst werden. Die Trientin-Dosis kann auch herabgesetzt werden, falls durch Trientin Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden und hämatologische Änderungen eintreten. Trientin-Dosen sollten auf eine leichter verträgliche Dosis reduziert werden, und können erneut erhöht werden, sobald die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Zink

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die die begleitende Gabe von Zink und Trientin befürworten würden. Die Kombination Trientin mit Zink wird nicht empfohlen, da eine Wechselwirkung von Zink mit Trientin wahrscheinlich ist und die Wirkung beider Wirkstoffe somit herabgesetzt ist.

Andere Anti-Kupfer-Mittel

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei der begleitenden Verabreichung von Trientin mit D-Penicillamin durchgeführt.

Nahrungsmittel

Trientin wird nach oraler Einnahme nur schwach resorbiert und Nahrungsmittel führen zu einer weiteren Beeinträchtigung der Resorption von Trientin. Spezielle Studien zu den Wechselwirkungen zwischen Trientin und Nahrungsmitteln wurden bei gesunden Probanden durchgeführt. Diese haben ergeben, dass die Resorption von Trientin bis zu 45 % reduziert wird. Für den Hauptwirkmechanismus, die Kupferchelatbildung, ist die systemische Exposition von großer Wichtigkeit (siehe Abschnitt 5.1). Aus diesem Grund wird empfohlen, Trientin mindestens 1 Stunde vor den Mahlzeiten oder 2 Stunden nach den Mahlzeiten und mit mindestens einer Stunde Abstand zu allen anderen Arzneimitteln, Nahrungsmitteln oder Milch einzunehmen. Dadurch wird die Resorption von Trientin optimiert und die Wahrscheinlichkeit, dass sich das Arzneimittel im Gastrointestinaltrakt an Metalle bindet, reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Produkte

Trientin senkt den Eisengehalt im Blutserum nachweislich. Aus diesem Grund kann die Gabe von zusätzlichen Eisenpräparaten in manchen Fällen erforderlich sein. Eisen oder andere Schwermetalle sollten zu einem anderen Zeitpunkt als Trientin begleitend und oral verabreicht werden, um die Bildung von Komplexen zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

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 (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der 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 Trientin während der Schwangerschaft sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei der einzelnen Patientin erfolgen. Faktoren, die berücksichtigt werden müssen, umfassen die bekannten Risiken, die mit dem nicht oder mangelhaft behandelten Morbus Wilson selbst verbunden sind, die Risiken im Zusammenhang mit dem Krankheitsstadium, das Risiko im Zusammenhang mit den alternativen Behandlungsmethoden, die verfügbar sind, und die möglichen Wirkungen von Trientin (siehe Abschnitt 5.3).

Wird die Behandlung mit Trientin nach Durchführung einer Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt, sollte in Erwägung gezogen werden, die Trientin-Dosis auf die niedrigste effektive Dosis herabzusenken und die Compliance mit dem Therapieregime zu überwachen.

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 des normalen Bereichs zu halten. Da Kupfer für ein gesundes Wachstum und die geistige Entwicklung erforderlich ist, sind möglicherweise Dosisanpassungen nötig, um sicherzustellen, dass beim Fötus kein Kupfermangel auftritt. Eine sorgfältige Überwachung der Patientin ist unerlässlich (siehe Abschnitt 4.4).

Babys von Müttern, die mit Trientin behandelt werden, sollten gegebenenfalls hinsichtlich ihrer Kupfer- und Caeruloplasminkonzentrationen im Serum überwacht werden.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die nahelegen, dass Trientin nicht in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trientin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Trientin zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Übelkeit kann bei der einleitenden Behandlung häufig auftreten und gelegentlich auch ein Hautausschlag. Es wurden eine Duodenitis und eine schwere Kolitis berichtet. Zu Behandlungsbeginn kann eine Verschlechterung der neurologischen Symptome auftreten.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Tabelle 1 auf Seite 3 entspricht den Systemorganklassen gemäß MedDRA (SOC und bevorzugte Bezeichnung der Ebene). Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100); selten (≥ 1/10000, < 1/1000); sehr selten (< 1/10000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen Meldungen einer Verschlechterung neurologischer Symptome wie beispielsweise Dystonie, Rigidität, Tremor und Dys-

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Datenbank bzgl. MedDRA System-Organ-Klasse	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	Gelegentlich: Anämie
	Gelegentlich: Aplastische Anämie
	Gelegentlich: Sideroblastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems:	Nicht bekannt: Lupusähnliches Syndrom
	Nicht bekannt: Lupus nephritis
Erkrankungen des Nervensystems:	Gelegentlich: Dystonie
	Gelegentlich: Tremor
	Nicht bekannt: Dysarthrie
	Nicht bekannt: Muskelsteifigkeit
	Nicht bekannt: Verschlechterung der neurologischen Symptome
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Häufig: Übelkeit
	Nicht bekannt: Kolitis ulcerosa
	Nicht bekannt: Duodenitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:	Gelegentlich: Hautausschlag

arthrie zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson vor, die mit Kupferchelatbildnern wie Trientin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien mit Cufence, an denen eine begrenzte Zahl von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren bei Behandlungsbeginn teilnahm, lassen erkennen, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der unerwünschten Reaktionen bei Kindern und Jugendlichen voraussichtlich denen bei Erwachsenen entsprechen.

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, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über eine gelegentliche Überdosierung von Trientin vor. In Fällen von bis zu 20 g Trientin-Base wurden keine erkennbaren Nebenwirkungen gemeldet. Eine höhere Überdosierung von 40 g Trientin führte zu selbstbegrenzendem Schwindelgefühl und Erbrechen. Es wurden keine anderen klinischen Folgeerscheinungen oder signifikanten Abweichungen biochemischer Werte gemeldet.

Im Falle einer Überdosis müssen der Patient überwacht, eine entsprechende biochemische Analyse durchgeführt und die Symptome behandelt werden. Es existiert kein Antidot.

Eine chronische Überbehandlung kann zu Kupfermangel und reversibler sideroblastischer 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 ggf. 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 Kupferchelatbildner, der die systemische Eliminierung des divalenten Kupfers verbessert, indem ein stabiler Komplex gebildet wird, der von den Nieren ausgeschieden wird. Trientin ist ein Chelatbildner mit einer polyaminartigen Struktur. Kupfer wird durch Bildung eines stabilen Komplexes cheliert, wobei sich die vier konstituierenden Stickstoffe in einem planaren Ring befinden. Somit ist die pharmakodynamische Wirkung von Trientin abhängig von der chemischen Eigenschaft des chelatbildenden Kupfers und nicht von seiner Wechselwirkung mit Rezeptoren, Enzymsystemen oder anderen biologischen Systemen, die je nach Spezies variieren. Trientin kann auch Kupfer im Magen-Darm-Trakt binden und somit die Kupferresorption hemmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Trientin-Kapseln beim Menschen wurde nicht untersucht. Auf der Grundlage präklinischer Daten, dem Resorptionsmechanismus und dem hohen First-Pass-Effekt ist zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von Trientin nach oraler Anwendung niedrig und sehr variabel ist.

Klinische Studien zeigten, dass die Absorption von Trientin bei gesunden Probanden und Patienten mit einem t_{max} von 0.5 bis 6 Stunden nach Dosierung erfolgt. Die Exposition gegenüber Trientin variiert mit einer Abweichung von bis zu 60 % zwischen den Probanden stark.

Eine Nahrungsaufnahme innerhalb von 30 Minuten vor Trientingabe verlängert die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentrationen um 2 Stunden und reduziert die Resorption von Trientin um ca. 45 %.

Verteilung

Beim Menschen besitzt Trientin eine niedrige Plasmaproteinbindung. Im Gewebe von Leber, Herz und Niere bei der Ratte verteilt es sich mit relativ hoher Konzentration.

Biotransformation

Trientin wird in zwei Hauptmetabolite acetyliert, N(1)-Acetyltriethylentetramin (MAT) und N(1),N(10)-Diacetyltriethylentetramin (DAT). Klinische Daten bei gesunden Probanden weisen darauf hin, dass die Plasmaexposition gegenüber dem MAT-Metaboliten ca. 3 Mal höher ist als die von unverändertem Trientin, während die Exposition gegenüber dem DAT-Metaboliten etwas geringer ist als bei Trientin. Die Metaboliten von Trientin haben kupferchelierende Eigenschaften; aufgrund der Einführung der Acetylgruppen ist die Stabilität dieser Kupferkomplexe jedoch gering. Klinische Daten zu gesunden Probanden deuten darauf hin, dass die Metabolite MAT und DAT nur einen geringen Beitrag zur chelatbildenden Wirkung leisten.
Das Ausmaß, in dem MAT und DAT sich an der Gesamtwirkung von Cufence auf die Kupferkonzentration bei Patienten mit Morbus Wilson beteiligen, muss noch geprüft werden.

Trientin wird durch Acetylierung über Spermidin/Spermin N-Acetyltransferase und nicht über N-Acetyltransferase 2 verstoffwechselt.

Elimination

Trientin und seine Metabolite werden nach der Resorption rasch in den Urin ausgeschieden, entweder an Kupfer gebunden oder ungebunden. Die nicht resorbierte Fraktion von oral verabreichtem Trientin ist an intestinales Kupfer gebunden und wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Trientin beträgt ca. 4 Stunden (bei Patienten mit Morbus Wilson wurde eine mittlere $t_{1/2}$ von 3,8 ± 1,3 Stunden im Steady-State gemessen, bei gesunden Probanden wurden nach einer einzelnen Dosis 4,4 ± 4,7 Stunden gemessen).

Nach der Verabreichung einer einzelnen Dosis Trientin bei gesunden Probanden betrug die Eliminationshalbwertszeit der beiden Metabolite 14,1 ± 3,7 Stunden für MAT und 8,5 ± 3,0 Stunden für DAT.

Besondere Patientengruppen

Alter/Geschlecht/Körpergewicht

Daten klinischer Studien, die an erwachsenen gesunden Probanden durchgeführt wurden, zeigen, dass Alter, Geschlecht und Körpergewicht sich nicht auf die Pharmakokinetik von Trientin auswirken.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen zur Ermittlung ethnischer Unterschiede durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf einer Reihe von Studien zur kardiovaskulären Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Toxizität auf die embryofetale Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Wirkungen im Rahmen von nicht-klinischen Studien deckten sich bei Tieren, die vor Studienbeginn normale Kupferspiegel aufwiesen, größtenteils mit dem induzierten Kupfermangel im Plasma und in der Leber und ließen sich als solches auf die pharmakologische Wirkung von Trientin zurückführen. Die wesentlichen mit Trientin in Zusammenhang stehenden toxikologischen Befunde, die generell über alle untersuchten Spezies beobachtet wurden, waren u. a. Körpergewichtsverlust oder langsamere Körpergewichtszunahme, veränderte Elektrolyte im Harn, niedrige Kupferkonzentrationen im Plasma und verschiedene histopathologische Veränderungen in der Lunge (vorwiegend interstitielle Pneumonitis). Alle Wirkungen waren reversibel mit Ausnahme des Lungenbefundes; die Dosen, bei denen diese Wirkungen beobachtet wurden, liegen weit über den klinisch verabreichten. Außerdem wurde der Bezug zu Trientin etwas angezweifelt, da die Lungenbefunde in der 26-Wochen-Studie auch bei den meisten Kontrollhunden beobachtet wurden. Bei Hunden traten nach Verabreichung ausgesprochen hoher Mengen an Trientin Ataxie, Tremor, anormaler Gang und Minderaktivität auf. Darüber hinaus wurden manche funktionellen neurologischen Störungen festgestellt, insbesondere bei schwer beeinträchtigten Tieren; es wurden jedoch keine Nervenschäden beobachtet. Das Elektrokardiogramm war ebenfalls unauffällig.

Bei trächtigen Tieren ließ eine hohe Dosis Trientin, verbunden mit einer erheblichen Senkung der Kupferkonzentration im Serum eine frühe Auswirkung auf das Überleben des Embryos und ein geringfügig niedrigeres Fötusgewicht erkennen. Bei niedrigeren Dosen ließ sich trotz dosisbezogener Senkungen der Kupferkonzentration im Serum keine embryo-fötale Toxizität erkennen. Diese Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, was auf eine geringe klinische Relevanz hinweist.

Es liegen keine Fertilitätsdaten vor, aber in Studien zur allgemeinen Toxizität bei wiederholter Gabe war die regelmäßige Abfolge des Sexualzyklus nicht beeinträchtigt und die Geschlechtsorgane wurden nicht als Zielorgane identifiziert.

Gemäß OECD SIDS (Screening Information Data Set) Triethylentetramin 2002 ist das genotoxische Profil von Trientin als niedrige Priorität/geringes Bedenken klassifiziert. Einige positive *In vitro*-Mutagenitätsdaten wurden erfasst, aber bei *In vivo*-Testsystemen konnte keine mutagene Aktivität nachgewiesen werden. Langzeitstudien zur Kanzerogenität beim Tier mit oraler Gabe von Trientin wurden bisher nicht durchgeführt, aber mit dermaler Gabe wurde kein Anstieg von Krebs über die Grundlinie festgestellt. Außerdem gibt es Hinweise, die darauf hindeuten, dass Trientin sogar die endogene DNA-Schädigung in einem Rattenstamm (Long-Evans-Cinnamon), der als geeignetes Modell von Morbus Wilson gilt, reduziert. Dies deutet auf ein reduziertes kanzerogenes Risiko für Patienten mit Morbus Wilson als Resultat der Trientin-Therapie hin.

Trientindihydrochlorid ist ein bekanntes Irritans, das insbesondere auf die Schleimhäute, oberen Atemwege und Haut wirkt und bei Meerschweinchen, Mäusen und Menschen Hautsensibilisierungen hervorruft (OECD SIDS Triethylentetramin 2002).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)

Druckfarbe

Schellack
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche dicht verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cufence 100 mg Hartkapseln

Weiße undurchsichtige HDPE-Flasche mit kindergesichertem HDPE-Schraubdeckel und induktionsversiegelter Folie mit getrocknetem Silicagel in einem Beutel als Trockenmittel.

Packungsgröße: 1 Flasche mit 200 Hartkapseln.

Cufence 200 mg Hartkapseln

Orangefarbene Glasflasche mit Polypropylen-Schnappdeckel und induktionsversiegelter Folie mit getrocknetem Silicagel in einem Beutel als Trockenmittel.

Packungsgröße: 1 Flasche mit 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Univar Solutions BV
Schouwburgplein 30
3012 CL Rotterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juli 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.5.2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt