

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trientine Tillomed 167 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg trientínium-dichloridu, čo zodpovedá 167 mg trientínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

tvrdá kapsula,

Hnedá nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula veľkosti 1 s nápisom čiernym atramentom „HP551“ na tele a uzávere kapsuly, vyplnená bielym až bledožltým práškom. Dĺžka kapsuly je v rozmedzí 18,9 mm až 19,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trientine Tillomed je indikovaný na liečbu Wilsonovej choroby u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 5 rokov a starších, ktorí netolerujú liečbu D-penicilamínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať iba odborný lekár so skúsenosťami s liečbou Wilsonovej choroby.

Dávkovanie

Začiatočná dávka má zvyčajne zodpovedať najnižšej dávke dávkovacieho rozmedzia a má sa následne upraviť podľa klinickej odpovede pacienta (pozri časť 4.4).

Dospelí (vrátane starších osôb):

Odporúčaná dávka je 670 – 1 340 mg bázy trientínu (4 – 8 kapsúl) denne v 2 až 4 rozdelených dávkach. Odporúčané dávky sú vyjadrené v mg bázy trientínu (t. j. nie v mg dichloridovej soli trientínu) (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávok.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii len obmedzené informácie. U týchto pacientov nie je potrebná žiadna osobitná úprava dávky (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

O použití trientínu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Môže však byť potrebné monitorovanie, aby sa vyhlo toxicite alebo neúčinnosti (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Začiatočná dávka v pediatrickej populácii je nižšia ako u dospelých a závisí od veku a telesnej hmotnosti.

Deti ≥ 5 rokov

Dávka na základe hmotnosti nie je stanovená, ale všeobecne používaná úvodná dávka je 20 mg/kg/deň (ako dichlorid trientínu) zaokrúhlená na kapsulu s najbližšou hodnotou v 2 až 4 rozdelených dávkach. Odporúčaná denná dávka je 330 – 840 mg bázy trientínu (2 – 5 kapsúl). Udržiavacia dávka sa titruje na základe klinickej odpovede a hladiny medi v sére.

Deti vo veku < 5 rokov

Bezpečnosť a účinnosť trientínu u detí vo veku < 5 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tvrde kapsuly sa majú prehltnúť a zapíť vodou. Je dôležité, aby sa Trientine Tillomed 167 mg tvrdé kapsuly podával na prázdny žalúdok najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle a najmenej jednu hodinu po podaní iného lieku, potravy alebo mlieka (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri zmene liečby u pacienta z inej formy trientínu sa odporúča opatrnosť, pretože dávky vyjadrené ako báza trientínu nemusia byť rovnocenné z dôvodu rozdielov v biologickej dostupnosti (pozri časť 4.2).

Trientín je chelátotvorné činidlo, ktoré znižuje hladinu železa v sére. V prípade anémie spôsobenej nedostatkom železa môžu byť potrebné doplnky železa, ktoré sa majú podávať v inom čase ako trientín (pozri časť 4.5).

Kombinácia trientínu so zinkom sa neodporúča. Existujú iba obmedzené údaje o súbežnom používaní a nie je možné poskytnúť žiadne konkrétne odporúčania týkajúce sa dávkovania (pozri časť 4.5).

U pacientov, ktorí boli predtým liečení D-penicilamínom, boli počas následnej liečby trientínom hlásené reakcie podobné lupusu, nie je však možné určiť, či tu existuje príčinná súvislosť s trientínom.

Sledovanie

Pacienti užívajúci Trientine Tillomed 167 mg tvrdé kapsuly majú zostať pod pravidelným lekárskeym dohľadom a majú byť sledovaní pre zaistenie náležitej kontroly príznakov a hladín medi, aby sa optimalizovala dávka (pozri časť 4.2).

Cieľom udržiavacej liečby je udržiavať hladiny medi v sére v prijateľnom rozmedzí. Najspoľahlivejším indexom monitorovacej terapie je stanovenie voľnej medi v sére, čo sa vypočíta ako rozdiel medzi celkovým podielom medi a podielom medi viazanej na ceruloplazmín (normálna hladina voľnej medi v sére zvyčajne predstavuje 100 až 150 mikrogramov/l).

Počas liečby sa môže vykonať meranie vylučovania medi v moči. Keďže chelačná terapia vedie k zvýšeniu hladín medi v moči, nemusí poskytnúť, prípadne neposkytne presné údaje o nadmernom zaťažení tela med'ou, ale môže byť užitočným meradlom dodržiavania liečby.

Zhoršenie klinických príznakov vrátane neurologického zhoršenia sa môže vyskytnúť na začiatku chelačnej liečby v dôsledku prebytku voľnej medi v sére počas počiatočnej reakcie na liečbu. Pre optimalizáciu dávky alebo prípadné prispôbenie liečby je potrebné dôkladné sledovanie.

Osobitné populácie

Nadmerné užívanie spôsobuje riziko nedostatku medi. Sledovanie prejavov nadmerného užívania sa má vykonávať najmä vtedy, ak sa môžu meniť požiadavky na meď, ako napríklad v tehotenstve (pozri časť 4.6) a u detí, u ktorých je potrebná kontrola hladiny medi, aby sa zabezpečil ich riadny rast a mentálny vývin.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, ktorí dostávajú trientín, majú zostať pod pravidelným lekársym dohľadom s cieľom zabezpečiť primeranú kontrolu symptómov a hladiny medi. U týchto pacientov sa tiež odporúča starostlivé sledovanie funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Bolo zistené, že trientín znižuje hladiny železa v sére, a to pravdepodobne tým, že znižuje jeho absorpciu, čo môže vyžadovať dopĺňanie železa. Keďže železo a trientín môžu vzájomne inhibovať svoju absorpciu, doplnky železa sa majú užívať po uplynutí najmenej dvoch hodín po podaní trientínu.

Neexistujú dostatočné údaje, ktoré by podporovali súbežné používanie trientínu so zinkom. Kombinácia trientínu so zinkom sa neodporúča, pretože je pravdepodobná ich interakcia, čím by sa znížil účinok oboch aktívnych látok (pozri časť 4.4).

Keďže trientín sa po perorálnom podaní slabo absorbuje a hlavný mechanizmus účinku si vyžaduje jeho systémovú expozíciu (pozri časť 5.1), je dôležité, aby sa tvrdé kapsuly užívali na prázdny žalúdok najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle a aspoň jednu hodinu po užití akéhokoľvek iného lieku, potravy alebo mlieka (pozri časť 4.2). To maximalizuje absorpciu trientínu a zníži pravdepodobnosť väzby lieku na kovy v gastrointestinálnom trakte. Neuskutočnili sa však žiadne štúdie o interakciách s potravinami, a preto nie je známy rozsah účinku potravy na systémovú expozíciu trientínu.

Hoci neexistuje žiadny dôkaz, že by antacidá s obsahom vápnika alebo horčíka menili účinnosť trientínu, je dobré ich podávanie oddeliť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existuje obmedzené množstvo údajov o použití trientínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ktorá bola pravdepodobne výsledkom nedostatku medi vyvolaného trientínom (pozri časť 5.3).

Keďže meď je potrebná na správny rast a duševný vývin, môže byť potrebná úprava dávky, aby sa zabezpečilo, že plod nebude mať nedostatok medi, a je nevyhnutné dôkladné monitorovanie pacientky (pozri časť 4.4).

Trientine Tillomed sa môže používať počas gravidity iba po starostlivom zvážení prínosu v porovnaní s rizikami liečenia jednotlivých pacientok. Medzi faktory, ktoré je potrebné vziať do úvahy, patria riziká

spojené so samotným ochorením, riziko alternatívnych liečebných postupov, ktoré sú k dispozícii, a možné teratogénne účinky trientínu.

Gravidita sa musí sledovať, aby sa zistila možná abnormalita plodu a počas celého tehotenstva sa majú kontrolovať hladiny medi v sére matky.

Použitá dávka trientínu sa musí upraviť, aby sa zachovali hladiny medi v sére v normálnom rozmedzí. Deti narodené matkám liečeným trientínom majú mať podľa potreby monitorované hladiny medi a ceruloplazmínu v sére.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trientín vylučuje do materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trientine Tillomed sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie je známe, či má trientín účinok na ľudskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trientine Tillomed nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou trientínu je nevoľnosť. Počas liečby sa môže vyskytnúť závažná anémia spôsobená nedostatkom železa a závažná kolitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pri použití trientínu pri Wilsonovej chorobe boli hlásené tieto nežiaduce reakcie.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Menej časté:</i> sideroblastická anémia. <i>Neznáme:</i> anémia spôsobená nedostatkom železa.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i> nevoľnosť. <i>Neznáme:</i> duodenitída, kolitída (vrátane závažnej kolitídy).
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Menej časté:</i> kožná vyrážka, svrbenie, erytém. <i>Neznáme:</i> žihľavka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s vyššími dávkami ako odporúčaná liečebná dávka sú obmedzené. V prípade predávkovania sa má pacient sledovať, má sa vykonať vhodná biochemická analýza a podať symptomatická liečba. Pre trientín neexistuje antidotum.

V jednom hlásenom prípade predávkovania 30 kapsulami neboli zaznamenané žiadne zjavné nežiaduce účinky. Druhý prípad výrazného predávkovania trientínom (4 000 mg dichloridovej soli trientínu, 200 tabliet rovnocenných 2 672 mg bázy trientínu) mal za následok spontánne odznievajúce závraty a vracanie bez ďalších klinických následkov či významných biochemických abnormalít.

Chronické nadužívanie môže viesť k nedostatku medi a reverzibilnej sideroblastickej anémii. Nadužívanie a nadmerné odstraňovanie medi sa môže monitorovať pomocou hodnôt vylučovania medi močom a hodnoty medi neviazanej na ceruloplazmín. Na optimalizáciu dávky alebo prispôbenie liečby sa podľa potreby vyžaduje dôsledné monitorovanie (pozri časť 4.4).

Identifikoval sa tretí prípad predávkovania trientínom. Tento prípad sa vzťahuje na veľké predávkovanie trientínom (300 tabliet, celková dávka 60 000 mg dichloridovej soli trientínu, čo je rovnocenné 40 000 mg bázy trientínu), ktoré malo za následok spontánne odznievajúce závraty v priebehu prvého dňa a nevoľnosť a vracanie v 2. deň. Všetky príznaky spontánne odznievali a odznali do 48 hodín od predávkovania. Z dôvodu farmakologických účinkov trientínu mal pacient nízku hladinu medi v sére a zvýšenú med' v moči. Došlo k miernym biochemickým abnormalitám (ľahký pokles zinku a fosfátu v sére, ľahké zvýšenie kreatinínu v sére), ktoré odznali spontánne a/alebo po podaní tekutín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX12

Mechanizmus účinku

Trientín je prostriedok na cheláciu medi uľahčujúci elimináciu medi z tela vytváraním stabilného rozpustného komplexu, ktorý sa ľahko vylučuje obličkami. Trientín dokáže tiež vytvoriť cheláty s med'ou v intestinálnom trakte a tak brániť absorpcii medi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednej dávky 167 mg bázy trientínu (250 mg dichloridovej soli trientínu) z Trientne Tillomed sa u zdravých jedincov trientín rýchlo absorbuje s hodnotami mediánu T_{max} 1,25 hodiny. Konečná rýchlosť eliminácie (K_{el}) a konečný polčas ($t_{1/2}$) trientínu boli $0,10 \pm 0,07 \text{ h}^{-1}$ a $11,26 \pm 7,54 \text{ h}$. Hodnota C_{max} bola $933,99 \pm 345,99 \text{ ng/ml}$ a hodnota AUC_{0-t} $3\,771,15 \pm 1\,962,20 \text{ hr.ng/ml}$.

Jedlo: Príjem jedla bráni absorpcii čo sa prejavuje zníženou hodnotou C_{max} a zmenšenou plochou pod krivkou (AUC).

Distribúcia

Centrálny distribučný objem je 393 l a periférny distribučný objem je 252 l, čo znamená, že sa trientín v ľudskom tele široko distribuuje, pričom je pravdepodobné, že v určitých tkanivách dôjde k akumulácii.

Biotransformácia

V ľudskom moči boli detegované dva hlavné metabolity trientínu, N_1 -acetyltrietyléntetramín (MAT) a N_1 , N_{10} -diacetyltrietyléntetramín (DAT).

Eliminácia

Trientín a jeho metabolity sa rýchlo vylučujú močom, hoci nízke hladiny trientínu je možné zistiť v plazme aj po 20 hodinách. Neabsorbovaný trientín sa vylučuje exkréciou stolice.

Linearita/nelinearita

Plazmatické expozície u ľudí preukázali lineárny vzťah s perorálnymi dávkami trientínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané po podaní trientínu preukázali nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale ktoré boli pozorované u zvierat pri expozičných hladinách podobných klinickým expozičným hladinám a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

Toxicita po opakovanom podaní

Trientín podávaný myšiam v pitnej vode vykazoval zvýšené frekvencie zápalu pľúcneho medzibunkového priestoru a periférnu tukovú infiltráciu pečene. V slezine samcov bola pozorovaná proliferácia hematopoetických buniek. Hmotnosť obličiek a telesná hmotnosť sa u samcov znížila, rovnako ako incidencia cytoplazmatickej vakuolácie obličiek. Hodnota NOAEL bola stanovená na približne 92 mg/kg/deň u samcov a 99 mg/kg/deň u samic. U potkanov, ktorým sa podávali dávky perorálne dávky trientínu až do 600 mg/kg/deň počas 26 týždňov, odhalila histopatológia incidencia súvisiacu s dávkou a závažnosť ohniskovej chronickej intersticiálnej pneumonitídy spojennej s fibrózou alveolárnej steny. Mikroskopické zmeny v pľúcach sa považovali za indikujúce pretrvávajúcu zápalovú reakciu alebo pretrvávajúci toxický účinok na alveolárne bunky. Vzhľadom na to, že trientín má dráždivé vlastnosti, bolo odhadnuté, že pozorovaná chronická intersticiálna pneumonitída bola vysvetlená cytotoxickým účinkom trientínu po akumulácii v bronchiolárnych epitelových bunkách a alveolárnych pneumocytoch. Tieto zistenia neboli reverzibilné. NOAEL bol u potkanov stanovený na 50 mg/kg/deň pre samice, ale NOAEL pre samcov nebol stanovený.

Psy užívajúce perorálne dávky trientínu do 300 mg/kg/deň vykazovali v štúdiách toxicity po opakovanom podaní neurologické a/alebo muskuloskeletárne klinické príznaky (abnormálna chôdza, ataxia, slabé končatiny, tras telesnej svaloviny), ktoré sa pripísali aktivite trientínu, ktorá odčerpáva meď. Hodnota NOAEL bola stanovená na 50 mg/kg/deň, čo viedlo k bezpečnostným limitom približne 4 u samcov a 17 u samic voči terapeutickým expozíciám u ľudí.

Genotoxicita

Trientín celkovo vykazoval pozitívne účinky v rámci štúdií genotoxicity *in vitro*, vrátane Amesovho testu a testov genotoxicity na bunkách cicavcov. Trientín bol však negatívny *in vivo* v mikronukleovom teste na myšiach.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Keď boli hlodavce počas gravidity kŕmené stravou obsahujúcou trientín, frekvencia resorpcií a frekvencia abnormálnych plodov počas gravidity vykazovala nárast súvisiaci s dávkou. Tieto účinky boli pravdepodobne spôsobené nedostatkom medi a zinku vyvolaným trientínom.

Miestna znášanlivosť

Na základe údajov *in silico* sa dá predpokladať, že trientín vykazuje dráždivé a senzibilizačné vlastnosti. Pri maximalizačných testoch na morčatách sa pozorovali pozitívne výsledky pre senzibilizačný potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)
kyselina stearová

Obal kapsuly

želatína

laurylsíran sodný

oxid železitý, červený (E172)

oxid železitý, žltý (E172)

oxid titaničitý (E171)

Potlač obsahuje

šelak (E904)

propylénglykol (E1520)

hydroxid draselný (E525)

oxid železitý, čierny (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela nepriehľadná HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom PP.

Veľkosť balenia: 100 tvrdých kapsúl.

Alu-Alu blistrové balenia.

Veľkosť balenia: 30, 72, 96, 100, 240 a 300 tvrdých kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

87/0089/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025