

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trientine Waymade 200 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 300 mg trientiinidihydrokloridia, mikä vastaa 200 mg trientiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Sylinterimäinen koon "1" kova gelatiinikapseli (pituus -  $19,30 \pm 0,40$  mm), jossa on läpinäkymätön, valkoinen kansi, johon on painettu "NAV" mustalla musteella ja läpinäkymätön, valkoinen runko, painettu "121" mustalla musteella. Kapseli on täynnä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Trientine Waymade kapselit on tarkoitettu Wilsonin taudin hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 5-vuotiaille lapsille, jotka eivät siedä D-penisillamiinihoitoa.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain erikoislääkäri, jolla on kokemusta Wilsonin taudin hoidosta.

##### Annostus

Aloitusannos vastaa yleensä pienintä suositeltua annosta, ja annosta pitää sen jälkeen säätää potilaan kliinisen vasteen mukaan (ks. kohta 4.4).

##### Aikuiset

Suosittelun annos on 800 – 1 600 mg (4–8 kapselia) vuorokaudessa 2–4 jaettuna annoksena.

Trientine Waymade -kapseleiden suositellut annokset ilmaistaan milligrammoina trientiiniemästä (ei milligrammoina trientiinin dihydrokloridisuolaa) (ks. kohta 4.4).

##### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät potilaat*

Trientine Waymade -kapseleiden osalta ei ole riittävästi kliinisiä tietoja, jotta voitaisiin määrittää, onko iäkkäiden ja nuorempien potilaiden hoitovasteissa eroja. Yleensä annoksen valinnassa on toimittava varoen, ja aloitusannos tulee yleensä valita aikuisille suositellun annostusalueen alapäästä. Annoksen valinnassa on otettava huomioon se, että iäkkäillä potilailla on useammin maksan, munuaisten tai sydämen toiminnanvajausta. Myös muut sairaudet ja lääkehoidot on huomioitava.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja on vain rajallisesti. Siksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositeltu annos on sama kuin aikuisilla. Erityiset varotoimet esitetään kohdassa 4.4.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja on vain rajallisesti. Siksi maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositeltu annos on sama kuin aikuisilla. Erityiset varotoimet esitetään kohdassa 4.4.

#### *Potilaat, joilla on pääasiassa maksaoireita*

Niiden potilaiden, joilla on pääasiassa maksaoireita, suositeltu hoitoannos on sama kuin aikuisten suositeltu annos. On kuitenkin syytä tarkkailla maksan oireista kärsiviä potilaita kahden–kolmen viikon välein Trientine Waymade-hoidon aloittamisen jälkeen.

#### *Potilaat, joilla on pääasiassa neurologisia oireita*

Annossuosituksukset ovat samat kuin aikuisilla. Annoksen säätäminen ylöspäin pitää tehdä kuitenkin kohtuudella ja harkiten, ja annosta pitää säätää potilaan kliinisen vasteen perusteella, mm. jos potilaan vapina pahenee, sillä potilaan neurologinen tila saattaa heikentyä hoidon aloituksen yhteydessä (ks. kohta 4.4). Lisäksi on syytä tarkkailla neurologisista oireista kärsiviä potilaita yhden–kahden viikon välein Trientine Waymade-hoidon aloittamisen jälkeen, kunnes tavoiteannos on saavutettu.

#### *Pediatriset potilaat*

Annos on pienempi kuin aikuisilla ja vaihtelee iän ja kehonpainon mukaan. Annosta on säädettävä kliinisen vasteen mukaan; 400–1 000 mg:n annosta (2–5 kapselia) on käytetty hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

#### *Alle 5-vuotiaat lapset*

Trientine Waymade -kapseleiden turvallisuutta ja tehoa 0–5-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä määritetty. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit pitää niellä kokonaisina veden kanssa.

On tärkeää, että Trientine Waymade -kapselit otetaan tyhjän mahaan vähintään yksi tunti ennen aterioita tai aikaisintaan kaksi tuntia aterioiden jälkeen, ja on suositeltavaa pitää vähintään yhden tunnin tauko kaikkien muiden lääkevalmisteiden, ruoan tai maidon nauttimiseen nähden (ks. kohta 4.5).

### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun potilas alkaa käyttää Trientine Waymade -kapseleita jonkin muun trientiinikoostumuksen jälkeen, valmisteen antamisessa on toimittava varoen, koska trientiinisuoloja on saatavissa eri muodoissa, joilla voi olla erilainen trientiinisisältö (emäs) ja erilainen biologinen hyötyosuus. Annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Trientiini on kelaatinmuodostaja, jonka on havaittu vähentävän seerumin rautapitoisuutta. Rautalisä voi olla tarpeen joissain tapauksissa. Samanaikaisesti käytettävä rauta on otettava eri aikaan kuin trientiini (ks. kohta 4.5).

Trientiinin ja sinkin yhdistelmää ei suositella. Samanaikaisesta käytöstä on saatavilla tietoja vain rajallisesti, eikä tarkkoja annossuosituksia voida antaa.

Mikään näyttö ei viittaa siihen, että kalsium- ja magnesiumantasidit muuttaisivat trientiinin tehoa, mutta on suositeltavaa antaa ne eri aikaan (ks. kohta 4.5).

Potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa D-penisillamiinilla, on ilmoitettu esiintyneen lupuksen kaltaisia reaktioita trientiinihoidon aloittamisen jälkeen. Ei ole kuitenkaan mahdollista määrittää, onko tällä kausaalinen yhteys trientiiniin.

##### Potilaiden tarkkailu

Trientine Waymade -kapseleita saavien potilaiden pitää olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, ja heitä pitää tarkkailla käyttäen kaikkia saatavissa olevia kliinisiä tietoja, jotta kliinisiä oireita ja kuparipitoisuuksia voidaan tarkkailla asianmukaisesti ja jotta hoito saadaan optimoitua. Tarkkailuväliksi suositellaan vähintään kaksi kertaa vuodessa. Hoidon alkuvaiheessa ja taudin etenemisvaiheissa tai säädettyä annosta suositellaan tiheämpää valvontaväliä, mistä päätöksen tekee hoitava lääkäri (ks. kohta 4.2).

Ylläpito-hoidon tarkoituksena on pitää vapaan kuparin pitoisuudet plasmassa (tunnetaan myös keruloplasmiiniin sitoutumattomana plasman kuparina) ja kuparin erittyminen virtsaan hyväksyttävien rajojen sisällä.

Seerumin vapaan kuparin määrittäminen laskemalla kuparin kokonaismäärän ja keruloplasmiiniin sitoutuneen kuparin määrän ero (vapaan kuparin normaalitaso seerumissa on yleensä 100–150 mikrogrammaa/litra) voi olla hyödyllinen hoidon tarkkailun indikaattori.

Kuparin virtsaan erittymistä voidaan mitata hoidon aikana. Koska kelaatiohoito aiheuttaa virtsan kuparipitoisuuden lisääntymisen, virtsaan erittynyt kuparin määrä ei anna tai ei välttämättä anna tarkkaa kuvaa kehon ylimääräisestä kuparikuormasta, mutta se voi olla hyödyllinen hoitomyöntyvyyden indikaattori.

Asianmukaisten kupariparametrien tavoitealueiden käyttö kuvataan Wilsonin taudin kliinisen käytännön ohjeissa.

Kuten kaikkia kuparinestäjiä käytettäessä, liian suurella annoksella annettavan hoidon vaarana on kuparinpuutos, joka on erityisen haitallinen lapsille ja raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.6), koska kunnolliseen kasvuun ja henkiseen kehitykseen tarvitaan kuparia. Tästä syystä liian suurella annoksella annettavan hoidon merkkejä on tarkkailtava.

Potilaiden, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta ja jotka saavat trientiiniä, pitää olla säännöllisessä lääkärin tarkkailussa, jotta oireita ja kuparipitoisuutta voidaan tarkkailla asianmukaisesti. Munuaisten ja/tai maksan toiminnan huolellista tarkkailua suositellaan myös näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Neurologiset oireet voivat pahentua kelaatiohoidon alussa, koska hoidon alkuvasteen vuoksi seerumissa on liikaa vapaata kuparia. On mahdollista, että tämä vaikutus ilmenee selkeämmin potilailla, joilla on ennestään neurologisia oireita. On suositeltavaa tarkkailla potilaita tarkasti tällaisten merkkien tai oireiden suhteen. Lisäksi on syytä harkita annoksen varovaista säätämistä suositellun hoitoannoksen saavuttamiseksi sekä annoksen vähentämistä tarvittaessa.

Trientiiniannoksen säätämistä tulee harkita havaittaessa merkkejä tehon heikentymisestä, kuten (pysyvää) maksan entsyymien pitoisuuksien kasvua, sekä vapinan pahentumisesta. Trientiiniannoksen säätäminen pitää tehdä pienissä askelissa. Trientiiniannosta voidaan pienentää myös, jos havaitaan trientiinin haittavaikutuksia, kuten ruoansulatuselimistön vaivoja ja hematologisia muutoksia. Trientiiniannos pitää pienentää paremmin siedettävälle tasolle, ja sitä voidaan kasvattaa uudelleen haittavaikutusten hävittyä.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

##### Sinkki

Sinkin ja trientiinin samanaikaisen käytön tueksi ei ole riittävästi tietoa. Trientiinin ja sinkin yhdistelmää ei suositella, sillä sinkin yhteisvaikutus trientiinin kanssa on todennäköistä, ja se heikentää kummankin vaikuttavan aineen tehoa.

##### Muut kuparinestäjät

Mitään yhteisvaikutustutkimuksia ei ole suoritettu trientiinin ja D-penisillamiinin samanaikaisesta antamisesta.

##### Ruoka

Trientiini imeytyy heikosti suun kautta nauttimisen jälkeen ja ruoka estää entisestään sen imeytymistä. Trientiinin ja ruoan yhteisvaikutuksesta on tehty terveillä koehenkilöillä erillisiä tutkimuksia, joista saatujen tulosten mukaan trientiinin imeytymisen määrä vähentyy jopa 45 % (ks. kohta 5.1). Systeeminen altistus on erittäin tärkeää sen pääasialliselle vaikutusmekanismille, kuparikelaatiolle. Siksi on suositeltavaa ottaa trientiiniä vähintään yksi tunti ennen aterioita tai aikaisintaan kaksi tuntia aterioiden jälkeen, ja on suositeltavaa pitää vähintään yhden tunnin tauko kaikkien muiden lääkevalmisteiden, ruoan tai maidon nauttimiseen nähden. Näin varmistetaan trientiinin mahdollisimman hyvä imeytyminen ja pienennetään ruoansulatuskanavassa metallien sitoutumisesta syntyvien kompleksien muodostumisen todennäköisyyttä (ks. kohta 4.2).

##### Muut valmisteet

Trientiinin on havaittu vähentävän seerumin rautapitoisuutta. Tästä syystä rautalisä voi olla tarpeen joissain tapauksissa. Trientiinihoidon aikana suun kautta nautittavat rauta- tai muut raskasmetallivalmisteet on otettava eri aikaan kuin trientiini, jotta estetään kompleksien muodostuminen (ks. kohta 4.4).

Vaikka mikään näyttö ei viittaa siihen, että kalsium- ja magnesiumantasidit muuttaisivat trientiinin tehoa, on silti suositeltavaa ottaa ne eri aikaan (ks. kohta 4.4).

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Trientiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain rajallisesti tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mikä johtui todennäköisesti trientiinin aiheuttamasta kuparinpuutoksesta (ks. kohta 5.3).

Trientiiniä on käytettävä raskauden aikana vasta sitten, kun sen aikaansaamia hyötyjä on verrattu huolellisesti hoidon lopettamisesta aiheutuviin riskeihin kunkin potilaan osalta. Huomioon otettavia tekijöitä ovat tunnetut hoitamattomaan tai liian heikosti hoidettuun Wilsonin tautiin liittyvät riskit, sairauden vaiheeseen liittyvät riskit, käytettävissä olevien vaihtoehtoisten hoitojen riski sekä trientiinin mahdolliset vaikutukset (ks. kohta 5.3).

Jos trientiinihoitoa on tarkoitus jatkaa riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen, on syytä harkita trientiinin annoksen pienentämistä pienimpään tehokkaaseen annokseen ja hoito-ohjelman noudattamisen valvontaa.

Raskautta on seurattava tarkasti koko raskauden ajan, jotta havaitaan mahdolliset sikiön poikkeamat ja voidaan arvioida äidin seerumin kuparipitoisuus. Käytettyä trientiiniannosta on säädettävä niin, että seerumin kuparipitoisuudet pysyvät normaalialueella. Koska kunnolliseen kasvuun ja henkiseen kehitykseen tarvitaan kuparia, annosta voidaan joutua säätämään, jottei sikiölle kehity kuparinpuutosta. Lisäksi potilasta on valvottava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Trientiinihoitoa saaville äideille syntyneiden lapsien seerumin kupari- ja keruloplasmiinipitoisuuksia on tarkkailtava tarpeen mukaan.

##### Imetys

Kliinistä tietoa, joka osoittaa, ettei trientiini erity äidinmaitoon, on rajallisesti. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko trientiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Ei tiedetä, onko trientiinillä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Trientiinillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pahoinvointia voi esiintyä yleisesti hoidon alussa, ja joskus voi esiintyä ihottumaa.

Pohjukaissuolitulehdusta ja vaikeaa koliittia on ilmoitettu esiintyneen. Hoidon alussa voi ilmetä neurologisen toiminnan heikentymistä.

### Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Alla oleva taulukko perustuu MedDRA-elinjärjestelmäluokitukseen (elinluokan ja suositellun termin tasolla). Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu 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 ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen tietokanta</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos:	Melko harvinainen: anemia
	Melko harvinainen: aplastinen anemia
	Melko harvinainen: sideroplastinen anemia
Hermosto:	Melko harvinainen: dystonia
	Melko harvinainen: vapina
	Tuntematon: dysartria
	Tuntematon: lihasten jäykkyys
	Tuntematon: neurologisen toiminnan heikentyminen
Immuunijärjestelmä:	Tuntematon: lupuksen kaltainen oireyhtymä
	Tuntematon: SLE-nefriitti
Ruoansulatuselimistö:	Yleinen: pahoinvointi
	Tuntematon: koliitti
	Tuntematon: Pohjukaissuolitulehdus
Iho ja ihonalainen kudos:	Melko harvinainen: ihottuma

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Wilsonin tautia sairastaville potilaille kuparia kelatoivilla aineilla, mukaan lukien trientiini, annetun hoidon alussa on ilmoitettu esiintyneen neurologisen toiminnan heikentymistä, jonka oireita ovat esimerkiksi dystonia, jäykkyys, vapina ja dysartria (ks. kohta 4.2).

#### Pediatriset potilaat

Trientiinillä tehdyt kliiniset tutkimukset, joihin osallistui rajallinen määrä hoidon alussa 5–17-vuotiaita lapsia, osoittavat, että haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vaikeusasteen odotetaan olevan samoja lapsilla ja aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9. Yliannostus

Trientiinin yliannostustapauksista on saatu yksittäisiä ilmoituksia. Tapauksissa, joissa trientiinin määrä emäksenä oli enintään 20 g, ei raportoitu ilmeisiä haittavaikutuksia. Suuri yliannostus, jossa trientiinin määrä emäksenä oli 40 g, johti itsestään rajoittuvaan huimaukseen ja oksenteluun ilman muita ilmoitettuja kliinisiä seurauksia tai merkittäviä biokemiallisia poikkeavuuksia.

Yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava ja potilaalle on suoritettava asianmukainen biokemiallinen analyysi ja annettava oireenmukaista hoitoa. Vasta-ainetta ei ole.

Krooninen liian suurella annoksella hoito voi aiheuttaa kuparipuutoksen ja korjautuvan sideroplastisen anemian. Liian suurella annoksella hoitoa ja ylimääräisen kuparin poistumista voidaan tarkkailla käyttämällä apuna virtsaan erittyvän kuparin pitoisuutta ja keruloplasmiinin sitoutumattoman kuparin pitoisuutta. Tarvittaessa annoksen optimointi tai hoidon säätäminen edellyttävät tarkkaa valvontaa (ks. kohta 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX12

#### Vaikutusmekanismi

Trientiini on kupariselektiivinen kelaatinmuodostaja, joka parantaa kahdenarvoisen kuparin systeemistä eliminaatiota muodostamalla vakaan kompleksin, jonka munuaiset erittävät helposti. Trientiini on kelaatinmuodostaja, jolla on polyamiinin kaltainen rakenne, ja se kelatoi kuparia muodostamalla vakaata kompleksia, jonka neljä perustyyppiä ovat tasomaisessa renkaassa. Siten trientiinin farmakodynaaminen vaikutus määräytyy sen kuparia kelatoivan kemiallisen ominaisuuden mukaan eikä sen mukaan, mikä on sen yhteisvaikutus reseptorien, entsyymijärjestelmien tai muiden lajikohtaisesti vaihtelevien biologisten järjestelmien kanssa. Trientiini voi myös kelatoida kuparia ruuansulatuskanavassa ja estää siten kuparin imeytymistä.

### 5.2. Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Trientiini hyötyosuutta ihmisillä ei ole osoitettu. Prekliinisten tietojen, imeytymismekanismiin sekä suuren ensikierron vaikutuksen perusteella on odotettavissa, että trientiinin biologinen hyötyosuus on vähäinen ja vaihtelee huomattavasti suun kautta antamisen jälkeen. Kliiniset tutkimukset osoittivat, että trientiini imeytyy terveissä vapaaehtoisissa ja potilaissa siten, että t<sub>max</sub>-arvo on 0,5–6 tuntia antamisen jälkeen. Altistus trientiinille vaihtelee huomattavasti hoidettavien välillä; vaihtelua on jopa 60%.

Ruoan nauttiminen 30 minuutin kuluessa ennen trientiinin antamista viivästyttää huippupitoisuuksiin pääsemisen aikaa 2 tunnilla ja vähentää trientiinin imeytymisen määrää noin 45%.

#### Jakautuminen

Trientiini sitoutuu vähäisessä määrin ihmisen plasmaproteiiniin, ja se jakautuu laajalti kudoksiin: rottien maksasta, sydäimestä ja munuaisista on mitattu suhteellisen korkeita pitoisuuksia.

### Biotransformaatio

Trientiini asetyloituu kahdeksi pääaineenvaihduntatuotteeksi: N(1)-asetyylitrietyleenitetramiiniksi (MAT) ja N(1),N(10)-diasetyylitrietyleenitetramiiniksi (DAT). Terveistä tutkittavista saadut kliiniset tiedot osoittavat, että plasman altistus MAT-aineenvaihduntatuotteelle on noin 3 kertaa suurempi muuttumattomaan trientiiniin verrattuna, kun taas altistus DAT-aineenvaihduntatuotteelle on hieman pienempi trientiiniin verrattuna. Trientiinin aineenvaihduntatuotteilla on kuparikelaatio-ominaisuuksia, mutta näiden kuparikompleksien vakaus on vähäinen asetyyliryhmien esiintymisen takia. Terveistä vapaaehtoisista saadut kliiniset tiedot viittaavat MAT- ja DAT-aineenvaihduntatuotteiden vähäiseen kelaatiovaikutukseen. Se, miten paljon MAT ja DAT vaikuttavat osaltaan Trientine Waymade -kapseleiden kokonaisvaikutuksena kuparipitoisuuksiin Wilsonin tauti -potilailla, on määrittämättä.

Trientiini metaboloituu asetylaatiolla spermidini/spermiini-N-asetyylitransferaasin kautta eikä N-asetyylitransferaasi 2:n kanssa.

### Eliminaatio

Imeytymisen jälkeen trientiini ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät nopeasti virtsaan, joko sitoutuneena tai ei-sitoutuneena kupariin. Imeytymätön osuus suun kautta annettavasta trientiinistä sitoutuu suoliston kupariin, ja se poistuu ulosteiden kautta.

Trientiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 4 tuntia (keskiarvo  $t_{1/2}$   $3,8 \pm 1,3$  tuntia mitattuna vakaassa tilassa Wilsonin tautia sairastavilla potilailla ja  $4,4 \pm 4,7$  tuntia mitattuna yhden annoksen jälkeen terveillä vapaaehtoisilla). Kahden aineenvaihduntatuotteen eliminaation puoliintumisajat olivat  $14,1 \pm 3,7$  tuntia (MAT) ja  $8,5 \pm 3,0$  tuntia (DAT) terveille tutkittaville annetun yhden annoksen jälkeen.

### Erityisryhmät

Ikä/sukupuoli/ruumiinpaino

Terveillä aikuisilla tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että iällä, sukupuolella ja ruumiinpainolla ei ole selvää vaikutusta trientiinin farmakokinetiikkaan.

Etnisyys

Etnisten ryhmien välisistä eroista ei ole tehty farmakokineettistä analyysia.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kardiovaskulaarista turvallisuutta, farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja sikiön kehitykselle toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet vaikutukset olivat pitkälti yhdenmukaisia aiemmin kuparin suhteen normaaleissa eläimissä aikaansaadun plasman ja maksan kuparipuutoksen kanssa, ja ne voivat johtua sellaisenaan trientiinin farmakologisesta vaikutuksesta. Trientiiniin liittyviä keskeisiä toksikologisia löydöksiä, joita esiintyi yleisesti kaikilla tutkituilla lajeilla, olivat kehonpainon lasku tai alakehon painonnousu, virtsan elektrolyyttien muuttuminen, plasman alhainen kuparipitoisuus ja erilaiset histopatologiset muutokset keuhkoissa (pääasiassa interstitiaalinen pneumoniitti). Kaikki vaikutukset olivat korjautuvia, pois lukien keuhkolöydökset. Annostasot, joilla nämä vaikutukset havaittiin, olivat kuitenkin paljon kliinisesti käytettyjä suurempia. Lisäksi oli syytä epäillä vaikutusten liittymistä trientiiniin, sillä keuhkolöydöksiä havaittiin myös suurimmalla osalla kontrollikoirista 26 viikkoa kestäneessä

tutkimuksessa. Koirilla havaittiin ataksiaa, vapinaa, poikkeavaa askellusta ja liian vähäistä aktiivisuutta erittäin suurien trientiinipitoisuuksien antamisen jälkeen. Lisäksi tunnistettiin joitain toiminnallisia neurologisia poikkeavuuksia, erityisesti eläimillä, joilla vaikutukset olivat vakavia, mutta niihin liittyviä hermovaurioita ei havaittu. Elektrokardiografiassa ei myöskään nähty muutoksia.

Raskaana olevilla eläimillä suuri trientiiniannos, johon liittyi huomattava seerumin kuparipitoisuuden vähentyminen, paljasti varhaisen vaikutuksen sikiön eloonjääntiin ja marginaalisesti pienemmän sikiön painon. Alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta ei ollut näyttöä alemmilla annostasoilla huolimatta seerumin kuparipitoisuuden annoksesta riippuvaisesta pienentymisestä. Näitä vaikutuksia havaittiin vain altistustasoilla, jotka ylittivät suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Hedelmällisyystietoja ei ole saatavissa, mutta estruskiertoon ja sukupuolielimiin kohde-eliminä kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu yleisissä toistuvan altistuksen toksisuutta tutkivissa tutkimuksissa.

OECD:n SIDS-seulontatietosarjan vuonna 2002 julkaistu trietyleenitetramiinia koskeva luokitus luokittelee trientiinin genotoksisen profiilin alhaisen prioriteetin/huolen yhdisteeksi. Joitain positiivisia *in vitro* -mutageenisyyteen viittaavia tietoja on saatu, mutta *in vivo* -testijärjestelmillä ei ole ilmennyt mutageenistä aktiivisuutta. Tähän saakka ei ole tehty mitään pitkäaikaisia eläinten karsinogeenisuuden tutkimuksia antamalla trientiiniä suun kautta, mutta ihon kautta annettaessa syövän ei havaittu muuttuvan lähtötasoa yleisemmäksi. Lisäksi on näyttöä siitä, että trientiini vähentää todellisuudessa endogeenisiä DNA-vaurioita tiettyssä rottakannassa (Long-Evans Cinnamon), jonka katsotaan edustavan asianmukaista Wilsonin taudin mallia. Tämä viittaa Wilsonin tautia sairastavien vähäisempään karsinogeeniseen riskiin trientiinihoidon seurauksena.

Trientiinidihydrokloridin tiedetään ärsyttävän erityisesti limakalvoja, ylähengitysteitä ja ihoa, ja se aiheuttaa ihoherkistystä marsuilla, hiirillä ja miehillä (OECD:n SIDS-seulontatietosarjan vuonna 2002 julkaistu trietyleenitetramiinia koskeva luokitus).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

Kapselin sisältö:

steariinihappo

Kapselin kuori:

gelatiini

titaanidioksidi (E171)

Painomuste:

sellakka

musta rautaoksidi (E172)

kaliumhydroksidi

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3. Kestoaika**

36 kuukautta

Pullon avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

### **6.4. Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen, säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Pidä pullo tiiviisti suljettuna ja pidä silikageelikuivausaine pullossa kosteudelta suojaamiseksi.

ÄLÄ syö kuivausainetta.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Valkoiset, tiheästä polyeteenistä (HDPE) valmistetut pyöreät pullot, joiden sisällä silikageelikuivausainetta. Pullot on suljettu valkoisella polypropeenikierrekorkilla.

Pakkauskoko: yksi pullo, jossa on 100 kovaa kapselia

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Waymade B.V.  
Herikerbergweg 88,  
1101CM Amsterdam,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

38731

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.01.2023

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.02.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trientine Waymade 200 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 300 mg trientindihydroklorid motsvarande 200 mg trientin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

Cylindrisk, storlek "1" hård gelatinkapsel (längd -  $19,30 \pm 0,40$  mm) med ett ogenomskinligt, vitfärgat kapsellock tryckt med "NAV" i svart bläck och en ogenomskinlig, vitfärgad kapselkropp, tryckt med "121" i svart bläck. Kapseln är fylld med vitt till benvitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1. Terapeutiska indikationer

Trientine Waymade kapslar är avsett för behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn 5 år eller äldre som är intoleranta mot behandling med D-penicillamin.

#### 4.2. Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast initieras av specialistläkare med erfarenhet av behandling av Wilsons sjukdom.

Dosering

Startdosen motsvarar vanligtvis den lägsta rekommenderade dosen och dosen bör därefter anpassas efter patientens kliniska svar (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Rekommenderad dos är 800–1 600 mg (4–8 kapslar) dagligen i två till fyra uppdelade doser.

Rekommenderade doser av Trientine Waymade kapslar uttrycks som mg av trientinbas (dvs. inte i mg av trientindihydrokloridsaltet) (se avsnitt 4.4).

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre

Det finns otillräcklig klinisk information tillgänglig för Trientine Waymade kapslar för att bestämma om det föreligger skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter. I allmänhet bör

valet av dos göras med försiktighet, vanligtvis med en startdos i den låga delen av dosintervallet som rekommenderas för vuxna, och man bör beakta den större förekomsten av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion samt samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns begränsad information för patienter med nedsatt njurfunktion. Därför är den rekommenderade dosen för patienter med nedsatt njurfunktion densamma som den för vuxna. För specifika försiktighetsåtgärder, se avsnitt 4.4.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns begränsad information för patienter med nedsatt leverfunktion. Därför är den rekommenderade dosen för patienter med nedsatt leverfunktion densamma som den för vuxna. För specifika försiktighetsåtgärder, se avsnitt 4.4.

#### *Patienter som primärt uppvisar leversymtom*

Den rekommenderade dosen för patienter som primärt uppvisar leversymtom är densamma som den rekommenderade dosen till vuxna. Det rekommenderas emellertid att övervaka patienter som uppvisar leversymtom varannan till var tredje vecka efter initiering av behandling med Trientine Waymade kapslar.

#### *Patienter som primärt uppvisar neurologiska symtom*

Dosrekommendationer är desamma som för vuxna. Dosökning bör dock ske med måttlighet och försiktighet och anpassas efter patientens kliniska svar såsom förvärrande av tremor eftersom patienter kan löpa risk för neurologisk försämring vid initiering av behandling (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas vidare att patienter som uppvisar neurologiska symtom övervakas varje till varannan vecka efter initiering av behandling med Trientine Waymade kapslar tills måldosen nås.

#### *Pediatrik population*

Dosen är lägre än för vuxna och beror på ålder och kroppsvikt. Dosen ska justeras efter kliniskt svar, 400–1 000 mg (2-5 kapslar) har använts vid start av behandling (se avsnitt 4.4).

#### *Barn < 5 år*

Säkerhet och effekt för Trientine Waymade kapslar för barn i åldern 0 till 5 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Administreringssätt*

För oral användning.

Kapslar ska sväljas hela med vatten.

Det är viktigt att Trientine Waymade kapslar tas på fastande mage, 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 (se avsnitt 4.5).

### **4.3. Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4. Varningar och försiktighet**

Försiktighet måste iakttas när en patient övergår från behandling med någon annan trientinformulering eftersom olika trientinsalter är tillgängliga vilka kan ha ett annat trientinnehåll (bas) och en annan 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).

Kombination av trientin och zink rekommenderas inte. Det finns endast begränsade data tillgängliga om samtidig användning och inga specifika dosrekommendationer kan ges.

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 har behandlats med D-penicillamin har lupusliknande reaktioner rapporterats under efterföljande behandling med trientin. Det är emellertid inte möjligt att fastställa om det föreligger ett orsakssamband med trientin.

### *Övervakning*

Patienter som får Trientine Waymade kapslar 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 faser 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.

Mätningen av kopparutsöndring i urin kan utföras under behandling. Eftersom keleringsbehandling leder till en ökning av kopparnivåer i urin kommer detta kanske inte att ge en noggrann återspeglning av överskott av koppar i kroppen men kan vara ett användbart mått på behandlingsföljksamhet.

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 keleringsbehandlingen 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.

#### 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 begränsad mängd data från användningen av trientin i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vilka troligen var ett resultat av trientininducerad 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).

Spädbarn som föds av mödrar som behandlas med trientin ska övervakas avseende koppar- och ceruloplasmnivaer i serum om tillämpligt.

#### Amning

Det finns begränsad mängd kliniska data som antyder att trientin inte utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med trientin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det är okänt om trientin har en effekt på fertilitet hos människa.

### 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.

Lista i tabellform över biverkningar

Tabellen nedan följer MedDRA-databasen om klassificering av organsystem (SOC och föredragen termnivå). Frekvenser definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem enligt MedDRA</b>	<b>Biverkning</b>
Blodet och lymfsystemet:	Mindre vanliga: Anemi
	Mindre vanliga: Aplastisk anemi
	Mindre vanliga: Sideroblastisk anemi
Centrala och perifera nervsystemet:	Mindre vanliga: Dystoni
	Mindre vanliga: Tremor
	Ingen känd frekvens: Dysartri
	Ingen känd frekvens: Muskelstelhet
	Ingen känd frekvens: Neurologisk försämring
Immunsystemet:	Ingen känd frekvens: Lupusliknande syndrom
	Ingen känd frekvens: Lupusnephrit
Magtarmkanalen:	Vanliga: Illamående
	Ingen känd frekvens: Kolit

	Ingen känd frekvens: Duodenit
Hud och subkutan vävnad:	Mindre vanliga: 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

Studien på trientin inklusive 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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 som rapporterats.

Vid överdosering ska patienten observeras, lämplig biokemisk analys utföras och symptomatisk behandling ges. Det finns ingen motgift.

Kronisk överbehandling kan leda till kopparbrist och reversibel sideroblastisk anemi.

Överbehandling och överskott av kopparavlägsnande kan övervakas med hjälp av värden på urin kopparutsöndring och icke-ceruloplasmbundet 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, 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 keleras koppar och inte på dess interaktion med receptorer, enzymssystem eller annat biologiskt system som kan skilja sig mellan arter. Trientin kan även keleras koppar i magtarmkanalen och därmed hämma absorption av koppar.

## 5.2. Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Biotillgängligheten för trientin hos människa har inte fastställts. Baserat på prekliniska data, absorptionsmekanismen och den höga effekten av första passagen förväntas biotillgängligheten för trientin vara låg och högst varierande efter oral administrering. Kliniska studier visade att trientin absorberas med  $t_{max}$  mellan 0,5 och 6 timmar efter dos hos friska frivilliga personer och patienter. Exponering för trientin varierar i hög grad mellan olika personer, med en variation på upp till 60 %.

Intag av föda inom 30 minuter före administrering av trientin fördröjer tiden till maximal koncentration med 2 timmar och minskar trientinabsorptionens omfattning med cirka 45 %.

### Distribution

Trientin har en låg proteinbindning i plasma hos människa och distribueras till flera vävnader med relativt höga koncentrationer mätta i levern, hjärtat och njurarna i råtta.

### Metabolism

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 Trientine Waymade kapslar 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.

### Särskilda populationer

#### Ålder/kön/kroppsvikt

Data från kliniska studier på friska vuxna försökspersoner tyder på att ålder, kön och kroppsvikt inte verkar ha någon inverkan på farmakokinetiken för trientin.

#### Etniskt ursprung

Ingen farmakokinetisk analys har gjorts av skillnader mellan personer av olika etniska ursprung.

## 5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Flera gånge 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 viktminskning 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

#### Kapselinnehåll:

Stearinsyra

#### Kapselhölje:

Gelatin

Titandioxid (E171)

#### Tryckbläck:

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

### 6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3. Hållbarhet**

36 månader

Efter första öppnande: 3 månader.

### **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Efter första öppnande, förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Håll flaskan tätt stängd och behåll torkmedlet kiselgel i flaskan för att skydda mot fukt.

Ät INTE torkmedlet.

### **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

Vita runda flaskor av högdensitetspolyeten (HDPE), innehållande ett torkmedel av kiselgel i flaskan och stängda med ett vitt skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlek: En burk med 100 hårda kapslar.

### **6.6. Särskilda anvisningar för destruction**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Waymade B.V.  
Herikerbergweg 88,  
1101CM Amsterdam,  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

38731

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.02.2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

07.02.2023