

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Triëntine Tillomed 167 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 167 mg triëntine, overeenkomend met 250 mg triëntine-dihydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Bruine ondoorzichtige capsule van harde gelatine, maat 1, met het opschrift "HP551" in zwarte inkt op de romp van de capsule en op de kop, gevuld met witte tot lichtgele poeder. De capsule heeft een lengte tussen 18,9 mm en 19,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij patiënten die therapie met D-penicillamine niet verdragen, bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 5 jaar of ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen worden ingesteld door gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van de ziekte van Wilson.

Dosering

De aanvangsdosis komt doorgaans overeen met de laagste dosis binnen het bereik en die dosis dient vervolgens op basis van de klinische respons van de patiënt te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen dosis is 670-1.340 mg triëntinebase (4-8 capsules) per dag, verdeeld over 2 tot 4 doses. De aanbevolen doses worden uitgedrukt als mg triëntinebase (d.w.z. niet in mg triëntine-dihydrochloridezout) (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig.

Nierinsufficiëntie

Er is beperkte informatie bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten is geen specifieke dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van triëntine bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Controle kan echter nodig zijn om toxiciteit of onwerkzaamheid te vermijden (zie rubriek 4.4).

Patiënten met voornamelijk leversymptomen

De aanbevolen dosis bij patiënten met voornamelijk leversymptomen is dezelfde als de aanbevolen dosis voor volwassenen. Het is echter raadzaam om patiënten met leversymptomen om de twee tot drie weken na aanvang van de behandeling met triëntine te controleren.

Patiënten met voornamelijk neurologische symptomen

De dosisaanbevelingen zijn dezelfde als voor volwassenen. Optitratie dient echter met mate en weloverwogen te worden uitgevoerd en dient te worden aangepast aan de klinische respons van de patiënt, zoals verergering van tremor, want patiënten kunnen bij aanvang van de behandeling het risico lopen op neurologische verslechtering (zie rubriek 4.4). Verder wordt geadviseerd om patiënten met neurologische symptomen om de één tot twee weken na aanvang van de behandeling met triëntine te controleren tot de streefdosis is bereikt.

Pediatrische patiënten

De aanvangsdosis in de pediatrie is lager dan voor volwassenen en hangt af van leeftijd en lichaamsgewicht.

Kinderen ≥ 5 jaar

De dosis op basis van gewicht is niet bepaald, maar de aanvangsdosis die in het algemeen wordt gebruikt is 20 mg/kg/dag (als triëntine-dihydrochloride), afgerond naar de eerstvolgende capsule en gegeven in 2 tot 4 verdeelde doses. De aanbevolen dagelijkse dosis is 330-840 mg triëntinebase (2-5 capsules). De onderhoudsdosis wordt getitreerd op basis van de klinische respons en de koperconcentratie in serum.

Kinderen < 5 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van triëntine bij kinderen in de leeftijd < 5 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules moeten met water worden ingeslikt. Het is belangrijk dat triëntine op een lege maag wordt gegeven, ten minste één uur vóór de maaltijd of twee uur na de maaltijd en met een tussenpoos van ten minste één uur tot aan inname van een ander geneesmiddel, voedsel of melk (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als een patiënt op een andere formulering van triëntine wordt overgezet, is voorzichtigheid geboden omdat doses die als triëntinebase zijn uitgedrukt mogelijk niet overeenkomen vanwege verschillen in biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.2).

Triëntine is een chelerend middel waarvan is vastgesteld dat het de ijzerconcentratie in serum verlaagt. IJzersupplementen kunnen in geval van anemie door ijzerdeficiëntie nodig zijn en moeten op een ander tijdstip worden toegediend (zie rubriek 4.5).

De combinatie van triëntine en zink wordt niet aanbevolen. Er zijn alleen beperkte gegevens over gelijktijdig gebruik beschikbaar en er kunnen geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die eerder met D-penicillamine zijn behandeld, zijn lupusachtige reacties gemeld tijdens daaropvolgende behandeling met triëntine, maar het is niet mogelijk om vast te stellen of er een oorzakelijk verband is met triëntine.

Controle

Patiënten die triëntine krijgen, dienen onder regelmatig medisch toezicht te blijven en te worden gecontroleerd op een goede controle van de symptomen en de koperconcentraties om de dosis te optimaliseren (zie rubriek 4.2). De aanbevolen controlefrequentie is ten minste tweemaal per jaar. Frequentere controle wordt geadviseerd tijdens de beginfase van de behandeling, tijdens fasen met ziekteprogressie of wanneer er dosisaanpassingen worden doorgevoerd. Dit dient door de behandelend arts te worden besloten (zie rubriek 4.2).

Het doel van de onderhoudsbehandeling is om de concentratie vrij koper in serum binnen aanvaardbare grenzen te houden. De meest betrouwbare indicator voor controle van de therapie is de bepaling van vrij koper in serum, wat wordt berekend aan de hand van het verschil tussen het totale koper en aan ceruloplasmine gebonden koper (de normale concentratie vrij koper in serum is gewoonlijk 100 tot 150 microgram/l).

Het meten van de koperuitscheiding in de urine kan tijdens de therapie worden uitgevoerd. Aangezien chelatietherapie tot een stijging van de koperconcentratie in de urine leidt, kan/zal dit geen nauwkeurige afspiegeling zijn van de overmatige koperbelasting in het lichaam, maar kan het wel een nuttige maat zijn voor therapietrouw.

Het gebruik van passende streefwaarden voor koperparameters wordt beschreven in richtlijnen voor de klinische praktijk betreffende de ziekte van Wilson.

Verergering van klinische symptomen, waaronder neurologische verslechtering, kan ontstaan aan het begin van de chelatietherapie als gevolg van een overmaat aan vrij koper in serum tijdens de eerste respons op behandeling. Nauwkeurige controle is vereist om de dosis te optimaliseren of de behandeling indien nodig aan te passen.

Speciale patiëntengroepen

Overbehandeling brengt het risico van koperdeficiëntie met zich mee. Controleer op uitingen van overbehandeling, met name als de behoefte aan koper kan veranderen, zoals tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6) en bij kinderen waar een goede beheersing van de koperconcentratie nodig is voor een goede groei en geestelijke ontwikkeling.

Patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie die triëntine krijgen, dienen onder regelmatig medisch toezicht te blijven om de symptomen en koperconcentraties goed te controleren. Bij deze patiënten wordt ook nauwgezette controle van de nier- en/of leverfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Vastgesteld is dat triëntine de ijzerconcentratie in serum verlaagt, mogelijk door vermindering van de absorptie, en ijzersupplementen kunnen nodig zijn. Omdat ijzer en triëntine onderling de absorptie kunnen remmen, dienen ijzersupplementen te worden ingenomen, ten minste twee uur na de toediening van triëntine.

Er zijn onvoldoende gegevens die het gelijktijdige gebruik van triëntine en zink ondersteunen. De combinatie van triëntine met zink wordt niet aanbevolen omdat interactie van zink en triëntine waarschijnlijk is, waardoor het effect van beide werkzame stoffen wordt verminderd (zie rubriek 4.4). Aangezien triëntine na orale inname slecht wordt geabsorbeerd en het voornaamste werkingsmechanisme van triëntine systemische blootstelling vereist (zie rubriek 5.1), is het belangrijk dat de capsules ten minste één uur vóór de maaltijd of twee uur na de maaltijd op een lege maag worden ingenomen en met een tussenpoos van ten minste één uur tot aan inname van een ander geneesmiddel, voedsel of melk (zie rubriek 4.2). Dit maximaliseert de absorptie van triëntine en vermindert de kans op binding van het

geneesmiddel aan metalen in het maag-darmkanaal. Er is echter geen onderzoek naar interacties met voedsel uitgevoerd en de mate waarin voedsel effect heeft op de systemische blootstelling aan triëntine is derhalve onbekend.

Hoewel er geen bewijs is dat calcium- of magnesium-antacida de werkzaamheid van triëntine veranderen, is het goed gebruik om hun toediening gescheiden te houden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van triëntine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, wat waarschijnlijk het gevolg was van door triëntine geïnduceerde koperdeficiëntie (zie rubriek 5.3).

Aangezien koper nodig is voor een goede groei en geestelijke ontwikkeling, kunnen dosisaanpassingen nodig zijn om ervoor te zorgen dat de foetus niet koperdeficiënt wordt en is nauwlettende controle van de patiënt essentieel (zie rubriek 4.4).

Gebruik van het product tijdens de zwangerschap is alleen toegestaan nadat de voordelen en de risico's van behandeling bij de individuele patiënt zorgvuldig tegen elkaar zijn afgewogen. Factoren die in overweging genomen moeten worden, zijn de risico's in verband met de ziekte zelf, het risico van die alternatieve behandelingen die beschikbaar zijn en de mogelijke teratogene effecten van triëntine.

De zwangerschap dient nauwgezet te worden gecontroleerd om mogelijke afwijkingen bij de foetus op te sporen en de koperconcentratie in het serum van de moeder tijdens de gehele zwangerschap te beoordelen.

De gebruikte dosis triëntine dient te worden aangepast om de koperconcentratie in serum binnen het normale bereik te houden. Bij baby's die worden geboren van moeders die met triëntine worden behandeld, dienen waar nodig de koper- en ceruloplasmineconcentraties in het serum te worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of triëntine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met triëntine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden gestopt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of triëntine een effect heeft op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Triëntine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerking van triëntine is nausea. Tijdens de behandeling kunnen ernstige anemie door ijzerdeficiëntie en hevige colitis optreden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van triëntine voor de ziekte van Wilson.

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms: sideroblastische anemie, anemie, aplastische anemie.</i>
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend: lupus-achtig syndroom, lupus nefritis</i>
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Soms: dystonie, tremor Niet bekend: dysartrie, spierrigiditeit, neurologische verslechtering</i>
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Vaak: nausea. Niet bekend: duodenitis, colitis</i>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms: huiduitslag.</i>

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met doses hoger dan de aanbevolen therapeutische dosis. In het geval van overdosering dient de patiënt te worden geobserveerd, dient gepaste biochemische analyse te worden uitgevoerd en gepaste symptomatische behandeling te worden gegeven. Er is geen antidotum voor triëntine.

Eén gemeld geval van een overdosering met 30 capsules leidde niet tot duidelijke ongewenste effecten. Bij een tweede geval leidde een grote overdosering van triëntine (4.000 mg triëntine-dihydrochloridezout; 200 tabletten overeenkomend met 2.672 mg triëntinebase) tot zelfbeperkende duizeligheid en braken zonder verdere klinische gevolgen of significante biochemische afwijkingen.

Chronische overbehandeling kan leiden tot koperdeficiëntie en omkeerbare sideroblastische anemie. Er kan op overbehandeling en overmatige koperverwijdering worden gecontroleerd aan de hand van waarden voor koperuitscheiding in urine en voor niet aan ceruloplasmine gebonden koper. Nauwkeurige controle is vereist om de dosis te optimaliseren of de behandeling indien nodig aan te passen (zie rubriek 4.4).

Er werd een derde overdosering met triëntine geconstateerd. Dit geval betreft een grote overdosering van triëntine (300 tabletten, totale dosis van 60.000 mg triëntine-dihydrochloridezout, overeenkomend met 40.000 mg triëntinebase) die leidde tot zelfbeperkende duizeligheid tijdens de eerste dag en nausea en braken op dag 2. Alle symptomen waren zelfbeperkend en verdwenen binnen 48 uur na de overdosering. Vanwege de farmacologische effecten van triëntine had de patiënt een lage koperconcentratie in serum en verhoogd koper in urine. Er waren lichte biochemische afwijkingen (lichte afname van zink en fosfaat in serum, lichte toename van serumcreatinine) die spontaan en/of door toediening van vloeistoffen verdwenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor spijsverteringskanaal en metabolisme, diverse producten voor spijsverteringskanaal en metabolisme, ATC-code: A16AX12

Werkingsmechanisme

Triëntine is een koperchelerend middel dat de eliminatie van koper uit het lichaam ondersteunt door een stabiel, oplosbaar complex te vormen dat gemakkelijk via de nieren wordt uitgescheiden. Triëntine kan ook koper in het darmkanaal cheleren en hierdoor de absorptie van koper remmen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 167 mg triëntinebase (250 mg triëntine-dihydrochloridezout) van Triëntine Tillomed aan gezonde proefpersonen werd triëntine snel met mediane $T_{\max}$ -waarden van 1,25 uur geabsorbeerd. De terminale eliminatiesnelheid (K_{el}) en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor triëntine waren $0,10 \pm 0,07 \text{ uur}^{-1}$ en $11,26 \pm 7,54 \text{ uur}$. De $C_{\max}$ was $933,99 \pm 345,99 \text{ ng/ml}$ en de AUC_{0-t} was $3771,15 \pm 1962,20 \text{ uur.ng/ml}$.

Voedsel: Voedselinname remt de absorptie, wat blijkt uit een verlaagde $C_{\max}$ en een afgenomen oppervlakte onder de curve (AUC).

Distributie

De centrale en perifere distributievolumes zijn respectievelijk 393 l en 252 l, wat erop wijst dat triëntine uitgebreid in het menselijk lichaam wordt gedistribueerd en accumulatie in bepaalde weefsels waarschijnlijk is.

Biotransformatie

In urine van mensen werden twee hoofdmetabolieten van triëntine gedetecteerd, N_1 -acetyltri-ethyleentetramine (MAT) en N_1,N_{10} -diacetyltri-ethyleentetramine (DAT).

Eliminatie

Triëntine en zijn metabolieten worden snel in de urine uitgescheiden, hoewel er na 20 uur nog steeds een lage concentratie triëntine in het plasma waarneembaar was. Niet-geabsorbeerd triëntine wordt door uitscheiding in de feces geëlimineerd.

Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling van plasma bij mensen heeft een lineaire relatie met orale doses triëntine uitgewezen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens die over triëntine werden verkregen, laten bijwerkingen zien die niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken maar die werden gezien bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus en met een volgende mogelijke relevantie voor klinisch gebruik:

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Triëntine dat bij muizen aan drinkwater werd toegediend, leidde tot een verhoogde ontstekingsfrequentie van het longinterstitium en periportale vetinfiltratie van de lever. In de milt van mannetjes werd hematopoëtische celproliferatie gezien. Bij mannetjes was het nier- en lichaamsgewicht afgenomen, evenals de incidentie van cytoplasmatische vacuolisatie van de nieren. Het NOAEL ('*no observed adverse effect level*', het niveau zonder waargenomen bijwerkingen) werd voor mannetjes vastgesteld op ongeveer 92 mg/kg/dag en voor vrouwtjes op 99 mg/kg/dag. Bij ratten die gedurende 26 weken orale doses triëntine van maximaal 600 mg/kg/dag kregen toegediend, bracht histopathologisch onderzoek een dosisgerelateerde incidentie en ernst van focale chronische interstitiële pneumonitis aan het licht die gepaard ging met fibrose van de alveolaire wand. De microscopische veranderingen in de longen werden als een aanwijzing gezien voor een aanhoudende ontstekingsreactie of een aanhoudend toxisch effect op alveolaire cellen. Rekening houdend met het feit dat triëntine irriterende eigenschappen heeft, werd geoordeeld dat de waargenomen chronische interstitiële pneumonitis verklaard kon worden door een cytotoxisch effect van triëntine bij accumulatie in bronchiolaire epitheelcellen en alveolaire pneumocyten. Deze bevindingen waren niet omkeerbaar. Het NOAEL voor ratten werd voor vrouwtjes gesteld op 50 mg/kg/dag, een NOAEL voor mannetjes werd niet vastgesteld.

Honden die orale doses triëntine van maximaal 300 mg/kg/dag kregen, hadden neurologische en/of musculoskeletale klinische symptomen (abnormale gang, ataxie, zwakke ledematen, lichaamstremoren) in onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering. Deze werden toegeschreven aan de activiteit van koperafbraak door triëntine. Het NOAEL werd vastgesteld op 50 mg/kg/dag, wat resulteerde

in veiligheidsmarges van ongeveer 4 bij mannetjes en 17 bij vrouwtjes, afgezet tegen therapeutische blootstelling bij mensen.

Genotoxiciteit

In het algemeen heeft triëntine positieve effecten laten zien bij *in vitro* onderzoeken naar genotoxiciteit, waaronder de Ames-test en genotoxiciteitstests op zoogdiercellen. Triëntine was *in vivo* echter negatief bij de micronucleustest bij muizen.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Als knaagdieren gedurende de hele dracht een dieet kregen dat triëntine bevatte, lieten de frequentie van resorpties en de frequentie van afwijkende voldragen foetussen een dosisgerelateerde stijging zien. Deze effecten zijn mogelijk te wijten aan door triëntine geïnduceerde koper- en zinkdeficiëntie.

Lokale tolerantie

In silico gegevens voorspellen dat triëntine irriterende en sensibiliserende eigenschappen heeft. Bij maximalisatietests met cavia's werden positieve resultaten gemeld voor het sensibilisatiepotentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Stearinezuur

Omhuiling van de capsule

Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)
Water

Inhoud van de drukinkt

Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)
Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide (E525)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige HDPE-fles met een PP sluiting moeilijk te openen door kinderen.

Verpakkingsgrootte: 100 capsules.

Alu/alu blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootte: 30, 72, 96, 100, 240 en 300 capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 129808

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2024

Datum van laatste verlenging: 6 mei 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 1 november 2024