

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Trientine Tillomed 167 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 167 mg trientin vilket motsvarar 250 mg trientindihydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

Brun, ogenomskinlig, hård gelatinkapsel (storlek 1) med "HP551" tryckt i svart bläck på kapselkroppen och -locket, fylld med ett vitt till svagt gult pulver. Kapselns längd är mellan 18,9 mm och 19,7 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn 5 år eller äldre som är intoleranta mot D-penicillaminterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling bör endast påbörjas av specialistläkare med erfarenhet av att behandla Wilsons sjukdom.

Dosering:

Startdosen är vanligtvis den lägsta dosen i det rekommenderade dosintervallet. Dosen kan sedan ökas efterhand baserat på patientens kliniska svar (se avsnitt 4.4).

Vuxna (inklusive äldre): 1,0–2,0 gram (4–8 kapslar) per dag uppdelat på 2–4 dostillfällen.

De rekommenderade doserna uttrycks som gram eller milligram trientindihydrokloridsalt.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsad information om patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen specifik dosjustering krävs för dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga data om användning av trientin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Övervakning kan dock behövas för att undvika toxicitet eller bristande effekt (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Startdosen inom pediatriken är lägre än för vuxna och beror på ålder och kroppsvikt.

Barn ≥ 5 år:

Den viktbaserade dosen har inte fastställts, men vanligtvis används startdosen 20 mg/kg/dag avrundat till närmaste kapsel med 250 mg trientindihydroklorid, uppdelat på 2–3 dostillfällen. Den rekommenderade startdosen av trientindihydrokloridkapslar är vanligtvis mellan 500–1 250 mg (2–5 kapslar). Underhållsdosen titreras baserat på patientens kliniska svar och kopparhalten i serum.

Barn < 5 år:

Säkerhet och effekt för trientin hos barn under 5 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Kapslarna ska sväljas tillsammans med vatten. Trientin ska alltid tas på tom mage, minst en timme före måltid eller två timmar efter måltid, samt minst en timme före/efter andra läkemedel, mat eller mjölk (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iakttas när en patient byter från en annan beredningsform av trientin då de uttryckta doserna kan skilja sig åt på grund av skillnader i biotillgänglighet. Dosjustering kan krävas (se avsnitt 4.2).

Trientin är ett kelerande ämne vilket påvisats minska serumjärnnivåer. Järntillskott kan bli nödvändigt i vissa fall. Oralt intag av järn ska administreras vid en annan tidpunkt än trientindosen (se avsnitt 4.5).

Trientin bör inte användas samtidigt med zink. Det finns endast begränsad information om samtidig användning och ingen specifik dos kan rekommenderas.

Det finns inga bevis på att antacida med kalcium eller magnesium förändrar effekten av trientin men det rekommenderas att läkemedlen tas vid olika tidpunkter (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som tidigare behandlats med D-penicillamin har lupusliknande reaktioner rapporterats under efterföljande behandling med trientin. Det är dock inte möjligt att avgöra om det finns ett orsakssamband med trientin.

Övervakning

Patienter som får trientin bör regelbundet övervakas medicinskt och alla tillgängliga kliniska data bör användas för lämplig kontroll av kliniska symtom och nivåer av koppar för att optimera behandlingen. Rekommenderad övervakningsfrekvens är minst två gånger om året. Tätare övervakning rekommenderas under den initiala fasen av behandlingen och under fasen med sjukdomsprogression eller när dosjusteringar har utförts enligt den behandlande läkarens beslut (se avsnitt 4.2).

Syftet med underhållsbehandlingen är att bibehålla nivåer av fri koppar i plasma (även känd som icke-ceruloplasminbunden koppar i plasma) och kopparutsöndring i urin inom godtagbara gränser.

Bestämningen av fri koppar i serum, vilket beräknas med användning av skillnaden mellan total mängd koppar och ceruloplasminbunden koppar (normal nivå av fri koppar i serum är vanligtvis 100 till 150 mikrogram/l), kan vara ett användbart index för övervakning av behandlingen.

Kopparutsöndringen i urinen kan mätas under pågående behandling. Eftersom kelterapi leder till ökad kopparhalt i urinen ger dessa prover inga tillförlitliga värden för hur stort kopparöverskott som finns i kroppen, men de kan användas för att mäta behandlingsföljsamheten.

Användningen av lämpliga målintervall för kopparparametern beskrivs i kliniska riktlinjer relaterade till Wilsons sjukdom.

Precis som med alla medel mot koppar innebär överbehandling en risk för kopparbrist vilken kan vara särskilt skadlig för barn och gravida kvinnor (se avsnitt 4.6) eftersom koppar krävs för lämplig tillväxt och mental utveckling. Därför ska övervakning av tecken på överbehandling vidtas.

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion som tar trientin bör kvarstå under regelbunden medicinsk övervakning för lämplig kontroll av symtom och kopparnivåer. Även noggrann övervakning av njur- och/eller leverfunktion rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Försämring av neurologiska symtom kan inträffa i början av kelterbehandlingen på grund av överskott av fri koppar i serum under det initiala svaret på behandling. Det är möjligt att denna effekt kan vara tydligare hos patienter med befintliga neurologiska symtom. Det rekommenderas att övervaka patienterna noggrant för sådana tecken och symtom och överväga försiktig dosökning för att nå den rekommenderade terapeutiska dosen och för att minska dosen vid behov.

Justeringar av trientindosen ska övervägas vid tecken på minskad effekt såsom (ihållande) ökning av leverenzymerna och förvärrad tremor. Trientindoser ska justeras i små steg. Trientindosen kan även minskas i händelse av biverkningar av trientin, t.ex. besvär i magtarmkanalen och hematologiska förändringar. Trientindoser bör minskas till en mer tolererbar dos som kan ökas igen när biverkningarna har försvunnit.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Zink

Det finns inte tillräckliga data för att stödja samtidig användning av zink och trientin. Kombinationen av trientin och zink rekommenderas inte eftersom interaktion mellan zink och trientin är trolig vilken kan minska effekten av de båda aktiva substanserna.

Andra medel mot koppar

Inga interaktionsstudier har utförts för samtidig administrering av trientin och D-penicillamin.

Livsmedel

Trientin absorberas dåligt efter oralt intag och föda hämmar ytterligare absorptionen av trientin. Interaktionsstudier har utförts med specifika livsmedel på friska frivilliga, vilka visade en minskad absorption av trientin på upp till 45 %. Systemisk exponering krävs för dess huvudsakliga verkningsmekanism, kopparkelering (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas det att trientin tas minst en timme före måltid eller två timmar efter måltid och minst en timme före eller efter intag av något annat läkemedel, mat eller mjölk för att tillåta maximal absorption samt minska risken för bildning av komplex genom metallbindning i magtarmkanalen (se avsnitt 4.2).

Andra produkter

Trientin har påvisats minska järnnivåer i serum. Därför kan järntillskott bli nödvändigt i vissa fall. Samtidig oral administrering av järn eller andra tungmetaller bör ske vid olika tidpunkter för att förhindra bildningen av komplex (se avsnitt 4.4).

Även om det inte finns bevis på att antacida med kalcium eller magnesium förändrar effekten av trientin är det bra om man tar läkemedlen vid olika tidpunkter (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av trientin hos gravida kvinnor.

Studier på djur har visat på reproduktionstoxicitet, vilket förmodligen berodde på att trientin orsakade kopparbrist (se avsnitt 5.3).

Trientin ska användas under graviditet efter noggrant övervägande av fördelarna jämfört med riskerna av att avbryta behandlingen för den enskilda patienten. Faktorer att beakta omfattar de kända riskerna förknippade med obehandlad eller för dåligt behandlad Wilsons sjukdom, risker förknippade med sjukdomens skede, risken av de alternativa behandlingar som finns tillgängliga och eventuella effekter av trientin (se avsnitt 5.3).

Om behandling med trientin ska fortsätta efter att en analys av risk/nytta har utförts ska man överväga att minska trientindosen till den lägsta effektiva dosen och övervaka följsamhet med behandlingsregimen.

Graviditeten ska övervakas noggrant för att upptäcka eventuell fosterabnormitet och bedöma moderns kopparnivåer i serum under hela graviditeten. Trientindosen som används bör justeras för att bibehålla kopparnivåerna i serum inom normalintervallet. Eftersom koppar krävs för lämplig tillväxt och mental utveckling kan dosjusteringar krävas för att säkerställa att fostret inte får kopparbrist och noggrann övervakning av patienten är nödvändig (se avsnitt 4.4).

Barn som fötts av mammor som behandlas med trientin bör följas upp för att kontrollera serumhalterna av koppar och ceruloplasmin i tillämpliga fall.

Amning

Det är inte känt om trientin utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från trientinbehandling efter noggrant övervägande av fördelarna med amning för barnet respektive fördelarna med behandling för modern.

Fertilitet

Det är inte känt om trientin har någon effekt på fertiliteten hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trientin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Illamående kan vanligtvis förekomma under initial behandling och ibland kan hudutslag förekomma. Duodenit och svår kolit har rapporterats. Neurologisk försämring kan förekomma i början av behandlingen.

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

Tabellen nedan följer MedDRA-databasen om klassificering av organsystem (SOC och föredragen termnivå).

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) respektive ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> anemi, aplastisk anemi, sideroblastisk anemi.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> dystoni, tremor. <i>Ingen känd frekvens:</i> dysartri, muskelstelhet, neurologisk försämring.
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens:</i> lupusliknande syndrom, lupusnephrit.
Magtarmkanalen	<i>Vanlig:</i> illamående. <i>Ingen känd frekvens:</i> duodenit, kolit.
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i> Utslag.

Beskrivning av valda biverkningar

Det har förekommit rapporter om neurologisk försämring vid början av behandlingen av patienter med Wilsons sjukdom som behandlats med kopparkelerande medel, inklusive trientin, med symtom på t.ex. dystoni, stelhet, tremor och dysartri (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Kliniska prövningar med trientin med ett begränsat antal barn i åldern 5 till 17 år vid start av behandlingen anger att biverkningars frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Enstaka fall av överdosering av trientin har rapporterats. I fall upp till 20 g trientinbas rapporterades inga uppenbara biverkningar. En stor överdos av 40 g trientinbas resulterade i självbegränsande yrsel och kräkningar utan några andra kliniska följder eller signifikanta biokemiska avvikelser.

Vid överdosering ska patienten övervakas, lämplig biokemisk analys ska utföras och symtomatisk behandling ska ges. Det finns ingen antidot mot trientin.

Kronisk överbehandling kan leda till kopparbrist och reversibel sideroblastisk anemi. Överbehandling och för stort avlägsnande av koppar kan övervakas genom mätning av kopparutsöndringen i urin och

av icke-ceruloplasminbunden koppar. Noggrann övervakning krävs för att optimera dosen eller anpassa behandlingen vid behov (se avsnitt 4.4).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX12

Verkningsmekanism

Trientin är ett kopparselektivt kelerande medel som förbättrar systemisk eliminering av divalent koppar genom att bilda ett stabilt komplex som enkelt utsöndras via njurarna. Trientin är ett kelerande medel med en polyaminliknande struktur och koppar keleras genom bildande av ett stabilt komplex med de fyra kvävegrupperna i en plan ring. Därför beror den farmakodynamiska effekten av trientin på dess kemiska egenskap att keler koppar och inte på dess interaktion med receptorer, enzymssystem eller annat biologiskt system som kan skilja sig mellan arter. Trientin kan även keler koppar i magtarmkanalen och därmed hämma absorption av koppar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Trientine Tillomed som singeldos om 167 mg trientinbas (250 mg trientindihydrokloridsalt) till friska patienter absorberades trientin snabbt, med $T_{\max}$ -medianvärdet 1,25 timme. $C_{\max}$ var $933,99 \pm 345,99$ ng/mL och AUC_{0-t} var $3\,771,15 \pm 1\,962,20$ t.ng/mL.

Matintag hämmar absorptionen vilket visar sig genom lägre $C_{\max}$ och minskad yta under kurvan (AUC). Därför ska trientin intas på tom mage minst 1 timme före måltid eller 2 timmar efter måltid.

Distribution

Central och perifer distributionsvolym uppgår till 393 L respektive 252 L, vilket indikerar att trientin distribueras i stor omfattning i människokroppen. Ackumulation i vissa vävnader är därmed sannolikt.

Biotransformation

Trientin acetyleras till två huvudsakliga metaboliter, N_1 -acetyltrietylentetramin (MAT) och N_1, N_{10} -diacetyltrietylentetramin (DAT). Kliniska data på friska frivilliga försökspersoner tyder på att plasmaexponering för MAT-metaboliten är cirka 3 gånger större än för oförändrat trientin, medan exponering för DAT-metaboliten är något lägre jämfört med trientin. Trientins metaboliter har kopparkelerande egenskaper, men stabiliteten hos dessa kopparkomplex är låg på grund av förekomsten av acetylgrupper. Kliniska data från friska frivilliga tyder på att MAT- och DAT-metaboliterna bidrar till den kelerande verkan i begränsad utsträckning. Omfattningen av bidraget av MAT och DAT på den totala effekten av trientin på kopparnivåerna hos patienter med Wilsons sjukdom har ännu inte fastställts.

Trientin metaboliseras genom acetylering via spermidin/spermin-N-acetyltransferas och inte via N-acetyltransferas 2.

Eliminering

Efter absorption utsöndras trientin och dess metaboliter snabbt i urin, antingen bundet till koppar eller obundet. Den icke-absorberade delen av oralt administrerat trientin binds till koppar i tarmarna och elimineras i feces.

Halveringstiden för eliminering av trientin är cirka 4 timmar (medelvärde för $t_{1/2}$ var $3,8 \pm 1,3$ timmar uppmätt vid steady state hos patienter med Wilsons sjukdom och $4,4 \pm 4,7$ timmar uppmätt efter en

enda dos hos friska frivilliga). Halveringstiderna för eliminering av de två metaboliterna är $14,1 \pm 3,7$ timmar för MAT och $8,5 \pm 3,0$ timmar för DAT vid administrering av en engångsdos trientin till friska frivilliga försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Flera gängse studier avseende kardiovaskulär säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och effekter på embryofetal utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter i icke-kliniska studier var i stort sett konsekventa med inducerad kopparbrist i plasma och lever i djur med tidigare normala kopparnivåer och kan därför vara relaterade till trientins farmakologiska effekt. De huvudsakliga toxikologiska resultaten förknippade med trientin, vilka påvisades generellt för alla undersökta arter, omfattar viktninskning eller mindre viktökning, förändrade elektrolyter i urin, låga kopparnivåer i plasma och olika histopatologiska förändringar i lungorna (huvudsakligen interstitiell pneumonit). Samtliga effekter var reversibla med undantag för effekterna i lungorna. Dosnivåerna där dessa effekter observerades är dock mycket högre än de som används kliniskt. Dessutom var sambandet med trientin tveksamt eftersom effekterna i lungorna även observerades i de flesta av hundarna som utgjorde kontroll i studien på 26 veckor. I hundar observerades ataxi, tremor, onormal gång och underaktivitet efter administrering av mycket höga nivåer av trientin. Även vissa funktionella neurologiska abnormiteter identifierades, särskilt i mycket påverkade djur, dock observerades ingen relaterad nervskada. Elektrokardiografi påverkades inte heller.

I dräktiga djur påvisade hög dos av trientin förknippad med betydande minskning av koppar i serum en tidig effekt på embryoöverlevnad och en marginellt lägre födelsevikt. Det fanns inget bevis på embryofetal toxicitet vid lägre dosnivåer trots dosrelaterade minskningar av koppar i serum. Dessa effekter observerades endast vid exponeringar avsevärt högre än den maximala exponeringen för människa. Dessa effekter bedöms därför ha låg klinisk relevans.

Inga uppgifter om fertilitet finns tillgängliga men brunstcykeln påverkades inte och könsorgan identifierades inte som målorgan i studier av allmäntoxicitet.

OECD SIDS trietylentetramin 2002 klassificerar trientins gentoxiska profil som låg prioritet/risk. Vissa positiva mutagenitetsdata *in vitro* erhöles men testsystem *in vivo* påvisade ingen mutagen aktivitet. Inga långvariga prövningar av karcinogenicitet i djur har hittills utförts med trientin via oral administrering utan via dermal administrering. Inga fall av ökning av cancer över baslinjen observerades. Dessutom finns det bevis på att trientin faktiskt minskar endogen DNA-skada i en råttstam (Long-Evans Cinnamon) som anses utgöra en lämplig modell av Wilsons sjukdom. Det tyder på en minskad risk av karcinogenicitet för patienter med Wilsons sjukdom som ett resultat av behandling med trientin.

Trientindihydroklorid är ett känt irriterande medel, särskilt på slemhinnor, i övre luftvägar och på hud, och framkallar hudsensibilisering för marsvin, möss och människa (OECD SIDS trietylentetramin 2002).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Kolloidal vattenfri kisel

Stearinsyra

Kapselns hölje:

Gelatin
Natriumlaurilsulfat
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Bläcket innehåller:

Shellack
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig HDPE-burk med barnskyddande polypropenförslutning (PP)
Förpackningsstorlek: 100 kapslar.

Blisterförpackning aluminium/aluminium blister:

30, 72, 96, 100, 240, 300 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58916

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-03-25

Datum för förnyat godkännande: 2024-12-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-17