

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trientine Tillomed 167 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje trientinum 167 mg, což odpovídá trientini dihydrochloridum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Hnědá neprůhledná tvrdá želatinová tobolka velikosti 1 s nápisem „HP551“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky a víčku, naplněná bílým až světle žlutým práškem. Délka tobolky je mezi 18,9 mm a 19,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trientine Tillomed je indikován k léčbě Wilsonovy choroby u dospělých, dospívajících a dětí od 5 let, kteří netolerují léčbu D-penicilaminem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit výhradně lékař specialista, který má zkušenosti s léčbou Wilsonovy choroby.

Dávkování

Zahajovací dávka obvykle odpovídá nejnižší dávce z rozmezí a následně je třeba ji upravit podle klinické odpovědi u daného pacienta (viz bod 4.4).

Dospělí (včetně starších pacientů):

Doporučená dávka je 670–1 340 mg trientinu (4–8 tobolek) denně ve 2–4 dílčích dávkách. Doporučené dávky jsou vyjádřeny jako mg trientinu (tj. nikoli v mg trientin-dihydrochloridu) (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené informace. U těchto pacientů není vyžadována žádná specifická úprava dávky (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje pro použití trientinu. Může však být nezbytné monitorování, aby se předešlo toxicitě nebo neúčinnosti (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zahajovací dávka u dětí je nižší než u dospělých a závisí na věku a tělesné hmotnosti.

Děti ≥ 5 let

Dávka podle tělesné hmotnosti není stanovena, ale obvykle se používá počáteční dávka 20 mg/kg/den (trientin-dihydrochloridu) zaokrouhlená na nejbližší celý počet tobolek a podaná ve 2–4 dílčích dávkách. Doporučená denní dávka je 330–840 mg trientinu (2–5 tobolek). Udržovací dávka se titruje podle klinické odpovědi a sérové hladiny mědi.

Děti ve věku < 5 let

Bezpečnost a účinnost trientinu u dětí ve věku < 5 let věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

Tobolky je třeba zapíjet vodou. Důležité je, že se přípravek Trientine Tillomed podává na lačný žaludek, nejméně jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle a nejméně jednu hodinu od podání jakéhokoliv jiného léčivého přípravku, jídla nebo mléka (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při přechodu pacienta z jiné lékové formy trientinu se doporučuje dbát opatrnosti, protože dávky vyjádřené jako báze trientinu nemusí být ekvivalentní vzhledem k rozdílům v biologické dostupnosti (viz bod 4.2).

Trientin je chelátotvorné činidlo, u nějž bylo zjištěno, že snižuje sérovou hladinu železa. V případě anémie z nedostatku železa může být nutná suplementace železa, které je třeba podávat v jinou dobu (viz bod 4.5).

Kombinace trientinu se zinkem se nedoporučuje. O současném podávání je k dispozici jen omezené množství informací a nelze z nich vyvodit žádná konkrétní doporučení týkající se dávky (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří byli dříve léčeni D-penicilaminem, byly během následné léčby trientinem hlášeny reakce podobné lupusu, není však možné určit, zda zde existuje kauzální souvislost s trientinem.

Sledování

Je třeba, aby pacienti léčení přípravkem Trientine Tillomed byli pod pravidelným lékařským dohledem a byla u nich monitorována odpovídající kontrola příznaků a hladiny mědi, aby bylo možné optimalizovat dávku (viz bod 4.2).

Cílem udržovací léčby je udržovat hladinu volné mědi v séru v rámci přijatelného rozmezí. Nejspolehlivějším ukazatelem pro monitorování léčby je stanovení volné mědi v séru, které se vypočítá jako rozdíl mezi celkovou mědí a mědí vázanou na ceruloplazmin (normální hladina volné mědi v séru je obvykle 100 až 150 mikrogramů/l).

V průběhu léčby je možné provádět měření vylučování mědi močí. Vzhledem k tomu, že chelátotvorná léčba vede ke zvýšení hladiny mědi v moči, nemusí/nebude přesně odrážet přetížení organismu mědí, ale může být užitečným měřítkem compliance léčby.

Na začátku chelátotvorné léčby může dojít z důvodu nadbytku volné mědi v séru během počáteční odpovědi na léčbu ke zhoršení klinických příznaků, včetně zhoršení neurologického nálezu. Pro optimalizaci dávky nebo případnou úpravu léčby je třeba pečlivé monitorování.

Zvláštní populace

Nadměrná léčba s sebou nese riziko deficiencie mědi. Je třeba monitorovat projevy nadměrné léčby, zejména v období, kdy se může potřeba mědi měnit, jako je v těhotenství (viz bod 4.6) a u dětí, kde jsou nutné odpovídající kontroly hladiny mědi z důvodu zajištění správného růstu a duševního vývoje.

Je třeba, aby pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater léčení trientinem byli stále pod pravidelným lékařským dohledem, a to z důvodu kontroly příznaků a hladiny mědi. U těchto pacientů se také doporučuje přísné monitorování funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Bylo zjištěno, že trientin snižuje sérovou hladinu železa, zřejmě z důvodu snížení jeho absorpce, a může být nutná suplementace železa. Vzhledem k tomu, že železo a trientin mohou navzájem inhibovat svoji absorpci, je třeba potravinové doplňky obsahující železo podávat po uplynutí nejméně dvou hodin po podání trientinu.

K povolení souběžného užívání trientinu se zinkem nejsou k dispozici dostatečné údaje. Kombinaci trientinu se zinkem nedoporučujeme, protože existuje pravděpodobnost interakce zinku s trientinem, čímž by se snížil účinek obou léčivých látek (viz bod 4.4).

Protože se trientin po perorálním podání špatně vstřebává a hlavní mechanismus jeho účinku vyžaduje systémovou expozici (viz bod 5.1), je důležité, aby byly tobolky podány na lačný žaludek nejméně jednu hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle a nejméně jednu hodinu od podání jakéhokoliv jiného léčivého přípravku, jídla nebo mléka (viz bod 4.2). To maximalizuje absorpci trientinu a snižuje pravděpodobnost vazby léčivého přípravku na kovy v gastrointestinálním traktu. Nebyly však provedeny žádné studie interakcí s jídlem, a rozsah účinku jídla na systémovou expozici trientinu tudíž není znám.

I když neexistují žádné důkazy o tom, že by antacida na bázi vápníku nebo hořčíku narušovala účinnost trientinu, je správným postupem jejich podání oddělit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání trientinu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, která byla pravděpodobně výsledkem deficiencie mědi navozené trientinem (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že měď je nezbytná pro správný růst a duševní vývoj, mohou být nutné úpravy dávky, aby se zajistilo, že plod nebude trpět deficiencí mědi. Nezbytné je pečlivé monitorování pacientky (viz bod 4.4).

Přípravek Trientine Tillomed se má podávat v těhotenství pouze po pečlivém zvážení přínosů v porovnání s riziky léčby u konkrétní pacientky. Faktory, které je třeba posoudit, zahrnují rizika spojená se samotným onemocněním, rizika alternativní léčby, která je k dispozici, a možné teratogenní účinky trientinu.

Těhotenství je nutné pečlivě monitorovat, aby se zachytily možné abnormality plodu, a v průběhu celého těhotenství je nutné hodnotit sérovou hladinu mědi u matky.

Podávanou dávku trientinu je třeba upravovat, aby se sérová hladina mědi udržovala v rámci normálního rozmezí. U dětí narozených matkám léčeným trientinem mají být v případě potřeby sledovány sérové hladiny mědi a ceruloplazminu.

Kojení

Není známo, zda se trientin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Trientine Tillomed.

Fertilita

Není známo, zda má trientin účinek na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trientine Tillomed nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem trientinu je nauzea. Během léčby se může objevit těžká anémie z nedostatku železa a závažná kolitida.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Při použití trientinu k léčbě Wilsonovy choroby byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté:</i> sideroblastická anémie. <i>Není známo:</i> anémie z nedostatku železa.
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> nauzea. <i>Není známo:</i> duodenitida, kolitida (včetně závažné kolitidy).
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Méně časté:</i> kožní vyrážka, pruritus, erytém. <i>Není známo:</i> kopřivka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s vyššími dávkami, než je doporučená terapeutická dávka, jsou omezená. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat, provést příslušnou biochemickou analýzu a podat symptomatickou léčbu. Pro trientin není k dispozici antidotum.

V jednom hlášeném případě předávkování 30 tobolkami nevyvolalo žádné zjevné nežádoucí účinky. V druhém případě výrazné předávkování trientinem (4 000 mg trientin-dihydrochloridu; 200 tablet odpovídajících 2 672 mg trientinu) způsobilo přechodné závratě a zvracení bez dalších klinických následků nebo významných biochemických abnormalit.

Chronická nadměrná léčba může vést k nedostatku mědi a reverzibilní sideroblastické anémii. Nadměrnou léčbu a nadměrné odstranění mědi lze sledovat pomocí hodnot mědi vyloučené močí a mědi nevázané na ceruloplazmin. K optimalizaci dávky nebo úpravě léčby je v případě potřeby nutné pečlivé sledování (viz bod 4.4).

Byl zjištěn třetí případ předávkování trientinem. Tento případ se týká výrazného předávkování trientinem (300 tablet, celková dávka 60 000 mg trientin-dihydrochloridu odpovídající 40 000 mg trientinu), které vedlo k přechodné závratě během prvního dne a nauze a zvracení během 2. dne. Všechny příznaky byly přechodné a odezněly do 48 hodin po předávkování. V důsledku farmakologických účinků trientinu měl pacient nízkou sérovou hladinu mědi a zvýšenou hladinu mědi v moči. Objevily se mírné biochemické odchylky (mírné snížení sérových hodnot zinku a fosfátu, mírné zvýšení sérového kreatininu), které odezněly spontánně a/nebo s podáním tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX12

Mechanismus účinku

Trientin je činidlo tvořící chelát s mědí, jež pomáhá eliminovat měď z těla tvorbou stabilního rozpustného komplexu, který je snadno vyloučen z ledvin. Trientin může také chelatovat měď v trávicím traktu a bránit její absorpci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky 167 mg trientinu (250 mg trientin-dihydrochloridu) přípravku Trientine Tillomed zdravým subjektům byl trientin rychle absorbován s mediánem T_{max} 1,25 hodiny. Terminální rychlost eliminace (K_{el}) a terminální poločas ($t_{1/2}$) trientinu byly $0,10 \pm 0,07 \text{ h}^{-1}$ a $11,26 \pm 7,54 \text{ h}$. C_{max} byla $933,99 \pm 345,99 \text{ ng/ml}$ a AUC_{0-t} $3\,771,15 \pm 1\,962,20 \text{ h.ng/ml}$.

Jídlo: Příjem potravy brání absorpci, což se projevuje poklesem C_{max} a sníženou plochou pod křivkou (AUC).

Distribuce

Centrální distribuční objem je 393 l a periferní distribuční objem je 252 l, což naznačuje, že trientin je v lidském těle široce distribuován. Pravděpodobná je jeho akumulace v určitých tkáních.

Biotransformace

V lidské moči byly detekovány dva hlavní metabolity trientinu N₁-acetyltriethylenetetramin (MAT) a N₁,N₁₀-diacetyltriethylenetetramin (DAT).

Eliminace

Trientin a jeho metabolity jsou rychle vylučovány močí, i když po 20 hodinách lze stále zjistit nízkou hladinu trientinu v plazmě. Neabsorbovaný trientin se vylučuje stolicí.

Linearita/nelinearita

Plazmatická expozice u člověka vykazala lineární vztah s perorálními dávkami trientinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje týkající se trientinu prokázaly nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Toxicita po opakovaném podávání

Trientin podávaný myším v pitné vodě vykazoval zvýšený výskyt zánětů plicního intersticia a periportální tukové infiltrace jater. Ve slezině samců byla zjištěna proliferace hematopoetických buněk. U samců byla zaznamenána snížená hmotnost ledvin a tělesná hmotnost a nižší incidence cytoplazmatické vakuolizace v ledvinách. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků) byla stanovena přibližně na 92 mg/kg/den u samců a 99 mg/kg/den u samic. U potkanů, kterým byly podávány perorální dávky trientinu 600 mg/kg/den po dobu 26 týdnů, z histopatologického vyšetření vyplynula incidence závislá na dávce a závažnost fokální chronické intersticiální pneumonitidy spojené s fibrózou alveolární stěny. Mikroskopické změny v plicích byly posouzeny jako známky perzistentní zánětlivé reakce nebo perzistentního toxického účinku na alveolární buňky. Vzhledem k tomu, že trientin vykazuje dráždivé účinky, odhadovalo se, že pozorovanou chronickou intersticiální pneumonitidu lze vysvětlit cytotoxickým účinkem trientinu po akumulaci v epiteliálních buňkách bronchiolů a v alveolárních pneumocytech. Tyto nálezy nebyly reverzibilní. Hladina NOAEL u potkanů byla stanovena na 50 mg/kg/den u samic, přičemž u samců nebyla stanovena.

Psi, kterým byly podávány perorální dávky trientinu až do 300 mg/kg/den, vykazali ve studiích toxicity po opakovaném podávání neurologické a/nebo muskuloskeletální klinické příznaky (poruchy chůze, ataxie, slabost končetin, třes těla), které jsou přičítány depleci mědi v důsledku účinku trientinu. Hladina NOAEL byla stanovena na 50 mg/kg/den, což vedlo k dosažení hranic bezpečnosti asi u 4 samců a u 17 samic vůči terapeutické expozici u člověka.

Genotoxicita

Celkově vykazal trientin pozitivní výsledky ve studiích genotoxicity *in vitro*, včetně Amesova testu a testů genotoxicity na savčích buňkách. V testu tvorby mikrojader *in vivo* u myší byl ale trientin negativní.

Reprodukční a vývojová toxicita

Když byli hlodavci krmeni po celou dobu březosti stravou obsahující trientin, bylo zjištěno zvýšení výskytu resorpce a abnormálních plodů v termínu v závislosti na dávce. Účinky mohou být dány deficiencí mědi a zinku navozenou trientinem.

Lokální snášenlivost

Na základě údajů *in silico* lze předpokládat, že trientin vykazuje dráždivé a senzibilizační vlastnosti. Byly hlášeny pozitivní výsledky maximalizačních testů senzibilizačního potenciálu u morčat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Koloidní bezvodý oxid křemičitý,
Kyselina stearová

Tobolka

Želatina
Natrium-lauryl-sulfát
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)

Inkoust

Šelak
Propylenglykol
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá neprůhledná HDPE láhev s dětským bezpečnostním PP uzávěrem.
Velikost balení: 100 tobolek.

Al-Al blistr.

Velikost balení: 30, 72, 96, 100, 240 a 300 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

87/311/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 3. 2023