

WILLENTINE[®]

dicloridrato de trientina

Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil

Cápsula dura

250 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

WILLENTINE®

dicloridrato de trientina

APRESENTAÇÃO

Cápsula dura de 250 mg de dicloridrato de trientina em frasco plástico opaco com 100 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula contém 250 mg de dicloridrato de trientina e 7,50 mg de ácido esteárico.
Excipiente: Ácido esteárico.

INFORMAÇÕES PARA O 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções

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 administrados 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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

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

Manter o frasco bem fechado. Armazenar entre 2°C e 8°C.

Após aberto o frasco, o prazo de validade é de 60 dias em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade de 36 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.

Características do produto: Cápsula de gelatina dura tamanho cilíndrico "1" com tampa de cor laranja opaca impressa com "NA V" em tinta preta e corpo de cor branca opaca impresso com "101" em tinta preta. Cápsula preenchida com pó branco a branco amarelado.

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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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 eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

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

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 sequela 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. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5832.0002

Importado, registrado e comercializado 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

Produzido por:

Apothecon Pharmaceuticals Pvt. Limited.
PLOT NO. 1134, 1135, 1136, 1137, 1143B, 1144 A&B, 1138 A&B, PADRA-JAMBUSAR HIGHWAY, PO-
DABHASA-391440, TAL-PADRA, DIST-VADODARA - GUJARAT/INDIA.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/12/2024.



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, Löf L, Westermark 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.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/02/2021	0578975/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Atualizar os dados da empresa, nos textos de bula do medicamento Willentine, decorrentes de transferência de titularidade.	VP	250 mg x 100 cápsulas
13/07/2022	4423431/22-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/01/2022	0393040/22-8	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	13/06/2022	Formatação de texto (Apresentação e Composição). 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO ? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO ? DIZERES LEGAIS	VP	250 mg x 15, 30 e 100 cápsulas
27/01/2023	0088122/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/10/2022	4846302/22-7	11110 RDC 73/2016 - NOVO - MUDANÇA DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO MEDICAMENTO	21/01/2023	Formatação de texto (Apresentação e Composição). 5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO ?	VP	250 mg x 15, 30 e 100 cápsulas
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Formatação de texto 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO ? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO ?	VP	250 mg x 100 cápsulas

							<p>6. COMO DEVE USAR ESTE MEDICAMENTO ?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO ?</p> <p>DIZERES LEGAIS</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--