

 3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Trientine "Tillomed", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

31529

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trientine "Tillomed"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hårde kapsel indeholder 167 mg trientin svarende til 250 mg trientindihydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Brun, uigennemsigtig, hård, gelatine, størrelse 1 kapsel påtrykt "HP551" med sort blæk på kapsellegemet og hætten, fyldt med hvidt til mat, gult pulver. Kapslen har en længde på mellem 18,9 mm og 19,7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af Wilsons sygdom hos voksne, unge og børn på 5 år og ældre, der er intolerante over for behandling med D-penicillamin.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling må kun indledes af speciallæger med erfaring i håndteringen af Wilsons sygdom.

Dosering:

Startdosis svarer sædvanligvis til den laveste dosis i intervallet, og dosis bør efterfølgende tilpasses patientens kliniske respons (se pkt. 4.4).

Voksne (herunder ældre): 1,0-2,0 g (4-8 kapsler) dagligt i 2-4 opdelte doser.

Den anbefalede dosis er udtrykt i g eller mg trientindihydrochloridsalt.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er begrænsede oplysninger om patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt med en specifik dosisjustering hos disse patienter (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data om brugen af trientin hos patienter med nedsat leverfunktion. Monitorering kan imidlertid være nødvendig for at undgå både toksicitet og ineffektivitet (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Startdosis hos pædiatriske patienter er lavere end hos voksne og afhænger af alder og kropsvægt.

*Børn ≥ 5 år:*

Den vægtbaserede dosis er ikke fastlagt, men den startdosis, der sædvanligvis gives, er 20 mg/kg/dag afrundet til nærmeste 250 mg kapsel med trientindihydrochlorid i 2-3 opdelte doser. Den anbefalede startdosis trientindihydrochlorid er sædvanligvis 500-1250 mg (2-5 kapsler). Vedligeholdelsesdosen titreres i overensstemmelse med klinisk respons og kobberniveau i serum.

*Børn < 5 år:*

Sikkerheden ved og virkningen af trientin hos børn < 5 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslerne skal sluges hele med vand. Det er vigtigt, at trientin gives på tom mave mindst en time før et måltid eller to timer efter et måltid og mindst en time før/efter anden medicin, føde eller mælk (se pkt. 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når en patient skiftes fra en anden formulering af trientin, tilrådes forsigtighed, da der kan fås forskellige trientinsalte, som kan have forskellige biotilgængelighed. Dosisjustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trientin er et chelatdannende middel, der er fundet at nedsætte indholdet af jern i serum. I nogle tilfælde kan jerntilskud være nødvendigt. Samtidig oralt jern skal administreres på et andet tidspunkt end trientin (se pkt. 4.5).

Kombinationen af trientin og zink anbefales ikke. Der foreligger kun begrænsede data om samtidig brug, og det er ikke muligt at angive specifikke anbefalinger til dosis.

Der er ingen evidens for, at calcium- og magnesiumantacida ændrer trientins virkning, men de bør gives på forskellige tidspunkter (se pkt. 4.5).

Der er hos patienter, som tidligere har været i behandling med D-penicillamin, rapporteret lupuslignende reaktioner under samtidig behandling med trientin, men det er ikke muligt at afgøre, om der er en årsagssammenhæng med trientin.

Monitorering

Patienter, som får trientin, skal være under regelmæssigt lægeligt opsyn og overvåges ved hjælp af alle tilgængelige kliniske data med henblik på tilstrækkelig kontrol af kliniske symptomer og kobberkoncentrationer for at optimere behandlingen. Overvågningen skal foregå mindst to gange om året. Hyppigere overvågning tilrådes i behandlingens indledende fase, under sygdomsprogression, eller når dosisjusteringerne foretages og besluttes af den behandlende læge (se pkt. 4.2).

Formålet med vedligeholdelsesbehandlingen er at holde niveauet af frit kobber i plasma (også kaldet ikke-ceruloplasmin plasmakobber) og udskillelsen af kobber i urinen inden for acceptable grænser som anført nedenfor.

Bestemmelse af serumfrit kobber, der beregnes ved hjælp af forskellen mellem kobber i alt og det ceruloplasminbundne kopper (det normale niveau af frit kobber i serum er sædvanligvis 100-150 mikrogram/l), kan være et nyttigt indeks til overvågning af behandlingen.

Der kan foretages en måling af udskillelsen af kobber i urin under behandlingen. Eftersom chelaterende behandling fører til en stigning i kobberniveauet i urin, vil dette muligvis ikke give et nøjagtigt billede af den overskydende jernmængde i kroppen, men være et nyttigt mål for behandlingscompliance.

Brugen af passende målintervaller for kobberparametre er beskrevet i de kliniske retningslinjer for Wilsons sygdom.

Som med alle anti-kobberpræparater kan overbehandling medføre en risiko for kobbermangel, der især er skadelig for børn og gravide kvinder (se pkt. 4.6), idet kobber er nødvendigt for en naturlig vækst og psykisk udvikling. Derfor skal manifestationer på overbehandling overvåges.

Patienter, der har nedsat nyre- og/eller leverfunktion og er i behandling med trientin, skal fortsat være under regelmæssigt lægeligt opsyn for at kontrollere symptomer og kobberniveauer tilstrækkeligt. Desuden anbefales tæt overvågning af nyre- og/eller leverfunktionen hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Neurologiske symptomer kan forværres i begyndelsen af chelatbehandlingen på grund af overskuddet af frit kobber i serum i den initiale respons på behandlingen. Denne effekt kan være mere fremtrædende hos patienter med eksisterende neurologiske symptomer. Det anbefales at overvåge patienterne tæt for sådanne tegn og symptomer samt overveje omhyggelig titrering for at nå den anbefalede terapeutiske dosis og reducere dosis, når det er nødvendigt.

Dosisjusteringer af trientindosis skal overvejes ved tegn på nedsat virkning såsom (vedvarende) stigning i levertal og forværring af tremor. Når trientindosis justeres, skal det ske i små trin. Trientindosis kan også reduceres, hvis der opstår bivirkninger ved trientin såsom gastrointestinale problemer og hæmatologiske ændringer. Trientindoserne skal reduceres til en mere tolererbar dosis og kan øges igen, når bivirkningerne er forsvundet.

Hjælpestoffer

Denne medicin indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Zink

Der er utilstrækkelige data til at underbygge samtidig brug af zink og trientin. Det frarådes at kombinere trientin med zink på grund af zinks sandsynlige interaktion med trientin, hvorved effekten af begge aktive stoffer reduceres.

Andre anti-kobberpræparater

Der er ikke udført interaktionsstudier med samtidig administration af trientin og D-penicillamin.

Mad

Trientin absorberes dårligt efter oral indtagelse, og mad hæmmer desuden absorberingen. Der er udført specifikke studier vedrørende fødevareinteraktion i forhold til trientin hos raske patienter, der viser en reduktion af absorberingsgraden af trientin med op til 45 %. Systemisk eksponering er afgørende for den primære virkningsmekanisme, kobberchelatet (se pkt. 5.1). Derfor anbefales det, at trientin tages mindst 1 time før et måltid eller 2 timer efter et måltid, og mindst 1 time før eller efter ethvert andet lægemiddel, mad eller mælk for at tillade maksimal absorption og reducere sandsynligheden for dannelse af komplekser ved metalbinding i mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.2).

Andre produkter

Trientin har vist sig at reducere jernniveauer i serum. Derfor kan jerntilskud i nogle tilfælde være nødvendigt. Samtidig oralt jern eller andre tungmetaller skal administreres på et andet tidspunkt end trientin for at forebygge dannelsen af komplekser (se pkt. 4.4).

Selvom der ikke er evidens for, at calcium- og magnesiumantacida ændrer trientins virkning, anses det som god praksis at give dem på forskellige tidspunkter (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes begrænsede data om brug af trientin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet, der sandsynligvis skyldes trientininduceret kobbermangel (se pkt. 5.3).

Trientin bør kun anvendes ved graviditet efter nøje afvejning af fordelene i forhold til risiciene ved at afbryde behandlingen hos den enkelte patient. Der skal bl.a. tages højde for kendte risici i forbindelse med ubehandlet eller underbehandlet Wilsons sygdom, risici i forbindelse med sygdomsfase, risikoen ved de tilgængelige alternative behandlinger og trientins mulige virkninger (se pkt. 5.3).

Hvis behandling med trientin skal fortsættes efter en risk-benefit-analyse, skal det overvejes at reducere trientindosis til den laveste effektive dosis og overvåge komplians med behandlingsregimet.

Graviditeten bør overvåges tæt for at opdage evt. fostermisdannelse og for at vurdere den maternelle koncentration af kobber gennem hele graviditeten. Trientindosis bør justeres for at holde koncentrationen af kobber i serum inden for normalområdet. Eftersom kobber er nødvendigt for normal vækst og psykisk udvikling, kan dosisjusteringer være nødvendige for at sikre, at fosteret ikke kommer til at mangle kobber, og tæt overvågning af patienten er absolut nødvendig (se pkt. 4.4).

Børn født af mødre i behandling med trientin skal overvåges for indholdet af kobber i serum og ceruloplasmin, hvis det er hensigtsmæssigt.

Amning

Det vides ikke, om trientin udskilles i modermælken. Det er ikke muligt at udelukke en risiko for nyfødte/spædbørn. Beslutningen om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller om behandling med trientin skal fortsættes/afbrydes, bør foretages under hensyntagen til fordelen ved amning for barnet og fordelen ved behandlingen for moderen.

Fertilitet

Det vides ikke, om trientin har en effekt på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Trientin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofil

Der kan ofte forekomme kvalme i den indledende behandling, og der kan undertiden forekomme hududslæt. Der er rapporteret duodenitis og svær kolitis. Neurologisk forværring kan forekomme i starten af behandlingen.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er præsenteret i henhold til MedDRA-systemets organklassificering (SOC og Preferred Term Level).

Hyppigheden defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); Meget sjælden (< 1/10.000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Bivirkninger**  |
| Blod og lymfesystem  | *Ikke almindelig:* Anæmi, aplastiskanæmi, sideroblastisk anæmi.  |
| Nervesystemet | *Ikke almindelig:* dystoni, tremor.*Ikke kendt:* dysartri, muskelstivhed, neurologisk forværring. |
| Immunsystemet | *Ikke kendt:* lupuslignende syndrom, lupus nephritis. |
| Mave-tarm-kanalen  | *Almindelig:* kvalme. *Ikke kendt:* duodenitis, colitis.  |
| Hud og subkutane væv  | *Ikke almindelig:* hududslæt  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der har været rapporter om neurologisk forværring i starten af behandlingen hos patienter med Wilsons sygdom, som behandles med kobberchelat, herunder trientin, med symptomer på f.eks. dystoni, stivhed, tremor og dysartri (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Kliniske forsøg med trientin, herunder et begrænset antal børn i alderen 5 til 17 år i starten af behandlingen tyder på, at hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der har været rapporteret lejlighedsvise tilfælde af overdosering med trientin. Der blev ikke rapporteret tydelige bivirkninger i tilfælde med op til 20 g trientin base. En stor overdosering af 40 g trientin base førte til selvbegrænsende svimmelhed og opkastning uden rapportering om andre kliniske følgevirkninger eller signifikante biokemiske abnormaliteter.

Patienten skal i tilfælde af en overdosis observeres, der skal foretages passede biokemiske analyser og gives symptomatisk behandling. Der er ingen modgift mod trientin.

Kronisk overbehandling kan resultere i kobbermangel og reversibel sideroblastisk anæmi. Overbehandling og fjernelse af overskydende kobber kan monitoreres ved hjælp af værdier for udskillelsen af kobber i urin og non-ceruloplasminbunden kobber. Tæt monitorering er påkrævet for at optimere dosis eller tilpasse behandlingen, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.4).

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte.

ATC-kode: A 16 AX 12.

Virkningsmekanisme

Trientin er et kobber-chelatdannende middel, der forstærker systemisk eliminering af divalent kobber ved at danne et stabilt kompleks, der problemfrit udskilles af nyrerne. Trientin er et chelatdannende middel med en polyaminlignende struktur, og kobber chelateres ved at danne et stabilt kompleks med de fire indgående nitrogener i en plan ring. Trientins farmakodynamiske virkning afhænger dermed af dens kemiske evne til at chelatere kobber og ikke af dens interaktion med receptorer, enzymsystemer eller andet biologisk system, der kan være forskellige fra art til art. Trientin kan også chelatere kobber i tarmkanalen og dermed hæmme absorptionen af kobber.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration i en enkelt dosis på 167 mg trientinbase (250 mg trientindihydro­chloridsalt) Trientine "Tillomed" hos raske deltagere, blev trientin hurtigt absorberet med median Tmax værdier på 1,25 time. Cmax var 933,99 ± 345,99 ng/ml og AUC0-t 3771,15 ± 1962,20 t.ng/ml.

Indtagelse af mad hæmmer absorptionen, der vises ved reduceret Cmax og mindsket område under kurven, AUC. Derfor skal trientin gives på tom mave mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Fordeling

Det centrale og perifere fordelingsvolumen er henholdsvis 393 l og 252 l, hvilket indikerer, at trientin fordeles i kroppen, hvor der sandsynligvis sker akkumulering i vævet.

Biotransformation

Trientin acetyleres til de to hovedmetabolitter N1-acetyltriethylentetramin (MAT) og N1,N10-diacetyltriethylentetramin (DAT). Kliniske data for raske forsøgspersoner indikerer at plasmaeksponeringen for MAT-metabolitten er ca. 3 gange større end umodificeret trientins, mens eksponering for DAT-metabolitten er en smule langsommere end trientins. Trientins metabolitter har Cu-chelerende egenskaber, men stabiliteten af disse Cu-komplekser er lav på grund af introduktionen af acetylgrupperne. Kliniske data hos raske frivillige tyder på et begrænset bidrag fra MAT- og DAT- metabolitternes chelerende aktivitet. Omfanget af MAT's og DAT's bidrag til den samlede virkning af trientin på kobberniveauer hos patienter med Wilsons sygdom er endnu ikke fastlagt.

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

Elimination

Efter absorbering udskilles trientin og dets metabolitter hurtigt i urinen, enten bundet til kobber eller ubundet. Den uabsorberede fraktion af oralt administreret trientin bindes til intestinalt kobber og udskilles gennem fæces.

Trientins eliminationshalveringstid er ca. 4 timer (gennemsnitlig t1/2 a f 3,8 ±1,3 timer målt ved steady state hos WD-patienter og 4,4 ±4,7 timer målt efter en enkelt dosis hos raske frivillige). De to metabolitters eliminationshalveringstid var 14,1 ±3,7 timer for MAT og 8,5 ±3,0 timer for DAT efter en enkelt dosis trientine hos raske voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og embryo-føtal udviklingstoksicitet.

Virkningerne i ikke-kliniske studier var stort set overensstemmende med induceret kobbermangel i plasma og lever hos tidligere kobbernormative dyr og kunne som sådan tilskrives trientins farmakologiske virkning. De vigtigste toksikologiske fund i forbindelse med trientin, der generelt blev set hos alle undersøgte arter, omfattede vægttab eller nedsat tilvækst, ændrede elektrolytter i urinen, lave kobberniveauer i plasma og forskellige histopatologiske ændringer i lungerne (fortrinsvis interstitial pneumonitis). Alle virkninger var reversible med undtagelse af lungefundene. De dosisniveauer, hvor disse virkninger blev observeret, er dog langt højere end de klinisk anvendte doser. Der var derudover nogen tvivl om forholdet til trientin, eftersom lungefundene også blev observeret hos de fleste kontrolhunde i studiet på 26 uger. Hos hunde blev der observeret ataksi, rysten (tremor), unormal gang og underaktivitet efter administration af meget høje trientinniveauer. Der blev også identificeret visse funktionelle neurologiske abnormiteter, særligt hos svært ramte dyr. Der blev dog ikke observeret noget associerede nerveskader. Elektrokardiografi var heller ikke berørt.

Hos drægtige dyr viste høje doser trientin med væsentlige reduktioner af kobber i serum en tidlig virkning på fostres overlevelse og en marginalt lavere fostervægt. Der var ikke evidens for embryo- føtal toksicitet ved lavere dosisniveauer trods dosisrelaterede reduktioner i kobber i serum. Disse virkninger blev kun set efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Der foreligger ingen fertilitetsdata, men østralperioderne var upåvirkede, og reproduktionsorganerne blev ikke identificeret som målorganer i generelle toksicitetsstudier med gentagen dosering.

OECD SIDS triethylenetetramin 2002 klassificerer trientins genotoksiske profil som lavprioritet/mindre problem. Der blev indhentet nogle positive *in vitro*-mutagenicitetsdata, men testsystemer *in vivo* viste ingen mutagen aktivitet. Der er indtil nu ikke udført langsigtede dyreforsøg af karcinogenicitet med trientin indtaget oralt, men dermalt var der ingen stigning i cancertilfælde i forhold til baseline. Der er desuden evidens, der tyder på, at trientin rent faktisk reducerer endogene DNA-skader i en rottestamme (Long-Evans Cinnamon), der anses for at repræsentere en passende model af Wilsons sygdom. Dette tyder på en reduceret karcinogen risiko for patienter med Wilsons sygdom som følge af behandling med trientin.

Trientindihydrochlorid er et kendt lokalirriterende stof, især for slimhinder, øvre luftveje og hud, og inducerer hudsensibilisering hos marsvin, mus og mennesker (OECD SIDS triethylenetetramin 2002).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Silica, vandfri kolloid

Stearinsyre

Kapselskal:

Gelatine

Natriumlaurylsulfat

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Blæk indeholder:

Shellac

Propylenglycol

Kaliumhydroxid

Sort jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med børnesikker PP-lukning.

Pakningsstørrelse: 100 kapsler.

Alu-Alu blisterpakninger.

Pakningsstørrelse: 30, 72, 96, 100, 240 og 300 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er muligvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstrasse 5/5a

12529 Schönefeld

Tyskland

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62360

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2025