

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trientina Waymade 200 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 300 mg de trientina dihidrocloruro equivalente a 200 mg de trientina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de gelatina dura cilíndrica de tamaño "1" (longitud $19,30 \pm 0,40$ mm) con una tapa opaca de color blanco impresa con "NAV" en tinta negra y un cuerpo opaco de color blanco, impreso con "121" en tinta negra. La cápsula contiene un polvo de blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Trientina está indicada para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años de edad o mayores que no toleran el tratamiento con D-penicilamina.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento solo debe iniciarlo un médico especialista que tenga experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Wilson.

Posología

La dosis inicial correspondería habitualmente a la dosis más baja recomendada y debe adaptarse posteriormente en función de la respuesta clínica del paciente (ver sección 4.4).

Adultos

La dosis recomendada está comprendida entre 800 mg y 1600 mg (entre 4 y 8 cápsulas) al día de 2 a 4 dosis fraccionadas.

Las dosis recomendadas de Trientina Waymade cápsulas se expresan en mg de trientina como base (es decir, no en miligramos de sal trientina dihidrocloruro) (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La información clínica disponible sobre trientina es insuficiente para determinar si hay diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y más jóvenes. En general, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, que se debe empezar generalmente por la dosis mínima recomendada para adultos, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia renal

Existe poca información en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal es la misma que para los adultos. Para conocer las precauciones específicas, ver sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Existe poca información en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es la misma que para los adultos. Para conocer las precauciones específicas, ver sección 4.4.

Pacientes que presentan principalmente síntomas hepáticos

La dosis recomendada en los pacientes que presentan principalmente síntomas hepáticos es la misma que la dosis recomendada en adultos. Sin embargo, se aconseja supervisar cada dos a tres semanas después de iniciar el tratamiento con trientina a los pacientes que presenten síntomas hepáticos.

Pacientes que presentan principalmente síntomas neurológicos

Las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos. Sin embargo, el ajuste ascendente de dosis se debe realizar con moderación y consideración, adaptándose a la respuesta clínica del paciente, como el empeoramiento del temblor, ya que podría haber riesgo de deterioro neurológico al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4). Se aconseja también supervisar a los pacientes que presenten síntomas neurológicos cada una a dos semanas después de iniciar el tratamiento con trientina hasta llegar a la dosis indicada.

Población pediátrica

La dosis es menor que en los adultos y depende de la edad y del peso corporal. La dosis debe ajustarse a la respuesta clínica. Se han usado entre 400 y 1000 mg (entre 2 y 5 cápsulas) al inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Niños menores de 5 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trientina en niños menores de 0 a 5 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía oral.

Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.

Es importante administrar este medicamento con el estómago vacío, como mínimo 1 hora antes o 2 horas después de las comidas y, al menos, con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda precaución cuando se cambie el tratamiento de un paciente desde otra formulación de trientina, ya que existen diferentes sales de trientina que podrían tener distintos contenidos de trientina (base) y otras biodisponibilidades. Podría ser necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

La trientina es un quelante que, según se ha demostrado, reduce los niveles séricos de hierro. Podrían necesitarse suplementos de hierro en algunos casos. El hierro oral concomitante debe administrarse a una hora diferente de la trientina (ver sección 4.5).

No se recomienda la combinación de trientina con cinc. Los datos disponibles sobre el uso concomitante son solo limitados y no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas.

No hay pruebas de que los antiácidos con calcio y magnesio alteren la eficacia de la trientina, pero se recomienda espaciar su administración (ver sección 4.5).

En pacientes tratados anteriormente con D-penicilamina, se han descrito reacciones pseudolúpicas durante el tratamiento posterior con trientina. Sin embargo, no es posible determinar si existe una relación causal con la trientina.

Supervisión

Los pacientes que reciban trientina deben permanecer bajo supervisión médica periódica usando todos los datos clínicos disponibles para hacer un control adecuado de los síntomas clínicos y de los niveles de cobre con el fin de optimizar el tratamiento. Se recomienda que la frecuencia de supervisión sea de, al menos, dos veces al año. Se aconseja una supervisión más frecuente durante la fase inicial del tratamiento y durante las fases de progresión de la enfermedad o cuando se realicen ajustes de la dosis conforme a la decisión del médico que trate al paciente (ver sección 4.2).

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es mantener los niveles plasmáticos de cobre libre (también denominado cobre plasmático sin ceruloplasmina) y la excreción de cobre en la orina dentro de límites aceptables.

La determinación del cobre libre en suero, calculado usando la diferencia entre el cobre total y el cobre fijado a ceruloplasmina (el nivel normal de cobre libre en suero se encuentra habitualmente entre 100 y 150 microgramos/l), puede ser un índice útil para supervisar el tratamiento.

La medición de la excreción del cobre en la orina puede llevarse a cabo durante el tratamiento. Como el tratamiento quelante lleva a un aumento en los niveles de cobre en orina, esta podría no reflejar/no reflejará de forma precisa el exceso de carga de cobre en el cuerpo, pero podría ser una medida útil del cumplimiento del tratamiento.

El uso de los intervalos objetivo para los parámetros de cobre adecuados se describe en las guías de práctica clínica relacionadas con la enfermedad de Wilson.

Como sucede con todos los agentes anticobre, el sobret ratamiento comporta un riesgo de déficit de cobre, especialmente perjudicial en niños y mujeres embarazadas (ver sección 4.6), ya que el cobre es necesario para un crecimiento y desarrollo mental correctos. Por lo tanto, deben vigilarse las manifestaciones de sobret ratamiento.

Los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática que reciban trientina deben permanecer bajo supervisión médica periódica para un control adecuado de los síntomas y de los niveles de cobre. También se recomienda una vigilancia estrecha de la función renal y/o hepática en estos pacientes (ver sección 4.2).

Al comienzo del tratamiento quelante puede producirse un empeoramiento de los síntomas neurológicos debido al exceso de cobre sérico libre durante la respuesta inicial al tratamiento. Es posible que este efecto sea más evidente en pacientes con síntomas neurológicos preexistentes. Se recomienda vigilar de cerca a

los pacientes para detectar dichos signos y síntomas, y considerar un ajuste de la dosis cuidadoso para alcanzar la dosis terapéutica recomendada y para disminuir la dosis cuando sea preciso.

Se deben considerar los ajustes de la dosis de trientina si aparecen signos de eficacia reducida, como aumento (persistente) de las enzimas hepáticas y empeoramiento del temblor. Cuando se ajusten las dosis de trientina, se deben hacer poco a poco. La dosis de trientina también se puede bajar si se producen los efectos secundarios de la trientina, como molestias gastrointestinales y cambios hematológicos. Las dosis de trientina deben reducirse a una dosis más tolerable y pueden aumentarse de nuevo una vez resueltos los efectos secundarios.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Cinc

No hay datos suficientes para respaldar el uso concomitante de cinc y trientina. No se recomienda combinar trientina con cinc, ya que es probable que se produzca una interacción que disminuiría el efecto de los dos principios activos.

Otros agentes anticobre

No se han realizado estudios de interacciones sobre la administración concomitante de trientina con D-penicilamina.

Alimentos

La trientina se absorbe mal tras su administración oral y los alimentos inhiben más su absorción. Se han realizado estudios de interacciones de la trientina con alimentos concretos en sujetos sanos que han mostrado una reducción del grado de absorción de la trientina de hasta el 45 %. La exposición sistémica es fundamental para su principal mecanismo de acción, la quelación del cobre (ver sección 5.1). Por lo tanto, se recomienda tomarla como mínimo 1 hora antes o 2 horas después de las comidas y al menos con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche para permitir la máxima absorción y reducir la probabilidad de que se formen complejos por unión a metales en el tubo digestivo (ver sección 4.2).

Otros productos

Se ha observado que la trientina disminuye los niveles de hierro en el suero. Por lo tanto, podrían necesitarse suplementos de hierro en algunos casos. El hierro oral concomitante y otros metales pesados deben administrarse a una hora diferente de la trientina para evitar la formación de complejos (ver sección 4.4).

Pese a que no hay pruebas de que los antiácidos con calcio y magnesio alteren la eficacia de la trientina, es recomendable espaciar su administración (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de trientina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, que fue probablemente un resultado de un déficit de cobre inducido por la trientina (ver sección 5.3).

La trientina solo debe utilizarse en el embarazo tras sopesar cuidadosamente los beneficios comparado con los riesgos de interrumpir el tratamiento en cada paciente. Los factores que deben tenerse en cuenta son los riesgos asociados a la falta de tratamiento o el tratamiento insuficiente de la enfermedad de Wilson, los

riesgos relacionados con el estadio de la enfermedad, el riesgo de los tratamientos alternativos disponibles y los posibles efectos de la trientina (ver sección 5.3).

Si se va a continuar con el tratamiento con trientina después del análisis de riesgos frente a beneficios, se debe considerar reducir la dosis de trientina a la dosis eficaz más baja y vigilar el cumplimiento terapéutico.

Se debe realizar un control estricto del embarazo para detectar cualquier posible anomalía fetal y para evaluar los niveles séricos de cobre materno durante toda la gestación. La dosis de trientina se debe ajustar para mantener los niveles séricos de cobre dentro del intervalo normal. El cobre es necesario para el crecimiento y el desarrollo mental correctos, por lo que pueden necesitarse ajustes de la dosis para garantizar que el feto no presente un déficit de cobre y es fundamental una vigilancia minuciosa de la paciente (ver sección 4.4).

En caso necesario, se deben vigilar los niveles séricos de cobre en los recién nacidos de madres en tratamiento con trientina.

Lactancia

Hay datos clínicos limitados que sugieran que la trientina no se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se sabe si la trientina tiene algún efecto en la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trientina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pueden producirse náuseas frecuentemente al iniciar el tratamiento y a veces aparecen erupciones cutáneas. Se han descrito casos de duodenitis y colitis grave. Puede producirse deterioro neurológico al inicio del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se muestra la tabla de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel SOC y Término preferente). Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	<i>Reacción adversa</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Poco frecuentes: anemia
	Poco frecuentes: anemia aplásica
	Poco frecuentes: anemia sideroblástica
Trastornos del sistema nervioso:	Poco frecuentes: distonía
	Poco frecuentes: temblor
	Frecuencia no conocida: disartria
	Frecuencia no conocida: rigidez muscular
Trastornos del sistema inmunológico:	Frecuencia no conocida: síndrome pseudolúpico
	Frecuencia no conocida: nefritis lúpica

Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas
	Frecuencia no conocida: colitis
	Frecuencia no conocida: duodenitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: erupción cutánea

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han descrito casos de deterioro neurológico al principio del tratamiento en pacientes con enfermedad de Wilson tratados con quelantes de cobre, incluida la trientina, que han cursado con síntomas de, por ejemplo, distonía, rigidez, temblor y disartria (ver sección 4.2).

Población pediátrica

El estudio sobre un número limitado de niños de edades comprendidas entre los 5 y los 17 años al inicio del tratamiento indican que es previsible que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños sean iguales que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos ocasionales de sobredosis de trientina. En casos con hasta 20 g de trientina como base no se han notificado efectos adversos aparentes. Una sobredosis importante de 40 g de trientina como base produjo mareos autolimitantes y vómitos, sin que se notificaran otras secuelas clínicas ni anomalías bioquímicas significativas.

En caso de sobredosis, se debe observar al paciente, realizar un análisis bioquímico adecuado y administrar un tratamiento sintomático. No existe antídoto.

El tratamiento excesivo crónico puede ocasionar un déficit de cobre y anemia sideroblástica reversible. El sobretratamiento y la eliminación del exceso de cobre se pueden vigilar utilizando los valores de excreción urinaria de cobre y de cobre no unido a la ceruloplasmina. Se necesita una estrecha vigilancia para optimizar la dosis o para adaptar el tratamiento en caso necesario (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, varios productos para el tracto alimentario y el metabolismo. código ATC: A16AX12

Mecanismo de acción

La trientina es un quelante selectivo del cobre que mejora la eliminación sistémica del cobre divalente al formar un complejo estable que es fácilmente excretado por los riñones. Es un quelante con una estructura parecida a la de la poliamina y al quelarse forma un complejo estable con los cuatro nitrógenos constituyentes en un anillo plano. De este modo, la acción farmacodinámica de la trientina depende de su propiedad química de quelación del cobre y no de su interacción con receptores, sistemas enzimáticos o cualquier otro sistema biológico que pudiera diferir entre especies. La trientina también podría quelar el cobre de los intestinos y, de ese modo, inhibir la absorción del cobre.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No se ha establecido la biodisponibilidad de trientina en los seres humanos. Según los datos preclínicos, el mecanismo de absorción y el elevado efecto de primer paso, se espera que la biodisponibilidad de la trientina sea baja y muy variable después de la administración oral. En los ensayos clínicos se ha demostrado que la trientina se absorbe con un t_{\max} entre 0,5 y 6 horas después de la dosis en voluntarios sanos y pacientes. La exposición a la trientina es muy variable entre los sujetos, con una variación de hasta un 60 %.

El consumo de alimentos en los 30 minutos previos a la administración de la trientina retrasa en 2 horas el tiempo transcurrido hasta las concentraciones máximas y reduce el grado de absorción de la trientina en un 45 % aproximadamente.

Distribución

La trientina tiene una escasa fijación a proteínas plasmáticas humanas y se distribuye de forma amplia en los tejidos, midiéndose concentraciones relativamente altas en el hígado, el corazón y los riñones de las ratas.

Biotransformación

La trientina se acetila en dos metabolitos principales, N(1)-acetiltriétilenotetramina (MAT) y N(1),N(10)-diacetiltriétilenotetramina (DAT). Los datos clínicos en pacientes sanos indican que la exposición plasmática al metabolito MAT es aproximadamente 3 veces mayor que la de la trientina sin cambios, mientras que la exposición al metabolito DAT es ligeramente menor en comparación con la trientina. Los metabolitos de la trientina tienen propiedades quelantes de Cu. Sin embargo, la estabilidad de estos complejos de Cu es baja debido a la introducción de los grupos acetilo. Los datos clínicos en voluntarios sanos sugieren una contribución limitada de la actividad quelante de los metabolitos MAT y DAT. Todavía no se ha determinado el grado de contribución de MAT y DAT en el efecto global de trientina sobre los niveles de cobre en los pacientes con enfermedad de Wilson.

La trientina se metaboliza por acetilación a través de espermidina/espermina N-acetiltransferasa y no a través de N-acetiltransferasa 2.

Eliminación

Después de la absorción, la trientina y sus metabolitos se excretan rápidamente en la orina, fijados o no fijados al cobre. La fracción de la trientina no absorbida administrada por vía oral se fija al cobre intestinal y se elimina mediante excreción fecal.

La vida media de eliminación de la trientina es de aproximadamente 4 horas (media $t_{1/2}$ de $3,8 \pm 1,3$ horas medida en estado estacionario en pacientes con enfermedad de WD y de $4,4 \pm 4,7$ horas medida después de una dosis única en voluntarios sanos). Las vidas medias de eliminación de los dos metabolitos eran de $14,1 \pm 3,7$ horas para MAT y de $8,5 \pm 3,0$ horas para DAT después de la administración de una dosis única de trientina en pacientes sanos.

Poblaciones especiales

Edad/sexo/peso corporal

Los datos de los estudios clínicos realizados en pacientes adultos sanos indican que la edad, el sexo y el peso corporal no parecen influir en la farmacocinética de la trientina.

Origen étnico

No se han realizado análisis farmacocinéticos de diferencias interétnicas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según una serie de estudios de investigación de farmacología de seguridad cardiovascular, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para el desarrollo embriofetal.

Los efectos en los estudios no clínicos han sido congruentes en gran medida con el déficit de cobre inducido en el plasma y el hígado de animales que anteriormente tenían niveles normales de cobre y, por ello, podrían atribuirse a la acción farmacológica de la trientina. Entre los principales hallazgos toxicológicos relacionados con la trientina, que se observaron generalmente en todas las especies examinadas, se incluyeron pérdida de peso corporal o menor aumento de peso corporal, alteración de los electrolitos urinarios, niveles bajos de cobre en plasma y varios cambios histopatológicos en los pulmones (principalmente neumonitis intersticial). Todos los efectos fueron reversibles a excepción de los hallazgos pulmonares. No obstante, los niveles de dosis en los que se observaron estos efectos son muy superiores a los que se utilizan clínicamente. Además, había algunas dudas sobre la relación con la trientina, ya que los hallazgos pulmonares también se observaron en la mayoría de los perros de control en el estudio de 26 semanas. En los perros, se observaron ataxia, temblores, marcha anormal e inactividad después de administrar niveles muy altos de trientina. También se identificaron algunas anomalías neurológicas funcionales, especialmente en animales gravemente afectados, aunque no se observó ningún daño nervioso relacionado. La electrocardiografía tampoco se vio afectada.

En las hembras preñadas, la trientina a dosis altas relacionada con reducciones significativas en el cobre sérico reveló un efecto temprano en la supervivencia del embrión y un peso fetal ligeramente inferior. No se observó toxicidad embriofetal con niveles de dosis más bajos a pesar de las reducciones en el cobre sérico relacionadas con la dosis. Estos efectos se observaron solo con exposiciones que excedían suficientemente la exposición máxima en seres humanos, con poca relevancia para el uso clínico.

No se dispone de datos de fertilidad, pero la ciclicidad de los estrógenos no se vio afectada y los órganos reproductores no se identificaron como órganos diana en los estudios generales de toxicidad con dosis repetidas.

La FDS de la trietilenetetramina de 2002 de la OCDE clasifica el perfil genotóxico de la trientina como de baja prioridad/preocupación. Se obtuvieron algunos datos positivos de mutagenicidad *in vitro*, pero los sistemas de pruebas *in vivo* no mostraron actividad mutagénica. Hasta la fecha no se han realizado ensayos del poder cancerígeno en animales a largo plazo con la trientina por vía oral, pero por vía dérmica no hubo aumentos de cánceres superiores a los valores iniciales. Además, existen pruebas que sugieren que la trientina en realidad reduce el daño endógeno del ADN en una cepa de rata (Long-Evans Cinnamon) que se considera que representa un modelo adecuado de la enfermedad de Wilson. Esto sugiere un riesgo carcinogénico reducido para los pacientes con enfermedad de Wilson como resultado del tratamiento con trientina.

La trientina dihidrocloruro es un irritante conocido, especialmente para las membranas mucosas, las vías respiratorias superiores y la piel, e induce sensibilización de la piel en cobayas, ratones y seres humanos (FDS de la trietilenetetramina de 2002 de la OCDE).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Ácido esteárico

Cubierta capsular

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión:

Laca

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

Después de la primera apertura del frasco: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado y conservar el desecante de gel de sílice en el frasco, para protegerlo de la humedad.

NO ingerir el desecante.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco redondo blanco de polietileno de alta densidad (HDPE), que contiene un desecante de gel de sílice, y cerrado con una tapa de rosca de polipropileno blanco con revestimiento de sello térmico de inducción.

Tamaño del envase: 1 frasco de 100 cápsulas duras.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88,
1101CM Amsterdam,
Países Bajos.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88131

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024