

## 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 trientiimidihydrokloridia.

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:

Aloitusannoksena 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 trientiimidihydrokloridisuolaa.

##### 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 vedenkera. On tärkeää ottaa trientiini tyhjään vatsaan ainakin tunti ennen ateriaa 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 alkaa käyttää Trientine Tillomed -valmistetta jonkin muun trientiinivalmisteen jälkeen, jolla on erilainen koostumus, on syytä noudattaa varovaisuutta. Ilmoitetut annokset eivät välttämättä vastaa toisiaan erilaisen biologisen hyötyosuuden vuoksi. 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 rautalisä on tällöin 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 magnesiumantacidit muuttaisivat trientiinin tehoa, mutta on suositeltavaa ottaa ne eri aikaan (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 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 säädettäessä annosta suositellaan tiheämpää valvontaväliä, mistä päätöksen tekee hoitava lääkäri (ks. kohta 4.2).

Ylläpitohoidon 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 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 hoitomyöntyvyyden arvioinnissa.

Asianmukaisten kupariparametrien tavoitealueiden käyttö kuvataan Wilsonin taudin kliinisen käytännön ohjeissa.

Kuten kaikkia kuparinestäjiä käytettäessä, liian suurella annoksella annettavan hoidon vaarana on kuparipuutos, 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.

### 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.

### 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 %. Systeeminen altistus on erittäin tärkeää sen pääasialliselle vaikutusmekanismille, kuparikelaatiolle (ks. kohta 5.1). 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 oleville naisille on vain vähän tietoja.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, joka todennäköisesti johtui trientiinin aiheuttamasta kuparinpuutteesta (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 saaneille äideille syntyneiden lasten seerumin kupari- ja keruloplasmiinipitoisuuksia on tarkkailtava tarpeen mukaan.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö 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

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.

#### Taulukko haittavaikutuksista

Alla oleva taulukko perustuu MedDRA-elinjärjestelmäluokitukseen (elinluokan ja suositellun termin tasolla). 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).

<b>Elinluokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Veri ja imukudos	<i>Melko harvinainen:</i> anemia, aplastinen anemia, sideroplastinen anemia.
Hermosto	<i>Melko harvinainen:</i> dystonia, vapina. <i>Tuntematon:</i> dysartria, lihasten jäykkyys, neurologisen toiminnan heikentyminen.
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon:</i> lupuksen kaltainen oireyhtymä, SLE-nefriitti.
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> pahoinvointi. <i>Tuntematon:</i> pohjukaissuolitulehdus, paksusuolitulehdus.
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Melko harvinainen:</i> 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 seuraavalle taholle:

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

Krooninen hoito liian suurella annoksella voi johtaa kuparinpuutteeseen ja palautuvaan sideroplastiseen anemiaan. Liian suuren annoksen käyttöä ja liiallista kuparin poistumista voidaan valvoa seuraamalla

kuparin erityistä virtsaan ja keruloplasmiiniin sitoutumattoman kuparin määrää. Huolellinen seuranta on tarpeen, jotta annos voidaan optimoida ja hoitoa säätää tarvittaessa (ks. kohta 4.4).

## 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 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 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.  $C_{max}$  oli  $933,99 \pm 345,99$  ng/ml ja  $AUC_{0-t}$   $3771,15 \pm 1962,20$  h.ng/ml.

Ruuan nauttiminen estää imeytymistä, mikä näkyy  $C_{max}$ -arvon alenemisena ja AUC:n (käyrän alle jäävä alue) pienenemisena. Siksi trientiini on otettava tyhjiin vatsaan vähintään tuntia ennen aterialla 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*

Trientiini asetyloituu kahdeksi pääaineenvaihduntatuotteeksi: N1-asetyylitrietyleenitetramiiniiksi (MAT) ja N1,N10-diasetyylitrietyleenitetramiiniiksi (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 trientiinin kokonaisvaikutuksena kuparipitoisuuksiin Wilsonin tauti-potilailla, on määrittämättä.

Trientiini metaboloituu asetylaatiolla spermidiini/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.

### 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 kuparinpuutoksen kanssa, ja ne voivat johtua sellaisenaan trientiinin farmakologisesta vaikutuksesta. Trientiiniin liittyviä keskeisiä toksikologisia löydöksiä, joita esiintyi yleisesti kaikilla tutkituilla lajeilla, olivat kehonpainon lasku tai alhaisempi kehonpainon nousu, 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 merkittäviä, 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 tietyssä 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 ihmisillä (OECD:n SIDS-seulontatietosarjan vuonna 2002 julkaistu trietyleenitetramiinia koskeva luokitus).

## **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 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

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

Alumiini/aumiini-läpikäsitellyt pakkauskokot.  
Pakkaus koot: 30, 72, 96, 100, 240, 300 kapselia.  
Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **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**

11.08.2023

## 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.

### Administreringssätt

Oral användning.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

När en patient börjar använda Trientine Tillomed efter ett annat trientinpreparat med en annan sammansättning, bör försiktighet iaktas. De angivna doserna kanske inte motsvarar varandra på grund av olika biotillgänglighet. Det kan bli nödvändigt att justera dosen (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

### Övervakning

Patienter som får trientin bör regelbundet övervakas medicinskt och alla tillgängliga kliniska data bör användas för lämplig kontroll av kliniska symtom och nivåer av koppar för att optimera behandlingen. Rekommenderad övervakningsfrekvens är minst två gånger om året. Tätare övervakning rekommenderas under den initiala fasen av behandlingen och under 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.

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

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 kelteringsbehandlingen 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. Trientindosen ska justeras i små steg. Trientindosen kan även minskas i händelse av biverkningar av trientin, t.ex. besvär i magtarmkanalen och hematologiska förändringar. Trientindosen bör minskas till en mer tolererbar dos som kan ökas igen när biverkningarna har försvunnit.

#### Hjälpämnen

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

#### Zink

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

#### Andra medel mot koppar

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

#### Livsmedel

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

#### Andra produkter

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

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

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

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

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

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

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

### Tabulerad sammanfattning över biverkningar

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

Organsystem	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: anemi, aplastisk anemi,

	sideroblastisk anemi.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> Dystoni, tremor. <i>Ingen känd frekvens:</i> Dysartri, muskelstelhet, neurologisk försämring.
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens:</i> Lupusliknande syndrom, SLE-nefrit.
Magtarmkanalen	<i>Vanlig:</i> illamående. <i>Ingen känd frekvens:</i> duodenit, kolit.
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i> Utslag

### Beskrivning av valda biverkningar

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

### Pediatrik population

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 övervakas, lämplig biokemisk analys ska utföras och symptomatisk behandling ska ges. Det finns ingen antidot mot trientin.

Kronisk överbehandling kan leda till kopparbrist och reversibel sideroblastisk anemi. Överbehandling och för stort avlägsnande av koppar kan övervakas genom mätning av kopparutsöndringen i urin och av icke-ceruloplasminbunden koppar. Noggrann övervakning krävs för att optimera dosen eller anpassa behandlingen vid behov (se avsnitt 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism

Trientin är ett kopparselektivt kelerande medel som förbättrar systemisk eliminering av divalent koppar genom att bilda ett stabilt komplex som enkelt utsöndras via njurarna. Trientin är ett kelerande medel med en polyaminliknande struktur och koppar keleras genom bildande av ett stabilt komplex med de fyra kvävegrupperna i en plan ring. Därför beror den farmakodynamiska effekten av trientin på dess kemiska egenskaper 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*

Efter oral administrering av Trientine Tillomed som singeldos om 167 mg trientinbas (250 mg trientindihydrokloridsalt) till friska patienter absorberades trientin snabbt, med  $T_{\max}$ -medianvärdet 1,25 timme.  $C_{\max}$  var  $933,99 \pm 345,99$  ng/mL och  $AUC_{0-t}$  var  $3771,15 \pm 1962,20$  t.ng/mL.

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

### *Distribution*

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

### *Biotransformation*

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

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

### *Eliminering*

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

Halveringstiden för eliminering av trientin är cirka 4 timmar (medelvärdet för  $t_{1/2}$  var  $3,8 \pm 1,3$  timmar uppmätt vid steady state hos patienter med Wilsons sjukdom och  $4,4 \pm 4,7$  timmar uppmätt efter en enda dos hos friska frivilliga). Halveringstiderna för eliminering av de två metaboliterna är  $14,1 \pm 3,7$  timmar för MAT och  $8,5 \pm 3,0$  timmar för DAT vid administrering av en engångsdos trientin till friska frivilliga försökspersoner.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Effekter i icke-kliniska studier var i stort sett konsekventa med inducerad kopparbrist i plasma och lever i djur med tidigare normala kopparnivåer och kan därför vara relaterade till trientins farmakologiska effekt. De huvudsakliga toxikologiska resultaten förknippade med trientin, vilka påvisades generellt för alla undersökta arter, omfattar 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**

#### Kapselns innehåll:

Kolloidal vattenfrikiseldioxid  
Stearinsyra

#### Kapselns hölje:

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

#### Bläcket innehåller:

Shellack  
Propylenglykol  
Kaliumhydroxid  
Svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**



#### **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.

Aluminium/aluminium blister.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstrasse 5/5a  
12529 Schönefeld  
Tyskland

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

36852

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

Datum för det första godkännandet:

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

11.08.2023