

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trientine Tillomed 167 mg harde kapsler

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 167 mg trientin tilsvarende 250 mg trientindihydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Brun, uklar, hard gelatin med størrelse 1 kapsel preget med "HP551" i svart blekk på kapsellegeme og lokk, fylt med hvitt til lysegult pulver. Kapsellengden er mellom 18,9 mm og 19,7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

For behandling av Wilsons sykdom hos pasienter som ikke tåler D-penicillamin-behandling, hos voksne, ungdom og barn fra 5 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun startes av legespesialist med erfaring innen behandling av Wilsons sykdom.

Dosering:

Startdosen vil vanligvis tilsvare laveste dose innenfor området, og dosen skal deretter tilpasses etter pasientens kliniske respons (se pkt. 4.4).

Voksne (herunder eldre): 1,0–2,0 gram (4–8 kapsler) daglig fordelt på 2 til 4 doser.

De anbefalte dosene er uttrykt som g eller mg av trientindihydrokloridsaltet.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrenset informasjon for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen data om bruk av trientin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Overvåking kan imidlertid være nødvendig for å unngå enten toksisitet eller manglende effekt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Startdosen hos pediatriske pasienter er lavere enn hos voksne og avhenger av alder og kroppsvekt.

Barn $\geq$ 5 år:

Den vektbaserte dosen er ikke fastslått, men startdosen som generelt brukes, er 20 mg/kg/dag avrundet til nærmest 250 mg kapsel med trientindihydroklorid fordelt på to–tre doser. Den anbefalte startdosen av trientindihydrokloridkapsel er vanligvis mellom 500 og 1250 mg (2–5 kapsler). Vedlikeholdsdosen titreres i henhold til klinisk respons og serumnivå av kobber.

Barn < 5 år:

Sikkerhet og effekt av trientin hos barn < 5 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kapslene skal svelges med vann. Det er viktig å ta trientin på tom mage, minst én time før måltider eller to timer etter måltider og minst én time atskilt fra andre legemidler, mat eller melk (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når pasienten bytter fra en annen trientinformulering, anbefales det å utvise forsiktighet, siden det finnes ulike trientinsalter og ulik biotilgjengelighet. Dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trientin er et chelaterende legemiddel som har vist seg å redusere jernnivåene i serum. I enkelte tilfeller kan jerntilskudd være nødvendig. Samtidig peroralt jern skal administreres på et annet tidspunkt enn trientin (se pkt. 4.5).

Kombinasjon av trientin og sink er ikke anbefalt. Det foreligger begrensede data på samtidig bruk, og ingen spesifikke doseanbefalinger kan gis.

Det finnes ingen holdepunkter for at antacida som inneholder kalsium og magnesium, endrer effekten av trientin, men det er anbefalt å administrere disse separat (se pkt. 4.5).

Hos pasienter tidligere behandlet med D-penicillamin er det rapportert lupuslignende reaksjoner ved påfølgende behandling med trientin. Det er imidlertid ikke mulig å fastslå om det er en årsakssammenheng med trientin.

Overvåking

Pasienter som får trientin, skal få jevnlig medisinsk tilsyn og overvåkes ved hjelp av alle tilgjengelige kliniske data, slik at de kliniske symptomene og kobbernivåene holdes under kontroll, og at behandlingen blir optimal. Det anbefales at overvåkingen utføres minst to ganger i året. Hyppigere overvåking er anbefalt i den første behandlingsfasen og i faser med sykdomsprogresjon, eller når det utføres dosejusteringer etter anvisning fra den behandlende legen (se pkt. 4.2).

Formålet med vedlikeholdsbehandlingen er at nivåene av fritt kobber i plasma (også kalt ikke-ceruloplasminkobber i plasma) og urinekskresjon av kobber holdes innenfor de akseptable grenseverdiene.

Bestemmelsen av serumfritt kobber, beregnet ved hjelp av differansen mellom totalt kobber og ceruloplasminbundet kobber (normalt nivå av fritt kobber i serum er som regel 100 til 150 mikrogram/l), kan være en nyttig indeks for å overvåke behandlingen.

Måling av kobberutskillelse i urin kan foretas under behandling. Da kelatbehandling gir en økning i urinnivået av kobber, vil ikke dette nødvendigvis nøyaktig gjenspeile overskuddet av kobber i kroppen, men det kan være et nyttig mål på etterlevelse av behandling.

Bruk av hensiktsmessige mål for kobberparameteret er beskrevet i retningslinjer for klinisk praksis knyttet til Wilsons sykdom.

I likhet med alle anti-kobber-legemidler medfører overbehandling en risiko for kobbermangel. Det er spesielt skadelig for barn og gravide kvinner (se pkt. 4.6), siden kobber er nødvendig for riktig vekst og mental utvikling. Manifestasjoner av overbehandling må derfor overvåkes.

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon som får trientin, skal overvåkes jevnlig for egnet kontroll av symptomer og kobbernivåer. Det anbefales også nøye overvåking av nyre- og/eller leverfunksjonen hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Forverring av nevrologiske symptomer kan forekomme ved starten av den chelaterende behandlingen grunnet overflødig fritt kobber i serum ved den første responsen på behandlingen. Denne effekten kan være mer åpenbar hos pasienter med eksisterende nevrologiske symptomer. Det anbefales at pasientene overvåkes nøye etter tegn på dette, og at forsiktig titrering vurderes for å oppnå den anbefalte terapeutiske dosen, og at dosen reduseres ved behov.

Justeringer av trientindosen skal vurderes ved tegn på redusert effekt, for eksempel (vedvarende) økning i leverenzymen og forverring av tremor. Justering av trientindosene skal utføres i små trinn. Trientindosen kan også reduseres hvis trientin forårsaker bivirkninger, for eksempel gastrointestinale problemer og hematologiske endringer. Trientindosene bør reduseres til mer tolererbare doser, og de kan økes igjen når bivirkningene er borte.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Sink

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å støtte samtidig bruk av sink og trientin. Kombinasjonen av trientin med sink er ikke anbefalt, siden det er sannsynlighet for interaksjon mellom sink og trientin, noe som reduserer effekten av begge virkestoffene.

Andre anti-kobber-legemidler

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført vedrørende samtidig administrasjon av trientin og D-penicillamin.

Mat

Trientin absorberes dårlig etter oralt inntak, og mat hemmer absorpsjonen av trientin ytterligere. Spesifikke interaksjonsstudier med mat har vært utført med trientin hos friske forsøkspersoner, og disse viser en reduksjon i omfanget av absorpsjon av trientin på opptil 45 %. Siden systemisk eksponering er avgjørende for den primære virkningsmekanismen, kopperchelatering (se pkt. 5.1), er det anbefalt å ta trientin minst 1 time før måltider eller 2 timer etter måltider, og med minst 1 times mellomrom fra inntak av andre legemidler, mat eller melk for å muliggjøre maksimal absorpsjon og redusere sannsynligheten for at det dannes komplekser via metallbinding i gastrointestinaltraktus (se pkt. 4.2).

Andre produkter

Trientin er påvist å redusere jernnivåer i serum. Jerntilskudd kan derfor i enkelte tilfeller være nødvendig. Samtidig peroralt jern eller andre tungmetaller skal administreres på et annet tidspunkt enn trientin for å forhindre at det dannes komplekser (se pkt. 4.4).

Selv om det ikke finnes holdepunkter for at antacida som inneholder kalsium og magnesium endrer effekten av trientin, er det god praksis å administrere disse separat (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av trientin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, som sannsynligvis skyldes trientinindusert kobbermangel (se pkt. 5.3).

Ved graviditet skal trientin kun brukes etter nøye overveielse av fordelene opp mot risikoene som er forbundet med å seponere behandlingen hos den enkelte pasienten. Faktorer som skal overveies, inkluderer de kjente risikoene forbundet med ubehandlet eller underbehandlet Wilsons sykdom, risikoer forbundet med sykdomsstadiet, risikoen med de tilgjengelige alternative behandlingene og de mulige effektene av trientin (se pkt. 5.3). Hvis behandlingen med trientin forsetter etter risiko-/fordelsanalysen, bør man overveie å redusere dosen av trientin til den laveste effektive dosen og overvåke samsvar med behandlingsregimet.

Svangerskapet skal overvåkes nøye for å påvise mulig føtal abnormitet og for å evaluere maternale kobbernivåer i serum i løpet av svangerskapet. Dosen av trientin skal justeres slik at kobbernivåene i serum forblir i normalområdet. Siden kobber er nødvendig for riktig vekst og mental utvikling, kan det være nødvendig å utføre dosejusteringer for å unngå kobbermangel hos fosteret. Det er avgjørende med nøye overvåkning av pasienten (se pkt. 4.4).

Ved behov skal serumnivået av kobber og ceruloplasmin overvåkes hos spedbarn født av mødre som behandles med trientin.

Amming

Det er ukjent om trientin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for moren må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med trientin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ukjent om trientin påvirker fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Trientin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det er vanlig at det forekommer kvalme ved den første behandlingen. Det kan noen ganger forekomme hudutslett. Duodenitt og alvorlig kolitt er rapportert. Det kan forekomme nevrologisk forverring ved oppstarten av behandlingen.

Bivirkninger i tabellform

F Tabellen nedenfor samsvarer med MedDRA-klassifikasjonen for organklasser (SOC og foretrukket terminologi)..

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Bivirkninger
--------------	--------------

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Mindre vanlige:</i> anemi, aplastisk anemi, sideroblastisk anemi.
Nevrologiske sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> dystoni, tremor <i>Ikke kjent:</i> dysartri, muskelstivhet, nevrologisk forverring.
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Ikke kjent:</i> lupuslignende syndrom, lupusnefritt.
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> kvalme. <i>Ikke kjent:</i> duodenitt, kolitt.
Hud- og underhudssykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> utslett.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nevrologisk forverring er rapportert ved starten av behandlingen av Wilsons sykdom hos pasienter som behandles med kobberchelaterende legemidler, inkludert trientin, med symptomer som for eksempel dystoni, stivhet, tremor og dysartri (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Kliniske studier med trientin som inkluderte et begrenset antall barn i alderen 5 til 17 år ved starten av behandlingen, indikerte at frekvensen, typen og alvorlighetsgraden av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Noen ganger har det blitt rapportert om overdose av trientin. I tilfeller opptil 20 g trientinbase var det ingen tilsynelatende bivirkninger rapportert. En stor overdose på 40 g trientinbase resulterte i selvbegrensende svimmelhet og oppkast uten andre kliniske sekvenser eller signifikante biokjemiske avvik.

Ved overdosering bør pasienten observeres, relevant biokjemisk analyse utføres og symptomatisk behandling gis. Det finnes intet antidot for trientin.

Kronisk overbehandling kan medføre kobbermangel og reversibel sideroblastanemi. Overbehandling og fjerning av for mye kobber kan overvåkes ved bruk av verdier for urinutskillelse av kobber og av ikke-ceruloplasminbundet kobber. Nøye overvåking er nødvendig for å optimalisere dosen eller ved behov tilpasse behandlingen (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX12

Virkningsmekanisme

Trientin er et kobberselektivt chelaterende legemiddel som forsterker systemisk eliminasjon av divalent kobber ved å danne et stabilt kompleks som utskilles lett av nyrene. Trientin er et chelaterende legemiddel med en polyaminlignende struktur, og kobberet chelateres ved å danne et stabilt kompleks med de fire nitrogenkomponentene i en planar ring. Den farmakodynamiske virkningen av trientin avhenger av stoffets kjemiske egenskaper mht. chelatering av kobber, og ikke av stoffets interaksjon med reseptorer, enzymesystemer eller eventuelle andre biologiske systemer som

kan variere fra art til art. Trientin kan også chelatere kobber i gastrointestinaltraktus og dermed inhibere absorpsjonen av kobber.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon ved en enkelt dose på 167 mg trientinbase (250 mg trientindihydrokloridsalt) med Trientine Tillomed hos friske pasienter ble trientin hurtig absorbert med gjennomsnittlige T_{max} -verdier på 1,25 timer. C_{max} var $933,99 \pm 345,99$ ng/ml og AUC_{0-t} $3771,15 \pm 1962,20$ t.ng/ml.

Matinntak hemmer absorpsjon vist ved redusert C_{max} og redusert område under kurven, AUC. Trientin skal derfor gis på tom mage minst én time før måltider eller 2 timer etter måltider.

Distribusjon

De sentrale og perifere distribusjonsvolumene er henholdsvis 393 l og 252 l, noe som angir at trientin distribueres godt i menneskekroppen, der akkumulering i visse vev sannsynligvis vil forekomme.

Biotransformasjon

Trientin acetyleres i to hovedmetabolitter, N_1 -acetyltrietylentetramin (MAT) og N_1, N_{10} -diacetyltrietylentetramin (DAT). Kliniske data hos friske forsøkspersoner indikerer at plasmaeksponering for MAT-metabolitten er ca. 3 ganger høyere enn for uendret trientin, mens eksponering for DAT-metabolitten er noe lavere sammenlignet med trientin. Metabolittene for trientin har Cu-chelaterende egenskaper, men stabiliteten til disse Cu-kompleksene er lav grunnet introduksjonen av acetylgruppene. Kliniske data fra friske frivillige antyder at MAT- og DAT-metabolittene kun bidrar til chelaterende aktivitet i begrenset grad. Omfanget av i hvilken grad MAT og DAT påvirker den totale effekten av trientin på kobbernivåer hos pasienter med Wilsons sykdom, er ikke fastslått.

Trientin metaboliseres ved hjelp av acetylering via spermidin/spermin N-acetyltransferase, og ikke via N-acetyltransferase 2.

Eliminasjon

Etter absorpsjon utskilles trientin og metabolittene raskt i urin, enten bundet til kopper eller ubundet. Den uabsorberte fraksjonen av oralt administrert trientin bindes til kobber i tarmene og elimineres via fekal ekskresjon.

Eliminasjonshalveringstiden for trientin er ca. 4 timer (gjennomsnittlig $t_{1/2}$ på $3,8 \pm 1,3$ timer målt ved steady state hos pasienter med Wilsons sykdom og $4,4 \pm 4,7$ timer målt etter en enkeltdose hos friske frivillige). Eliminasjonshalveringstidene for de to metabolittene var $14,1 \pm 3,7$ timer for MAT og $8,5 \pm 3,0$ timer for DAT etter en enkelt doseadministrering av trientin hos friske forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på en rekke studier av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og embryoføtal utviklingstoksitet.

Effekten i de prekliniske studiene var i stor grad konsekvent med induert kobbermangel i plasma og lever hos dyr med tidligere normale kobbernivåer, og kan derfor være et resultat av den farmakologiske virkningen av trientin. De primære toksikologiske funnene som assosieres med trientin, og som generelt ble observert på tvers av alle de undersøkte artene, inkluderte redusert eller økt kroppsvekt, endrede elektrolytter i urin, lave kobbernivåer i plasma og diverse histopatologiske endringer i lungene (primært interstitiell pneumonitt). Alle effektene var reversible med unntak av lungefunnene, men dosenivåene der disse effektene ble observert, var langt høyere enn de som ble

brukt i klinisk sammenheng. Det var også noe usikkerhet vedrørende forholdet til trientin, ettersom lungefunnene også ble observert hos de fleste kontrollhundene i den 26-ukers studien. Hos hunder ble ataksi, tremor, unormal gange og underaktivitet observert etter administrasjon av svært høye trientinnivåer. Det ble identifisert enkelte funksjonelle nevrologiske abnormiteter, spesielt hos sterkt rammede dyr, men det ble ikke observert relatert nerveskade. Elektrokardiografien var også uendret.

Hos drektige dyr avslørte høye doser med trientin som er forbundet med signifikante reduksjoner i serumkobber, en tidlig effekt på embryooverlevelse og en marginalt lavere fostervekt. Det var ingen holdepunkter for embryoføtal toksisitet ved lavere dosenivåer på tross av doserelaterte reduksjoner i serumkobber. Disse effektene ble kun observert ved eksponeringer som var tilstrekkelig høyere enn den maksimale humane eksponeringen, til å indikere lav relevans for klinisk bruk.

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig, men brunstsyklusen var uendret, og de reproduktive organene ble ikke identifisert som målorganer i toksisitetsstudier med gjentatt dosering.

OECD SIDS triethylenetetramine 2002 klassifiserer den gentoksiske profilen til trientin som lav prioritet/bekymring. Enkelte positive mutagenitetsdata *in vitro* ble oppnådd, men testsystemene *in vivo* viste ingen mutagen aktivitet. Det er hittil ikke utført langsiktige karsinogenisitetsstudier hos dyr med trientin via oral administrasjonsvei, men via dermal administrasjonsvei var det ingen økning i kreftforekomsten over baseline. Det finnes videre holdepunkter som foreslår at trientin faktisk reduserer endogen DNA-skade i en stamme fra rotte (Long-Evans Cinnamon) som anses å representere en egnet modell av Wilsons sykdom. Dette antyder en redusert karsinogen risiko for pasienter med Wilsons sykdom som følge av trientinbehandling.

Trientindihydroklorid er et kjent irriterende stoff, spesielt for slimhinner, øvre luftveier og hud, og induserer hudsensibilisering hos marsvin, mus og mennesker (OECD SIDS triethylenetetramine 2002).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold:

Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre

Kapselskall:

Gelatin
Natriumlaurylsulfat
Rød jernoksid (E172)
Gul jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)

Blekk inneholder:

Skjellakk
Propylenglykol
Kaliumhydroksid
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturoppbevaringsbetingelser. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit ugjennomsiktig HDPE-flaske med barnesikker PP-lukking
Pakningsstørrelse: 100 kapsler.

Blisterpakning aluminium/aluminiumsfolie:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

Lokal representant

FrostPharma AB
Berga Backe 2
182 53 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12677

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.05.2020

10 OPPDATERINGSDATO

08.03.2023