

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trientine Tillomed 167 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 167 mg trientiiniä, mikä vastaa 250 mg trientiinidihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Ruskea läpikuultamaton koon 1 kova liivatekapseli, jonka kansi- ja pohjaosaan on mustalla painettu teksti ”HP551” ja joka on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheella. Kapselin pituus on 18,9–19,7 millimetriä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Wilsonin taudin hoito potilaille, joille D-penisillamiinihoito ei sovi. Aikuisille, nuorille ja 5 vuotta täyttäneille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon voi aloittaa ainoastaan erikoislääkäri, jolla on kokemusta Wilsonin taudin hoidosta.

Annostus:

Aloituseräannoksena on yleensä annosalueen pienin annos, ja sitä säädetään tämän jälkeen potilaan kliinisen vasteen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat): 1,0–2,0 grammaa (4–8 kapselia) päivässä jaettuna 2–4 annokseen.

Suositusannokset ilmoitetaan grammoina tai milligrammoina trientiinidihydrokloridisuolaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

On vain vähän tietoa valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Annostusta ei tarvitse erityisesti muuttaa näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla ei ole tietoja trientiinin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Seuranta voi kuitenkin olla tarpeen sekä toksisuuden että hoidon tehottomuuden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Lasten aloitusannos on pienempi kuin aikuisten ja määräytyy lapsen iän ja painon mukaan.

Vähintään 5-vuotiaat lapset:

Painoon perustuvaa annosta ei ole määritetty, mutta yleensä käytetty aloitusannos on 20 milligrammaa painokiloa kohti päivässä pyöristettynä lähimpään 250 milligramman trientiinikapseliin. Päiväannos jaetaan kahteen tai kolmeen annokseen.

Trientiinidihydrokloridikapselien suositeltu aloitusannos on yleensä 500–1250 milligrammaa (2–5 kapselia). Ylläpitoannos titrataan kliinisen vasteen ja seerumin kuparipitoisuuden mukaan.

Alle 5-vuotiaat lapset:

Trientiinin turvallisuutta ja tehoa alle 5-vuotiaille lapsille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole käytettävissä.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit niellään veden kera. On tärkeää ottaa trientiini tyhjän vatsaan ainakin tunti ennen aterialta tai kaksi tuntia aterian jälkeen. Trientiinin ja toisen lääkevalmisteen, ruuan tai maidon nauttimisen välissä on oltava vähintään tunti (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun potilas on aiemmin käyttänyt trientiiniä toisessa muodossa, on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä trientiinin emäksenä ilmoitetut annokset eivät välttämättä ole vastaavat biologisen hyötyosuuden erilaisuuden takia (ks. kohta 4.2).

Trientiini on kelatoiva aine, jonka on havaittu laskevan seerumin rautapitoisuutta. Lisärauta voi olla tarpeen, jos potilaalla on raudanpuuteanemia. Rautalisä on annettava eri aikaan (ks. kohta 4.5).

Trientiinin ja sinkin yhdistelmää ei suositella. Niiden samanaikaisesta käytöstä on vain vähän tietoa eikä täsmällisiä annossuosituksia voida antaa (ks. kohta 4.5).

Aiemmin D-penisillamiinilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu lupuksen kaltaisia reaktioita myöhemmän trientiinihoidon aikana. Ei kuitenkaan ole tiedossa, onko tällä syy-yhteyttä trientiinin kanssa.

Seuranta

Trientiiniä saavat potilaat tarvitsevat säännöllistä lääkärin valvontaa. Oireita ja kuparipitoisuuksia on seurattava annoksen optimoimiseksi (ks. kohta 4.2).

Ylläpitohoidon tavoitteena on pitää seerumin vapaan kuparin pitoisuudet hyväksyttävissä rajoissa. Hoidon seurannan kannalta luotettavin indeksi on seerumin vapaan kuparipitoisuuden määrittäminen. Se lasketaan vähentämällä kuparin kokonaispitoisuudesta seruloplasmiiniin sitoutuneen kuparin määrä (vapaan kuparin normaalipitoisuus seerumissa on yleensä 100–150 mikrogrammaa litraa kohden).

Kuparin erittymistä virtsaan voidaan mitata hoidon aikana. Koska kelaatiohoito lisää kuparin pitoisuutta virtsassa, erittyminen virtsaan ei (mahdollisesti) anna todenmukaista kuvaa elimistön liian suuresta kuparipitoisuudesta. Mittaus voi kuitenkin olla hyödyllinen hoitomyyntötyvyyden arvioinnissa.

Kliiniset (kuten neurologiset) oireet saattavat pahentua kelaatiohoidon alussa, koska hoidon alkuvaiheessa seerumissa on liikaa vapaata kuparia. Huolellinen seuranta on tarpeen, jotta annos voidaan optimoida ja hoitoa säätää tarvittaessa.

Erityisryhmät

Ylihoitoon liittyy kuparinpuutteen riski. Ylihoitoon viittaavia merkkejä on seurattava varsinkin silloin, kun kuparin tarve voi muuttua esimerkiksi raskauden aikana (ks. kohta 4.6) ja lapsilla, joilla kuparipitoisuuksien asianmukainen hallinta on välttämätöntä lapsen hyvän kasvun ja henkisen kehityksen varmistamiseksi.

Trientiiniä saavat munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat tarvitsevat säännöllistä lääkärin valvontaa, jotta oireet ja kuparipitoisuudet voidaan pitää asianmukaisesti hallinnassa. Näiden potilaiden maksan ja/tai munuaisten toiminnan huolellinen seuranta on myös suositeltavaa (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) kapselia kohti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Trientiinin on havaittu vähentävän seerumin rautapitoisuuksia, mahdollisesti heikentämällä raudan imeytymistä, ja rautalisien käyttö voi olla tarpeen. Koska rauta ja trientiini voivat myös estää toistensa imeytymistä, lisärauta tulee ottaa vasta, kun trientiinin ottamisesta on kulunut vähintään kaksi tuntia.

Trientiinin ja sinkin samanaikaisesta käytöstä on riittämättömästi tietoja, eikä yhteiskäyttöä suositella. Trientiinin ja sinkin yhdistelmää ei suositella, koska siitä aiheutuisi todennäköisesti molempien vaikuttavien aineiden tehoa heikentävä yhteisvaikutus (ks. kohta 4.4).

Koska trientiini imeytyy heikosti suun kautta otettuna ja koska sen pääasiallinen vaikutusmekanismi edellyttää systeemistä altistumista (ks. kohta 5.1), on tärkeää, että kapselit otetaan tyhjän vatsaan vähintään tuntia ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen. Lisäksi trientiinin ja toisen lääkevalmisteen, ruuan tai maidon nauttimisen välissä on oltava vähintään tunti (ks. kohta 4.2). Näin voidaan maksimoida trientiinin imeytyminen ja pienentää lääkevalmisteen maha-suolikanavan metalleihin sitoutumisen todennäköisyyttä. Ruokaan liittyviä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole kuitenkaan tehty, joten ei tiedetä, miten voimakkaasti ruokailu vaikuttaa systeemiseen altistumiseen trientiinille.

Vaikka ei olekaan näyttöä siitä, että kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit muuttaisivat trientiinin vaikutusta, on hyvän käytännön mukaista ottaa tällaiset valmisteet eri aikaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Trientiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, joka todennäköisesti johtui trientiinin aiheuttamasta kuparinpuutteesta (ks. kohta 5.3).

Koska kuparia tarvitaan normaaliin kasvuun ja henkiseen kehitykseen, annoksen säätäminen voi olla tarpeen, jotta sikiölle ei aiheudu kuparinpuutetta. Potilaan tarkka seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta 4.4).

Valmisteen käyttö raskauden aikana edellyttää hoidon hyötyjen ja riskien huolellista potilaskohtaista punnitsemista. Huomioon otettavia seikkoja ovat itse sairauteen liittyvät riskit, käytettävissä oleviin hoitovaihtoehtoihin liittyvät riskit sekä trientiinin mahdolliset teratogeeniset vaikutukset.

Raskautta on seurattava tarkasti, jotta mahdolliset sikiön kehityshäiriöt havaitaan ja jotta äidin seerumin kuparipitoisuutta voidaan arvioida koko raskauden ajan.

Käytettävää trientiiniannosta on säädettävä seerumin kuparipitoisuuksien pitämiseksi normaaleissa rajoissa. Trientiinihoitoa saaneille äideille syntyneiden lasten seerumin kupari- ja seruloplasmiinipitoisuuksia on tarkkailtava tarpeen mukaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö trientiini ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai keskeytetäänkö/lopetetaanko trientiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, vaikuttaako trientiini ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Trientiinillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Trientiinin yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus on pahoinvointi. Hoidon aikana voi esiintyä vakavaa raudanpuuteanemiaa ja vakavaa paksusuolitulehdusta.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun trientiiniä käytetään Wilsonin taudin hoitoon. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinluokka	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	<i>Tuntematon</i> : raudanpuuteanemia.
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i> : pahoinvointi. <i>Tuntematon</i> : pohjukaissuolitulehdus, paksusuolitulehdus (mukaan lukien vakava paksusuolitulehdus).
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Melko harvinainen</i> : ihottuma, kutina, punoitus. <i>Tuntematon</i> : urtikaria.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmista annoksista on rajoitetusti kokemuksia. Liian suuren annoksen saanutta potilasta on tarkkailtava, on tehtävä asianmukainen biokemiallinen analyysi sekä annettava oireenmukaista hoitoa. Trientiinille ei ole olemassa vastalääkettä.

Yhdessä ilmoitetussa tapauksessa 30 kapselin yliannostus ei aiheuttanut mitään selviä haittavaikutuksia. Toisessa tapauksessa trientiinin huomattava yliannostus (40 g, 200 tablettia) aiheutti itsestään rajoittuvaa huimausta ja oksentelua ilman muita kliinisiä seurauksia tai merkittäviä biokemiallisia poikkeamia.

Krooninen ylihoito voi johtaa kuparinpuutteeseen ja palautuvaan sideroplastiseen anemiaan. Ylihoitoa ja liiallista kuparin poistumista voidaan valvoa seuraamalla kuparin eritystä virtsaan ja seruloplasmiiiniin sitoutumattoman kuparin määrää. Huolellinen seuranta on tarpeen, jotta annos voidaan optimoida ja hoitoa säätää tarvittaessa (ks. kohta 4.4).

Kolmaskin trientiinin yliannostustapaus on havaittu. Siinä oli kyseessä suuri trientiinin yliannostus (300 tablettia, kokonaisannos 60 grammaa trientiinidihydrokloridisuolaa, mikä vastaa 40:tä grammaa trientiiniemästä), mistä aiheutui itsestään rajoittuvaa huimausta ensimmäisen vuorokauden aikana sekä pahoinvointia ja oksentelua seuraavana päivänä. Kaikki oireet rajoittuivat itsestään ja katosivat 48 tunnin kuluessa yliannostuksesta. Trientiinin farmakologisten vaikutusten takia potilaan seerumin kuparipitoisuus oli matala ja virtsan kuparipitoisuus korkea. Potilaalla havaittiin lieviä biokemiallisia poikkeamia (seerumin sinkki- ja fosfaattipitoisuuden lievä lasku sekä seerumin kreatiniinin lievä nousu), jotka palautuivat normaaliksi itsestään ja/tai nesteen antamisen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat valmisteet, erilaiset ruuansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat valmisteet, ATC-koodi: A16AX12

Vaikutusmekanismi

Trientiini on kuparia kelatoiva aine, joka edistää kuparin poistumista elimistöstä muodostamalla stabiilin liukoisin kompleksin, joka poistuu helposti virtsan kautta. Trientiini saattaa myös kelatoida kuparia suolistossa ja estää siten kuparin imeytymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Trientine Tillomed -valmistetta annettiin suun kautta yhtenä annoksena, jossa oli 167 milligrammaa trientiiniemästä (250 mg trientiinidihydrokloridisuolaa), trientiini imeytyi nopeasti ja mediaani- T_{max} -arvot olivat 1,25 tuntia. Trientiinin terminaalinen eliminaationopeus (K_{el}) ja terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) olivat $0,10 \pm 0,07 \text{ t}^{-1}$ ja $11,26 \pm 7,54$. C_{max} oli $933,99 \pm 345,99 \text{ ng/ml}$ ja AUC_{0-t} $3771,15 \pm 1962,20 \text{ t.ng/ml}$.

Ravinto: Ruuan nauttiminen estää imeytymistä, mikä näkyy C_{max} -arvon alenemisena ja AUC:n (käyrän alle jäävä alue) pienenemisenä. Siksi trientiini on otettava tyhjään vatsaan vähintään tuntia ennen ateriala tai aikaisintaan kaksi tuntia aterian jälkeen.

Jakaantuminen

Sentraalinen jakaantumistilavuus on 393 l ja perifeerinen jakaantumistilavuus 252 l. Tämä tarkoittaa, että trientiini jakaantuu laajasti ihmiskehoon, jolloin kertyminen tiettyihin kudoksiin on todennäköistä.

Biotransformaatio

Ihmisen virtsassa on havaittu kaksi pääasiallista trientiinin aineenvaihduntatuotetta, N₁-asetyylietrietyleenitetramiini (MAT) ja N₁,N₁₀-diasetyylietrietyleenitetramiini (DAT).

Eliminaatio

Trientiini ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät nopeasti virtsaan, mutta pieniä trientiinipitoisuuksia havaittiin plasmassa vielä 20 tunnin kuluttua. Imeytymätön trientiini poistuu elimistöstä ulosteen mukana.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ihmisen plasma-altistuksen ja suun kautta otettujen trientiiniannosten välillä on lineaarinen suhde.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trientiiniä koskevista prekliinisistä tiedoista on käynyt ilmi haittavaikutuksia, joita ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa. Näitä haittavaikutuksia on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkettä. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Toistuvan annoksen toksisuus

Kun trientiiniä annettiin hiirille juomavedessä, keuhkojen interstitiumin tulehdukset ja maksan periportaalin rasvoittuminen yleistyivät. Urosten pernassa ilmeni hematopoeettisten solujen lisääntymistä. Uroksilla munuaisten paino ja ruumiinpaino laskivat, samoin munuaisten sytoplasmisen vakuolisaation ilmaantuvuus. NOAEL-arvoksi määritettiin noin 92 mg/kg/vrk uroksille ja 99 mg/kg/vrk naarailla. Trientiiniä 26 viikon ajan enintään 600 mg/kg/vrk suun kautta saaneiden rottien histopatologiassa havaittiin ilmaantuvuudeltaan ja vakavuusasteeltaan annossidonnaista fokaalista kroonista interstitiaalista keuhkokuumetta, johon liittyi keuhkorakkuloiden seinämän fibroosia. Keuhkojen mikroskooppisten muutosten katsottiin viittaavan sitkeään tulehdusreaktioon tai alveolisoluihin kohdistuvaan jatkuvaan toksiseen vaikutukseen. Trientiinin ärsytysominaisuudet huomioon ottaen arvioitiin, että havaittu krooninen interstitiaalinen keuhkokuume selittyi trientiinin sytotoksisella vaikutuksella, kun se kertyy ilmatiehyiden epiteelisoluihin ja keuhkorakkuloiden pneumosyyteihin. Nämä löydökset eivät olleet palautuvia. Naarasrottien NOAEL-arvoksi määritettiin 50 mg/kg/vrk. Uroksille ei määritetty NOAEL-arvoa.

Koirilla, jotka saivat trientiiniä suun kautta enintään 300 mg/kg/vrk, ilmeni toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa kliinisiä neurologisia ja/tai tuki- ja liikuntaelinten oireita (kävelyn häiriöitä, ataksiaa, raajojen heikkoutta, vartalon vapinaa), jotka johtuivat trientiinin kuparia poistavasta vaikutuksesta. NOAEL-arvoksi määritettiin 50 mg/kg/vrk, jolloin turvamarginaali oli noin 4 uroksilla ja 17 naarailla verrattuna ihmisten hoitoannoksilla tapahtuvaan altistumiseen.

Genotoksisuus

Kaiken kaikkiaan trientiinillä on ilmennyt positiivisia vaikutuksia *in vitro* -genotoksisuustutkimuksissa, kuten Amesin testissä ja nisäkässolujen genotoksisuuskokeissa. *In vivo* trientiini oli kuitenkin negatiivinen hiiren mikrotumakokeessa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Kun jyrtsijöille annettiin koko raskauden ajan trientiiniä sisältävää ravintoa, resorption yleisyys ja täysiaikaisina syntyneiden poikkeavien sikiöiden yleisyys lisääntyivät annossidonnaisesti. Nämä vaikutukset saattavat johtua trientiinin aiheuttamasta kuparin- ja sinkinpuutteesta.

Paikallinen toleranssi

In silico -tiedot ennustavat, että trientiinillä on ärsyttäviä ja herkistäviä ominaisuuksia Marsuilla tehdyissä maksimointikokeissa ilmoitettiin positiivisia tuloksia herkistymispotentialin osalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Steariinihappo

Kapselin kuori:

Liivate
Natriumlauryylisulfaatti
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

Painoväriin sisältö:

Sellakka
Propyleeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on polypropeenista valmistettu turvakorkki
Pakkauskoko: 100 kapselia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisiä vaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Saksa

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36852

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.02.2020

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. LÄKEMEDELSFORM

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 administreringsätt

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 \geq 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.

Administreringsätt

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 ska iakttas när en patient byter från en annan beredningsform av trientin, eftersom doser uttryckta som trientinbas eventuellt inte är ekvivalenta på grund av skillnader i biotillgänglighet (se avsnitt 4.2).

Trientin är en kelatkomplexbildare som har visats kunna medföra sänkta serumjärnnivåer. Järntillskott kan vara nödvändiga i fall av järnbristanemi, men bör intas vid en annan tidpunkt än trientin (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 (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 hållas under regelbunden medicinsk övervakning för att kontrollera symtom och förändringar i kopparhalten så att dosen kan optimeras (se avsnitt 4.2).

Målet med underhållsbehandling är att hålla halten av fritt koppar i serum inom godtagbara gränser. Det mest tillförlitliga indexet för behandlingsövervakning är halten av fritt koppar i serum, som beräknas som skillnaden mellan total halt koppar och ceruloplasminbundet koppar (normal halt av fritt koppar i serum är vanligtvis mellan 100 och 150 mikrogram/L).

Kopparutsöndringen i urinen kan mätas under pågående behandling. Eftersom kelatterapi 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 behandlingsfölsamheten.

Försämring av kliniska symtom, inklusive neurologisk försämring, kan inträffa när kelatterapi inleds på grund av överskott av fritt koppar i serum vid första reaktionen på behandlingen. Noggrann övervakning krävs för att optimera dosen eller anpassa behandlingen vid behov.

Särskilda populationer

Överbehandling innebär en risk för kopparbrist. Därför bör patienten övervakas för att upptäcka symtom på överbehandling, särskilt när kopparbehovet kan förändras, till exempel under graviditet (se avsnitt 4.6) eller hos barn där kopparhalten måste kontrolleras för att säkerställa normal tillväxt och mental utveckling.

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion som behandlas med trientin bör hållas under regelbunden medicinsk övervakning för att kontrollera symtom och kopparhalter. Noggrann övervakning av njur- och/eller leverfunktionen rekommenderas också för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

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.

Trientin har visats kunna medföra sänkta serumjärnnivåer, möjligen på grund av minskad absorption, och järntillskott kan därmed behövas. Eftersom järn och trientin båda kan hämma absorption av det andra ämnet bör järntillskott alltid tas minst två timmar efter administrering av trientin.

Det finns otillräckliga data om samtidig användning av trientin och zink. Trientin bör inte användas samtidigt med zink eftersom det är sannolikt att ämnena interagerar och att båda ämnens effekt därmed minskar (se avsnitt 4.4).

Eftersom trientin absorberas dåligt efter oralt intag och ämnets främsta verkningsmekanism kräver systemisk exponering (se avsnitt 5.1) är det viktigt att kapslarna 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 4.2). Detta maximerar absorptionen av trientin och minskar sannolikheten för att läkemedlet binder till metaller i mag-tarmkanalen. Inga interaktionsstudier med livsmedel har dock utförts, vilket innebär att det är okänt hur stor effekt kosten har på systemisk trientinexponering.

Även om det inte finns några bevis för att kalcium eller magnesiumantacida påverkar trientins effekt, bör de ändå administreras vid olika tidpunkter.

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).

Eftersom koppar krävs för normal tillväxt och mental utveckling kan dosjusteringar behövas för att motverka kopparbrist hos fostret, och noggrann övervakning av patienten är av största vikt (se avsnitt 4.4).

Läkemedlet bör endast ges till gravida patienter efter noggrann utvärdering av fördelarna respektive riskerna med behandlingen för den aktuella patienten. Bland annat bör följande faktorer beaktas: de risker som sjukdomen i sig själv medför, riskerna med alternativa tillgängliga behandlingar och eventuella teratogena effekter av trientin.

Graviditeten bör noggrant övervakas för att tidigt upptäcka eventuella abnormaliteter hos fostret och för att följa moderns serumkopparhalter under hela graviditeten.

Dosen av trientin bör justeras för att hålla serumkopparhalten inom normalintervallet. Barn som fötts av mammor som behandlas med trientin bör följas upp för att kontrollera serumhaltererna av koppar och ceruloplasmin i tillämpliga fall.

Amning

Det är inte känt om trientin utsöndras i bröstmjolk. 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

Den vanligaste rapporterade biverkningen av trientin är illamående. Allvarlig järnbristanemi och allvarlig kolit kan inträffa under behandlingen.

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av trientin mot Wilsons sjukdom. 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>Ingen känd frekvens: järnbristanemi.</i>
Magtarmkanalen	<i>Vanlig: illamående. Ingen känd frekvens: duodenit, kolit (inklusive allvarlig kolit).</i>
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga: hudutslag, klåda, erytem. Ingen känd frekvens: urtikaria.</i>

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheten av doser högre än den rekommenderade terapeutiska dosen är begränsad. Vid överdosering ska patienten övervakas, lämplig biokemisk analys ska utföras och symptomatisk behandling ska ges. Det finns ingen antidot mot trientin.

Ett rapporterat fall av en överdos på 30 kapslar gav inte upphov till några uppenbara biverkningar. I ett andra fall resulterade en stor överdos av trientin (40 g, 200 tabletter) i självbegränsande yrsel och kräkningar utan andra kliniska följdtilstånd eller betydande biokemiska avvikelser.

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).

Ett tredje fall av överdosering av trientin har rapporterats. I detta fall resulterade en stor överdos av trientin (300 tabletter, motsvarande en totaldos på 60 g trientindihydrokloridsalt eller 40 g trientinbas) i självbegränsande yrsel under dag 1 och illamående och kräkningar under dag 2. Alla symtom var självbegränsande och försvann inom 48 timmar efter överdosen. Den farmakologiska effekten av trientin innebar att patienten hade låg kopparhalt i serum och förhöjd kopparhalt i urinen. Lindriga biokemiska avvikelser konstaterades (något sänkt serumhalt av zink och fosfat, något förhöjt serumkreatinin), men dessa försvann spontant och/eller efter vätskeadministration.

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 kopparkelerande medel som främjar kroppens eliminering av koppar genom att bilda ett stabilt komplex som enkelt utsöndras via njurarna. Trientin kan även kelera koppar i mag-tarmkanalen och därmed hämma absorptionen 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. Värdena för terminal eliminering (K_{el}) respektive terminal halveringstid ($t_{1/2}$) för var $0,10 \pm 0,07 \text{ t}^{-1}$ respektive $11,26 \pm 7,54$. C_{max} var $933,99 \pm 345,99 \text{ ng/mL}$ och AUC_{0-t} var $3\,771,15 \pm 1\,962,20 \text{ t}\cdot\text{ng/mL}$.

Mat: 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

Två huvudsakliga metaboliter av trientin har identifierats i urin från människa: N_1 -acetyltrietylentetramin (MAT) och N_1,N_{10} -diacetyltrietylentetramin (DAT).

Eliminering

Trientin och dess metaboliter utsöndras snabbt i urinen, även om låga halter av trientin fortfarande kan upptäckas i plasma efter 20 timmar. Icke absorberat trientin elimineras genom fekal avföring.

Linjäritet/icke-linjäritet

Plasmaexponeringar hos människor har visat ett linjärt samband med orala doser av trientin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data som erhållits för trientin har visat biverkningar som inte har observerats i kliniska studier men som har observerats hos djur som exponerats för nivåer nära klinisk exponering, och de bedöms därför ha möjlig klinisk relevans enligt följande:

Toxicitet vid upprepade doser

Hos möss som fått trientin administrerat genom dricksvatten påvisades ökad frekvens av interstitiella inflammationer i lungorna och periportal fettinfiltrering i levern. Hematopoetisk cellproliferation rapporterades i mjälten på hanar. Njur- och kroppsvikt minskade hos hanar liksom frekvensen av renal cytoplasmatisk vakuolisering. NOAEL fastställdes till omkring 92 mg/kg/dag för hanar och 99 mg/kg/dag för honor. Hos råttor som fått oralt administrerade doser av trientin på upp till 600 mg/kg/dag under 26 veckor påvisades (genom histopatologi) kronisk interstitiell pneumonit åtföljt av fibros i alveolära väggar, med dosrelaterad frekvens och allvarlighetsgrad. De mikroskopiska förändringarna i lungan ansågs indikativa på en ständig inflammatorisk reaktion eller ständig toxicitetseffekt på alveolära celler. Med hänsyn till att trientin har irriterande egenskaper bedömde man att den interstitiella pneumonit som observerats förklaras av att trientinet har en cytotoxisk effekt vid ackumulering i bronkiolära epitelceller och alveolära pneumocyter. Dessa resultat var inte reversibla. NOAEL för råttor var 50 mg/kg/dag för honor. NOAEL för hanar fastställdes inte. Hos hundar som fått oralt administrerade doser av trientin på upp till 300 mg/kg/dag sågs neurologiska och/eller muskuloskeletal kliniska symtom (onormal gång, ataxi, svaga leder, kroppsskakningar) vid toxicitetsstudier vid upprepade doser, vilket hänfördes till den kopparbortförande egenskapen hos trientin. NOAEL fastställdes till 50 mg/kg/dag, vilket gav säkerhetsmarginaler på 4 hos hanar respektive 17 hos honor, mot mänsklig terapeutisk exponering.

Gentoxicitet

Generellt har trientin visat positiva effekter i *in vitro*-studier om gentoxicitet, inkluderat Ames-test och gentoxicitetstester i celler från däggdjur. *In vivo* har trientin däremot visats ha negativa effekter hos möss i mikrokärntest.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Hos gnagare som under dräktigheten matades med en diet som innehöll trientin konstaterades en dosrelaterad frekvensökning av resorption samt av skador på fullgångna foster. Detta antas bero på trientininducerad koppar- och zinkbrist.

Lokal tolerans

Data *in silico* visar att trientin sannolikt har irriterande och sensibiliserande egenskaper. Positiva resultat har rapporterats vid tester för maximerad sensibiliseringspotential hos marsvin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapsels innehåll:

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Stearinsyra

Kapsels hölje:

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

Bläcket innehåller:

Shellack

Propylenglykol

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 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.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36852

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.02.2020