

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trientine/Tillomed 167 mg Καψάκιο, σκληρό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 167 mg τριεντίνης ισοδύναμο με 250 mg διϋδροχλωρικής τριεντίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

Καφέ αδιαφανές σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 1, με την ένδειξη "HP551" τυπωμένη με μαύρο μελάνι πάνω στο σώμα του καψάκιου και στο πώμα, γεμισμένο με λευκή προς υποκίτρινη σκόνη. Το μήκος του καψάκιου είναι μεταξύ 18,9 mm και 19,7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trientine/Tillomed 167 mg καψάκιο, σκληρό ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του Wilson σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας ≥ 5 με δυσανεξία στη θεραπεία με D-πενικιλλαμίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο από εξειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της νόσου του Wilson.

Δοσολογία

Η δόση εφόδου αντιστοιχεί συνήθως στη χαμηλότερη δόση εντός του συνιστώμενου εύρους η οποία, στη συνέχεια, πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κλινική απόκριση του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων):

Η συνιστώμενη δόση είναι 670-1.340 mg βάσης τριεντίνης (4-8 καψάκια) ημερησίως σε 2 έως 4 χωριστές δόσεις. Οι συνιστώμενες δόσεις εκφράζονται σε mg βάσης τριεντίνης (δηλαδή, όχι σε mg διϋδροχλωρικού άλατος της τριεντίνης) (βλ. ενότητα 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης στους συγκεκριμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση τριεντίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η παρακολούθηση για να αποφευχθεί τοξικότητα ή αναποτελεσματικότητα (βλ. ενότητα 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δόση εφόδου στην παιδιατρική είναι χαμηλότερη από αυτήν των ενηλίκων και εξαρτάται από την ηλικία και το σωματικό βάρος.

Παιδιά ≥ 5 ετών

Η βασισόμενη στο βάρος δόση δεν καθορίζεται, αλλά η αρχική δόση που χρησιμοποιείται γενικά είναι 20 mg/kg/ημέρα (ως διυδροχλωρική τριεντίνη) στρογγυλοποιημένη στο πλησιέστερο καψάκιο, χορηγούμενη σε 2 έως 4 χωριστές δόσεις. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 330-840 mg βάσης τριεντίνης (2-5 καψάκια). Η δόση συντήρησης τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση και το επίπεδο χαλκού στον ορό.

Παιδιά ηλικίας < 5 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τριεντίνης σε παιδιά ηλικίας < 5 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα καψάκια, σκληρά πρέπει να καταπίνονται με νερό. Είναι σημαντικό το Trientine/Tillomed 167 mg καψάκιο, σκληρό να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, τουλάχιστον μία ώρα πριν από γεύμα ή δύο ώρες μετά από γεύμα, και τουλάχιστον μία ώρα πριν ή/και μετά από άλλο φαρμακευτικό προϊόν, τροφές, ή γάλα (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν ασθενής μεταβαίνει από άλλη σύνθεση τριεντίνης, συνιστάται προσοχή, καθώς οι δόσεις που εκφράζονται σε βάση τριεντίνης ενδέχεται να μην είναι ισοδύναμες λόγω διαφορών στη βιοδιαθεσιμότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η τριεντίνη είναι παράγοντας χηλίωσης και έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα σιδήρου του ορού. Σε περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας ενδέχεται να απαιτούνται συμπληρώματα σιδήρου τα οποία πρέπει να χορηγούνται σε διαφορετική χρονική στιγμή (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός τριεντίνης και ψευδαργύρου. Υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση των δύο ουσιών και δεν μπορούν να δοθούν συγκεκριμένες συστάσεις δοσολογίας. (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με D-πενικιλλαμίνη, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις τύπου λύκου κατά την επακόλουθη θεραπεία με τριεντίνη. Ωστόσο, δεν μπορεί να διαπιστωθεί κατά πόσον υφίσταται αιτιολογική σχέση με την τριεντίνη.

Παρακολούθηση

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν το Trientine/Tillomed 167 mg καψάκιο, σκληρό πρέπει να τελούν υπό συστηματική ιατρική επίβλεψη και να παρακολουθούνται με σκοπό τον κατάλληλο έλεγχο των συμπτωμάτων και των επιπέδων χαλκού ώστε να επιτυγχάνεται η βελτιστοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Στόχος της θεραπείας συντήρησης είναι η διατήρηση των επιπέδων του ελεύθερου χαλκού στον ορό εντός αποδεκτών ορίων. Ο πιο αξιόπιστος δείκτης για την παρακολούθηση της θεραπείας είναι ο προσδιορισμός του ελεύθερου χαλκού στον ορό, ο οποίος υπολογίζεται βάσει της διαφοράς μεταξύ του ολικού χαλκού και του δεσμευμένου στη σερουλοπλασμίνη χαλκού (το φυσιολογικό επίπεδο του ελεύθερου χαλκού στον ορό είναι συνήθως 100 έως 150 μικρογραμμάρια/L).

Η μέτρηση της απέκκρισης του χαλκού στα ούρα μπορεί να διενεργείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρ' όλο που η θεραπεία χηλίωσης προκαλεί αύξηση των επιπέδων χαλκού στα ούρα, δεν αποτυπώνεται με ακρίβεια το πλεονάζον φορτίο χαλκού στον οργανισμό. Μπορεί όμως το επίπεδο αυτό να αποτελέσει χρήσιμο μέτρο ελέγχου της συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Κατά την έναρξη της θεραπείας χηλίωσης ενδέχεται να παρατηρηθεί επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της νευρολογικής επιδείνωσης, λόγω του πλεονάζοντος ελεύθερου χαλκού στον ορό κατά την αρχική απόκριση στη θεραπεία. Απαιτείται στενή παρακολούθηση για τη βελτιστοποίηση της δοσολογίας ή την προσαρμογή της θεραπείας, εάν είναι απαραίτητο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η υπερθεραπεία ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης ανεπάρκειας χαλκού. Απαιτείται παρακολούθηση των εκδηλώσεων υπερθεραπείας, ιδίως σε περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ανάγκες σε χαλκό μπορεί να μεταβληθούν, όπως κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.6) ή σε παιδιά στα οποία απαιτείται κατάλληλος έλεγχος των επιπέδων χαλκού προκειμένου να διασφαλίζεται η ορθή σωματική και νοητική ανάπτυξη.

Οι ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν τριεντίνη πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική ιατρική παρακολούθηση προκειμένου να ελέγχουν σωστά τα συμπτώματά τους και τα επίπεδα χαλκού τους. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται επίσης στενή παρακολούθηση της νεφρικής τους λειτουργίας ή/και ηπατική (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι δηλαδή ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Έχει καταδειχθεί ότι η τριεντίνη μειώνει τα επίπεδα σιδήρου στον ορό, μειώνοντας πιθανόν την απορρόφησή του και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να απαιτείται η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Καθότι ο σίδηρος και η τριεντίνη ενδέχεται να δρουν ανταγωνιστικά σε ό,τι αφορά την απορρόφησή τους, τα συμπληρώματα σιδήρου πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τριεντίνης.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συνοδό χρήση της τριεντίνης με ψευδάργυρο. Ο συνδυασμός τριεντίνης με ψευδάργυρο δεν συνιστάται, καθώς είναι πιθανή η αλληλεπίδραση του ψευδαργύρου με την τριεντίνη και η μείωση, ως εκ τούτου, της επίδρασης των δύο δραστικών ουσιών (βλ. ενότητα 4.4).

Δεδομένου ότι η απορρόφηση της τριεντίνης είναι μειωμένη όταν λαμβάνεται από το στόμα και ο κύριος μηχανισμός δράσης προϋποθέτει τη συστηματική της έκθεση (βλ. παράγραφο 5.1), είναι σημαντικό τα καψάκια, σκληρά να λαμβάνονται με άδειο στομάχι τουλάχιστον μία ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα και τουλάχιστον μια ώρα από τη λήψη άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, τροφής ή γάλακτος (βλ. Παράγραφο 4.2). Με τον τρόπο αυτό μεγιστοποιείται η απορρόφηση της τριεντίνης και μειώνεται η πιθανότητα της δέσμευσης του φαρμακευτικού

προϊόντος σε μέταλλα στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με τροφές και, συνεπώς, δεν είναι γνωστός ο βαθμός επίδρασης των τροφών στη συστηματική έκθεση της τριεντίνης.

Παρόλο που δεν έχει καταδειχθεί ότι τα αντιόξινα ασβεστίου ή μαγνησίου αλλοιώνουν την αποτελεσματικότητα της τριεντίνης, συνιστάται να λαμβάνονται ξεχωριστά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τριεντίνης στις έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή, η οποία οφείλεται πιθανόν στην ανεπάρκεια χαλκού που προκαλεί η τριεντίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεδομένου ότι ο χαλκός είναι απαραίτητος για την ορθή σωματική και νοητική ανάπτυξη, ενδέχεται να απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για να διασφαλιστεί ότι το έμβρυο δεν θα παρουσιάσει ανεπάρκεια χαλκού, η δε στενή παρακολούθηση της ασθενούς είναι ζωτικής σημασίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Trientine/Tillomed 167 mg καψάκιο, σκληρό μπορεί να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο εφόσον αξιολογηθούν προσεκτικά τα οφέλη έναντι των κινδύνων που συνεπάγεται η θεραπεία για την εκάστοτε ασθενή. Μεταξύ των παραγόντων που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη συγκαταλέγονται οι κίνδυνοι που συνδέονται με την ασθένεια καθεαυτή, τον κίνδυνο των διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπειών και την πιθανή τερατογόνο δράση της τριεντίνης.

Απαιτείται στενή παρακολούθηση της κύησης για την ανίχνευση πιθανής εμβρυϊκής ανωμαλίας και για την αξιολόγηση των επιπέδων χαλκού στον ορό της μητέρας καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η δοσολογία της τριεντίνης πρέπει να προσαρμόζεται κατά τρόπο που να διατηρούνται τα επίπεδα χαλκού στον ορό εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών. Βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που έλαβαν αγωγή με τριεντίνη πρέπει να παρακολουθούνται όσον αφορά τα επίπεδα χαλκού στον ορό και σερουλοπλασμίνης, όπως απαιτείται κατά περίπτωση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τριεντίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η απόφαση για το εάν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί/ να αποφευχθεί η θεραπεία με το Trientine/Tillomed 167 mg καψάκιο, σκληρό λαμβάνεται κατόπιν αξιολόγησης του οφέλους του θηλασμού για το παιδί και του οφέλους της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι γνωστό εάν την τριεντίνη επηρεάζει την ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Trientine/Tillomed 167 mg καψάκιο, σκληρό δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της τριεντίνης είναι η ναυτία. Κατά τη θεραπεία ενδέχεται να εκδηλωθούν σοβαρή σιδηροπενική αναιμία και σοβαρή κολίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Με τη χρήση της τριεντίνης για τη θεραπεία της νόσου του Wilson έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<i>Όχι συχνές:</i> Σιδηροβλαστική αναιμία. <i>Μη γνωστές:</i> σιδηροπενική αναιμία.
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<i>Συχνές:</i> ναυτία. <i>Μη γνωστές:</i> δωδεκαδακτυλίτιδα, κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής κολίτιδας).
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Όχι συχνές:</i> δερματικό εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα. <i>Μη γνωστές:</i> κνίδωση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι περιορισμένη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται, καθώς και να πραγματοποιηθούν οι απαραίτητες βιοχημικές αναλύσεις και να χορηγηθεί συμπτωματική θεραπεία. Δεν υπάρχει αντίδοτο για την τριεντίνη.

Σε ένα αναφερόμενο περιστατικό, υπερδοσολογία με 30 καψάκια δεν προκάλεσε εμφανείς ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε δεύτερο περιστατικό, μεγάλη υπερδοσολογία τριεντίνης (4.000 mg διυδροχλωρικού άλατος της τριεντίνης, 200 ταμπλέτες που ισοδυναμούν με 2.672 mg βάσης τριεντίνης) προκάλεσε αυτοπεριοριστική ζάλη και έμετο χωρίς περαιτέρω συνέπειες ή σημαντικές βιοχημικές ανωμαλίες.

Η χρόνια υπερθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη χαλκού και αναστρέψιμη σιδηροβλαστική αναιμία. Η υπερθεραπεία και η υπερβολική απώλεια χαλκού μπορούν να παρακολουθούνται με τις τιμές αποβολής χαλκού στα ούρα και χαλκού μη δεσμευμένου στη σερουλοπλασμίνη. Στενή παρακολούθηση απαιτείται για τη βελτιστοποίηση της δόσης ή την προσαρμογή της θεραπείας, αν χρειάζεται (βλ. ενότητα 4.4).

Ένα τρίτο περιστατικό υπερδοσολογίας με τριεντίνη εντοπίστηκε. Το περιστατικό αναφέρει μεγάλη υπερδοσολογία τριεντίνης (300 ταμπλέτες, συνολική δόση 60.000 mg διυδροχλωρικού άλατος της τριεντίνης, που ισοδυναμούν με 40.000 mg βάσης τριεντίνης), η οποία είχε ως

αποτέλεσμα αυτοπεριοριστική ζάλη την πρώτη ημέρα και ναυτία και έμετο τη δεύτερη μέρα. Όλα τα συμπτώματα ήταν αυτοπεριοριστικά και υποχώρησαν εντός 48 ωρών από την υπερδοσολογία. Λόγω των φαρμακολογικών επιδράσεων της τριεντίνης, ο ασθενής είχε χαμηλά επίπεδα χαλκού στον ορό και αυξημένο ουρικό χαλκό. Υπήρξαν ήπιες βιοχημικές ανωμαλίες (ελαφρά μείωση στον ψευδάργυρο και τον φώσφορο στον ορό, ελαφρά αύξηση στην κρεατινίνη στον ορό) που υποχώρησαν αυθόρμητα και/ή με τη χορήγηση υγρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, διάφορα φάρμακα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX12.

Μηχανισμός δράσης

Η τριεντίνη είναι παράγοντας χηλίωσης του χαλκού που συμβάλλει στην απομάκρυνση του χαλκού από το σώμα, σχηματίζοντας ένα σταθερό διαλυτό σύμπλοκο που αποβάλλεται από το νεφρό. Η τριεντίνη μπορεί επίσης να επιτύχει τη χηλίωση του χαλκού στο έντερο και να εμποδίσει έτσι την απορρόφηση του χαλκού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Έπειτα από χορήγηση από του στόματος μίας δόσης 167 mg βάσης τριεντίνης (250 mg διυδροχλωρικού άλατος της τριεντίνης) από το <{(Invented) name}> σε υγιή υποκείμενα, η τριεντίνη απορροφήθηκε γρήγορα με μέση τιμή T_{max} 1,25 ώρες. Ο τελικός ρυθμός αποβολής (K_{el}) και η τελική ημιζωή ($t_{1/2}$) για την τριεντίνη ήταν $0,10 \pm 0,07 h^{-1}$ και $11,26 \pm 7,54 h$. Οι τιμές C_{max} ήταν $933,99 \pm 345,99 ng/mL$ και οι τιμές AUC_{0-t} ήταν $3.771,15 \pm 1.962,20 hr.ng/mL$.

Τρόφιμα: Η πρόσληψη τροφής εμποδίζει την απορρόφηση, όπως έχει φανεί από τις τιμές C_{max} και τη μειωμένη περιοχή κάτωθι της καμπύλης (AUC).

Κατανομή

Ο κεντρικός και περιφερειακός όγκος κατανομής είναι 393 L και 252 L αντίστοιχα, πράγμα που υποδεικνύει ότι η τριεντίνη κατανέμεται ευρέως στο ανθρώπινο σώμα, όπου συσσωρεύση σε ορισμένους ιστούς είναι πιθανό να συμβεί.

Βιομετασχηματισμός

Δύο κύριοι μεταβολίτες της τριεντίνης ανιχνεύθηκαν στα ανθρώπινα ούρα, η N_1 -ακετυλοτριαιθυλενοτετραμίνη (MAT) και η N_1,N_{10} -διακετυλοτριαιθυλενοτετραμίνη (DAT).

Αποβολή

Η τριεντίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται γρήγορα στα ούρα, παρόλο που χαμηλά επίπεδα τριεντίνης ανιχνεύονται στο πλάσμα ακόμη και 20 ώρες μετά τη χορήγηση της. Η μη απορροφηθείσα τριεντίνη αποβάλλεται μέσω των κοπράνων.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στο πλάσμα ανθρώπων κατέδειξε γραμμικότητα των δόσεων της τριεντίνης που χορηγήθηκαν από το στόμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν όμως σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με την ακόλουθη πιθανή σχέση ως προς την κλινική χρήση:

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Όταν χορηγήθηκε σε ποντίκια μέσω του νερού πόσης, η τριεντίνη προκάλεσε αυξημένη συχνότητα φλεγμονής του διάμεσου πνευμονικού χώρου και περιπυλαία λιπώδη διήθηση του ήπατος. Στον σπλήνα των αρρένων ζώων παρατηρήθηκε πολλαπλασιασμός των αιμοποιητικών κυττάρων. Στα άρρενα ζώα μειώθηκε το βάρος των νεφρών και του σώματος, όπως επίσης και η κενотоπιώση του κυτταροπλάσματος των νεφρών. Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) προσδιορίστηκε σε περίπου 92 mg/kg/ημερησίως για τα άρρενα και 99 mg/kg/ημερησίως για τα θήλεα. Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις τριεντίνης έως 600 mg/kg/ημερησίως για διάρκεια 26 εβδομάδων, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα κατέδειξαν δόσοεξαρτώμενη επίπτωση και σοβαρότητα της εστιακής χρόνιας διάμεσης πνευμονοπάθειας συνοδευόμενης από ίνωση του κυψελιδικού τοιχώματος. Οι μικροσκοπικές αλλαγές στους πνεύμονες χαρακτηρίστηκαν ως ενδεικτικές μιας εμμένουσας φλεγμονώδους αντίδρασης ή εμμένουσας τοξικής δράσης στα κυψελιδικά κύτταρα. Έχοντας υπόψη ότι η τριεντίνη διαθέτει ερεθιστικές ιδιότητες, εκτιμήθηκε ότι η χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια που παρατηρήθηκε αιτιολογείται από την κυτταροτοξική δράση της τριεντίνης κατά τη συσσώρευσή της στα κύτταρα του επιθηλίου των βρογχιολίων και στα κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα. Τα ευρήματα αυτά δεν ήταν αναστρέψιμα. Το NOAEL στους επίμυες ορίστηκε στα 50 mg/kg/ημερησίως για τα θήλεα, ενώ δεν ορίστηκε NOAEL για τα άρρενα.

Στο πλαίσιο μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, σκύλοι οι οποίοι έλαβαν από το στόμα δόσεις τριεντίνης έως 300 mg/kg/ημερησίως παρουσίασαν νευρολογικά ή/και μυοσκελετικά κλινικά συμπτώματα (μη φυσιολογικό βάδισμα, αταξία, αδύναμα άκρα, τρόμο), τα οποία αποδόθηκαν στην εξάντληση του χαλκού που προκαλεί η δράση της τριεντίνης. Το NOAEL ορίστηκε στα 50 mg/kg/ημερησίως διασφαλίζοντας περιθώρια ασφάλειας περίπου 4 στα άρρενα και 17 στα θήλεα, τα οποία προσεγγίζουν τα θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους.

Γονοτοξικότητα

Συνολικά, η τριεντίνη κατέδειξε θετική δράση σε μελέτες γονιδιοτοξικότητας *in vitro*, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής Ames και των δοκιμών γονιδιοτοξικότητας σε κύτταρα θηλαστικών. Ωστόσο, μελέτες *in vivo* σε ποντικούς κατέδειξαν αρνητική δράση της τριεντίνης στη δοκιμή μικροπυρήνων.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Όταν τα τροφικά κατά τη διάρκεια της κύησης λάμβαναν διατροφή που περιείχε τριεντίνη, η συχνότητα των περιστατικών εμβρυϊκής απορρόφησης και η συχνότητα των μη φυσιολογικών τελειόμηνων εμβρύων κατέδειξε δόσοεξαρτώμενη αύξηση. Οι επιδράσεις αυτές προκαλούνται πιθανόν από ανεπάρκεια χαλκού και ψευδαργύρου οφειλόμενη στην τριεντίνη.

Τοπική ανοχή

Δεδομένα που προέκυψαν μέσω προσομοίωσης σε υπολογιστή (*in silico*) υποδεικνύουν ότι η τριεντίνη διαθέτει ερεθιστικές και ευαισθητοποιητικές ιδιότητες. Στο πλαίσιο δοκιμών μεγιστοποίησης που διενεργήθηκαν σε ινδικά χοιρίδια έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα στο δυναμικό ευαισθητοποίησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψάκιου

Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψάκιου

Ζελατίνη

Λαυρυλοθειικό νάτριο

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Το μελάνι εκτύπωσης περιέχει

Κόμμεα λάκκας

Προπυλενογλυκόλη

Υδροξείδιο του καλίου

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης θερμοκρασίας. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή αδιαφανής φιάλη HDPE με πώμα PP ασφαλείας για τα παιδιά
Μέγεθος συσκευασίας: 100 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ