

BULA PARA O PACIENTE
IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Nome comercial: WILLENTINE® Denominação genérica: dicloridrato de trientina APRESENTAÇÃO Forma farmacêutica: Cápsula dura Concentração: WILLENTINE é apresentado em frasco plástico opaco com 15, 30 e com 100 cápsulas duras de 250 mg. Via de administração: ORAL USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS COMPOSIÇÃO Princípio ativo: Cada cápsula contém 250 mg de dicloridrato de trientina e 7,50 mg de ácido esteárico. Excipientes: ácido esteárico.
INFORMAÇÕES AO PACIENTE
1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? WILLENTINE está indicado para o tratamento de pacientes com Doença de Wilson adultos e pediátricos com 6 anos de idade ou mais, que são intolerantes à penicilamina. 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? O dicloridrato de trientina (trientina) é um agente quelante. Liga-se ao (quela) excesso de cobre no organismo e facilita sua excreção. Evidências mais recentes indicam que a trientina também pode diminuir a absorção intestinal de cobre. No entanto, o mecanismo exato de ação da trientina é ainda desconhecido. 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Não use WILLENTINE caso tenha hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação. 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Advertências e precauções

Informe o médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Não há relatos de hipersensibilidade em pacientes aos quais foi administrado dicloridrato de trientina para o tratamento da Doença de Wilson. No entanto, houve relatos de asma, bronquite e dermatite, ocorrendo após exposição ambiental prolongada em trabalhadores que usam dicloridrato de trientina como endurecedor de resinas epóxi.

Os pacientes devem ser observados atentamente para os possíveis sinais de hipersensibilidade.

Os pacientes devem ser orientados a tomar WILLENTINE com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou duas horas após as refeições e, pelo menos, uma hora além de qualquer outra medicação, refeição ou leite. A cápsula deve ser engolida inteira, com água e não deve ser aberta ou mastigada.

Devido ao potencial de dermatite de contato, qualquer parte do corpo exposta ao conteúdo da cápsula deve ser prontamente lavada com água. Durante o primeiro mês de tratamento, o paciente deve verificar a sua temperatura à noite e relatar ao seu médico ou profissional de saúde a ocorrência de qualquer sintoma, como febre ou erupção cutânea.

Pacientes previamente tratados com D-penicilamina relataram a ocorrência de reações do tipo lúpus posteriormente ao tratamento com trientina. Contudo, não é possível determinar a relação causal com a trientina.

Pode ocorrer piora no quadro neurológico no início do tratamento com agentes quelantes, devido ao excesso de cobre sérico durante a resposta inicial ao tratamento. Os pacientes devem ser monitorados para otimizar a dose ou para se adaptar ao tratamento.

Exames e verificações

O índice mais confiável para monitorar o tratamento é a determinação de cobre livre no soro, que é igual à diferença entre cobre total determinado quantitativamente e cobre -ceruloplasmina.

Pacientes adequadamente tratados terão geralmente menos de 10 mcg de cobre / dL de cobre livre no soro.

O tratamento pode ser monitorado com a determinação periódica de cobre na urina de 24 horas (ou seja, a cada 6 a 12 meses). A urina deve ser coletada em material de vidro sem cobre. Uma vez que uma dieta pobre em cobre deve manter sua absorção abaixo de um miligrama por dia, a dosagem de cobre na urina de 24 horas entre 0,5 a 1,0 miligrama indicará que o paciente provavelmente estará no estado desejado, de balanço de cobre negativo.

Uso pediátrico

Não foram realizados estudos controlados de segurança e eficácia de dicloridrato de trientina em pacientes pediátricos.

Pacientes pediátricos com 6 anos de idade foram clinicamente tratados sem relatos de eventos adversos.

Uso geriátrico

Os estudos clínicos com dicloridrato de trientina não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada é insuficiente para determinar diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

WILLENTINE praticamente não tem impacto na habilidade de dirigir e/ou de usar máquinas.

Outros medicamentos e WILLENTINE

Interações medicamentosas e outras interações

Em geral, não devem ser administrado suplementos minerais, pois podem bloquear a absorção de WILLENTINE. No entanto, devido à dieta pobre em cobre, recomendada no tratamento da Doença de Wilson, pode ocorrer deficiência de ferro, especialmente em mulheres que menstruam, mulheres grávidas ou em crianças.

Se necessário, pode-se administrar ciclos curtos de ferro. Porém, como o ferro e WILLENTINE inibem a absorção um do outro, a administração de WILLENTINE e ferro deve ocorrer com duas horas de intervalo entre uma e outra.

WILLENTINE deve ser ingerido com o estômago vazio. Recomenda-se o intervalo de, pelo menos, uma ou duas horas após as refeições e, pelo menos, uma hora com relação a qualquer outro medicamento. Desta forma, WILLENTINE terá máxima absorção e haverá baixa probabilidade de ser inativado por ligação do metal no trato gastrointestinal.

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez Categoria C

O dicloridrato de trientina foi teratogênico em ratos em doses semelhantes à dose humana. As frequências de reabsorções e anormalidades fetais, incluindo hemorragia e edema, aumentaram enquanto os níveis de cobre fetal diminuíram quando o dicloridrato de trientina foi administrado nas dietas maternas de ratos. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

WILLENTINE deverá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto.

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. Porque muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando WILLENTINE for administrado a uma mãe que amamenta.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Manter o frasco bem fechado.

Armazenar entre 2 °C e 8 °C.

Prazo de validade de 24 meses, nas condições de armazenamento.

Uma vez aberto o frasco, o prazo de validade é de 60 dias nas condições de armazenamento preconizadas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde o medicamento em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não foi realizada a avaliação sistêmica da dose e/ou intervalo entre as doses. No entanto, a partir da limitada experiência clínica, a dose inicial recomendada de WILLENTINE é de 500 a 750 mg/dia para pacientes pediátricos e 750 a 1.250 mg/dia para adultos, administrados em doses divididas em duas, três ou quatro vezes ao dia. A dose pode ser aumentada para, no máximo, de 2.000 mg/dia para adultos ou 1.500 mg/dia para pacientes pediátricos entre 6 e 12 anos de idade.

A dose diária de WILLENTINE deve ser aumentada apenas quando a resposta clínica não for adequada ou quando a concentração de cobre livre no soro for persistentemente acima de 20 mcg / dL. A dose ideal de manutenção de longo prazo deve ser determinada em intervalos de 6 a 12 meses (veja PRECAUÇÕES, testes laboratoriais).

É importante que WILLENTINE seja administrado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou duas horas após as refeições e com, pelo menos, uma hora de diferença com qualquer outra medicação, refeição ou leite. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água e não devem ser abertas ou mastigadas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Se você esquecer de tomar uma dose, converse com o seu médico imediatamente.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A experiência clínica com WILLENTINE ainda é limitada.

Foram relatadas as seguintes reações adversas, em um estudo clínico com pacientes com Doença de Wilson que estavam em terapia com dicloridrato de trientina: deficiência de ferro, anemia (deficiência de ferro), anemia aplásica, anemia sideroblástica, lúpus eritematoso sistêmico; disartria, deterioração neurológica, rigidez muscular, espasmo muscular, miastenia gravis, nefrite lúpica, náuseas, colite, duodenite, exantema (rash). (ver FARMACOLOGIA CLÍNICA).

Além disso, foram relatadas as seguintes reações adversas pós comercialização: distonia, espasmo muscular, miastenia gravis.

WILLENTINE não está indicado no tratamento de cirrose biliar, mas um estudo com 4 pacientes tratados com dicloridrato de trientina para cirrose biliar primária relatou as seguintes reações adversas: azia; dor e sensibilidade epigástrica; espessamento, fissura e descamação da pele; anemia microcítica hipocrômica; gastrite aguda; úlceras aftóides; dor abdominal; melena; anorexia; mal-estar; cólicas; dor muscular; fraqueza; rabdomiólise.

Não foi possível estabelecer ou rejeitar uma relação causal entre o tratamento e as reações adversas.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe o seu médico ou o cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

A experiência com o uso de dicloridrato de trientina em doses acima das doses terapêuticas recomendadas é limitada. Nos casos do uso até 20 g (trientina base), não houve relatos de eventos adversos aparentes.

Uma dose maior, de 40 g (trientina base), resultou em tontura autolimitante e vômitos, sem seqüela clínica ou anomalias bioquímicas.

Em caso do uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800-5912745, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

Registro MS:

Farmacêutico Responsável: Luciane Mazzai Maguiroski

CRF-SC N.º 3793

Registrado por: MAWDSLEYS PHARMACEUTICALS DO BRASIL Ltda...

Rua Alameda Joaquim Eugênio de Lima, 680 Conj 34 - CEP
01403-000 - Jardim Paulista – São Paulo, São Paulo

CNPJ: 19.501.429/0001-90

Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 591 2745

Fabricado por: Apothecon Pharmaceuticals Pvt. Limited.
PADRA-JAMBUSAR HIGHWAY,
TAL-PADRA, VILLAGE--DABHASA- 391 440
VADODARA, GUJARAT, INDIA

Importado e distribuído por: MAWDSLEYS PHARMACEUTICALS DO BRASIL Ltda

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

(Incluir símbolo da reciclagem de papel)

Referências

1. Syprine product information (MSD—US), Rev 3/89, Rec 11/89
2. Harada M, Miyagawa K, Honma Y, et al. Excess copper chelating therapy for Wilson disease induces anemia and liver dysfunction. *Intern Med.* 2011;50(14):1461-1464. doi:10.2169/internalmedicine.50.5209
3. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson Disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(4):521-527. doi:10.1001/archneur.63.4.521
4. Perry AR, Pagliuca A, Fitzsimons EJ, Mufti GJ, Williams R. Acquired sideroblastic anaemia induced by a copperchelating agent. *Int J Hematol.* 1996;64(1):69-72. doi:10.1016/0925-5710(96)00457-4
5. Dahlman T, Hartvig P, Löfholm M, Nordlinder H, Lööf L, Westermarck K.
6. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *Q J Med.* 1995;88:609–16
7. Jang HJ, Jang JY, Kim KM. Appendiceal Orifice Inflammation in an 8-Year-Old Girl with Ulcerative Colitis Complicating Wilson's Disease. *Gut Liver.* 2010 Mar;4(1):126-8. doi: 10.5009/gnl.2010.4.1.126. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20479926; PMCID: PMC2871613
8. Boga S, Jain D, Schilsky ML. Trientine induced colitis during therapy for Wilson Disease: a case report and review of the literature. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Nov 20;16:30. doi: 10.1186/s40360-015-0031-z. PMID: 26589720; PMCID: PMC4654910
9. Zimbrea PC, et al. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's Disease: Treatment and prognostic considerations. *American Journal of Psychiatry* 172: 1068-1072, No. 11, Nov 2015 – USA
10. Kim B, Chung SJ, Shin HW. Trientine-induced neurological deterioration in a patient with Wilson's Disease. *J Clin Neurosci.* 2013;20(4):606-608. doi:10.1016/j.jocn.2012.02.041
11. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008;47(6):2089-2111. doi:10.1002/hep.22261
12. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028-35.e352. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.012
13. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson Disease. *Gastroenterology.* 2011;140(4):1189-1198.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.12.034
14. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology.* 2008;47(6):2089-2111. doi:10.1002/hep.22261
15. Epstein O, Sherlock S. Triethylene tetramine dihydrochloride toxicity in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980;78(6):1442-1445.

WILLENTINE (dicloridrato de trientine)