

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trientine Waymade 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 300 mg triëntine-dihydrochloride, overeenkomend met 200 mg triëntine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Cilindrische maat "1" harde gelatinecapsule (slotlengte - $19,30 \pm 0,40$ mm) met een ondoorzichtige, wit gekleurde dop bedrukt met "NAV" in zwarte inkt en een ondoorzichtige, wit gekleurde behuizing, bedrukt met "121" in zwarte inkt. De capsule is gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Trientine Waymade is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen van ≥ 5 jaar oud, die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen worden gestart door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van de ziekte van Wilson.

Dosering

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

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 800-1.600 mg (4-8 capsules) per dag verdeeld over 2 tot 4 doses.

De aanbevolen doses van Trientine Waymade worden uitgedrukt als mg triëntinebasis (d.w.z. niet in mg van het triëntine-dihydrochloridezout) (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is onvoldoende klinische informatie beschikbaar over Trientine Waymade om te bepalen of er verschillen in respons bestaan tussen oudere en jongere patiënten. In het algemeen moet voorzichtigheid worden betracht bij de dosisselectie, doorgaans door te starten aan de lage kant van het dosisbereik zoals aanbevolen voor volwassenen, rekening houdend met de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en met gelijktijdige ziekte of behandeling met andere geneesmiddelen.

Nierfunctiestoornis

Er is beperkte informatie bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De aanbevolen dosis voor patiënten met een nierfunctiestoornis is daarom dezelfde als die voor volwassenen. Zie rubriek 4.4 voor specifieke voorzorgen.

Leverfunctiestoornis

Er is beperkte informatie bij patiënten met een leverfunctiestoornis. De aanbevolen dosis voor patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom dezelfde als die voor volwassenen. Zie rubriek 4.4.

Patiënten die voornamelijk symptomen van een leverfunctiestoornis vertonen

De aanbevolen dosis voor patiënten die voornamelijk symptomen van een leverfunctiestoornis vertonen, is dezelfde als de aanbevolen dosis voor volwassenen. Het wordt echter aangeraden om patiënten die symptomen van een leverfunctiestoornis vertonen, om de twee tot drie weken te controleren na aanvang van de behandeling met Trientine Waymade.

Patiënten die voornamelijk neurologische symptomen vertonen

De dosisaanbevelingen zijn dezelfde als voor volwassenen. Opwaartse titratie dient echter gematigd en weloverwogen te worden uitgevoerd, en dient te worden aangepast op basis van de klinische respons van de patiënt, zoals de verergering van tremor, aangezien patiënten bij aanvang van de behandeling een risico kunnen lopen op neurologische verslechtering (zie rubriek 4.4). Het wordt verder aangeraden om patiënten die neurologische symptomen vertonen, om de een tot twee weken te controleren na aanvang van de behandeling met Trientine Waymade tot de beoogde dosis wordt bereikt.

Pediatrische patiënten

De dosis is lager dan voor volwassenen en is afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht. De dosis dient te worden aangepast op basis van de klinische respons; bij aanvang van de behandeling wordt 400-1.000 mg (2 – 5 capsules) gebruikt (zie rubriek 4.4).

Kinderen van < 5 jaar oud

De veiligheid en werkzaamheid van Trientine Waymade bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 5 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt.

Het is belangrijk dat Trientine Waymade wordt ingenomen op een lege maag, ten minste één uur vóór of twee uur na de maaltijd en met ten minste één uur ertussen bij inname van een ander geneesmiddel, voedsel of melk (zie rubriek 4.5).

4.3. Contra-indicaties

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer een patiënt van een andere triëntineformulering wordt overgezet, is voorzichtigheid geboden omdat er verschillende triëntinezouten beschikbaar zijn die mogelijk een andere triëntine-inhoud (- basis) en een andere biologische beschikbaarheid hebben. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Triëntine is een chelerend middel waarvan is geconstateerd dat het de ijzerconcentratie in serum verlaagt. IJzersupplementen kunnen in sommige gevallen nodig zijn. Bij gelijktijdige behandeling met oraal toegediend ijzer dient dit op een ander moment dan triëntine te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van triëntine met zink wordt niet aanbevolen. Er zijn slechts beperkte gegevens over gelijktijdig gebruik beschikbaar en er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan.

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat calcium- of magnesium-antacida de werkzaamheid van triëntine veranderen, is het aan te bevelen om deze apart in te nemen (zie rubriek 4.5).

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

Controle

Patiënten die Trientine Waymade krijgen, dienen onder regelmatig medisch toezicht te blijven en te worden gecontroleerd met gebruik van alle beschikbare klinische gegevens voor een goede controle van de klinische symptomen en koperconcentraties, om de behandeling te optimaliseren. De aanbevolen controlefrequentie is ten minste tweemaal per jaar. Frequentere controles worden geadviseerd tijdens de aanvangsfase van de behandeling, tijdens ziekteprogressie of wanneer er dosisaanpassingen worden gedaan. Dit dient te worden besloten door de behandelend arts (zie rubriek 4.2).

Het doel van de onderhoudsbehandeling is om de concentratie vrij koper in het plasma (ook bekend als niet-ceruloplasmineplasmakoper) en de koperuitscheiding in de urine binnen aanvaardbare grenzen te houden.

De bepaling van vrij koper in serum, wat wordt berekend aan de hand van het verschil tussen het totale koper en het aan ceruloplasmine gebonden koper (de normale concentratie vrij koper in het serum is doorgaans 100 tot 150 microgram/l), kan een nuttige indicator zijn voor het controleren van de therapie.

De meting van koperuitscheiding in de urine kan tijdens de therapie worden uitgevoerd. Aangezien chelatietherapie tot een toename van de koperconcentratie in de urine leidt, zal dit (mogelijk) geen juiste afspiegeling geven van de overmatige koperbelasting van het lichaam, maar kan dit nuttig zijn om de therapietrouw te bepalen.

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

Zoals met alle anti-kopermiddelen brengt overbehandeling het risico van koperdeficiëntie met zich mee, hetgeen vooral schadelijk is voor kinderen en zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6) daar men koper nodig heeft voor een goede groei en geestelijke ontwikkeling. Daarom dient er controle op manifestaties van overbehandeling te worden uitgevoerd.

Patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis die triëntine krijgen, dienen onder regelmatig medisch toezicht te blijven voor een goede controle van de symptomen en koperconcentraties. Het wordt ook aanbevolen om de nier- en/of leverfunctie van deze patiënten nauwlettend in het oog te houden (zie rubriek 4.2).

Aan het begin van de chelatietherapie kan verergering van neurologische symptomen optreden door een overmaat aan vrij koper in het serum tijdens de initiële respons op de behandeling. Dit effect is mogelijk duidelijker bij patiënten met reeds bestaande neurologische symptomen. Het wordt aanbevolen om bij patiënten goed te letten op die tekenen en symptomen, zorgvuldig te titreren om de aanbevolen therapeutische dosis te bereiken en om de dosis te verlagen wanneer dat nodig is.

Er moet een aanpassing worden overwogen in de dosis triëntine als er tekenen van verminderde werkzaamheid optreden, zoals een (aanhoudende) stijging van leverenzymen en verergering van tremor. Als de dosis triëntine wordt aangepast, dient dit in kleine stappen te gebeuren. De dosis triëntine mag ook worden verlaagd als er bijwerkingen van triëntine optreden, zoals gastro-intestinale klachten en hematologische veranderingen. De doses triëntine moeten dan worden verlaagd naar een meer verdraagbare dosis en mogen terug worden verhoogd wanneer de bijwerkingen zijn verdwenen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Zink

Er zijn onvoldoende gegevens ter ondersteuning van het gelijktijdig gebruik van zink en triëntine. De combinatie van triëntine met zink wordt niet aanbevolen aangezien een interactie van zink met triëntine waarschijnlijk is, waardoor de invloed van beide werkzame stoffen wordt verminderd.

Andere antikopermiddelen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties bij de gelijktijdige toediening van triëntine en D- penicillamine.

Voedsel

Triëntine wordt na orale inname slecht geabsorbeerd en voedsel remt de absorptie van triëntine verder. Er is specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties tussen triëntine en voedsel bij gezonde proefpersonen, waaruit bleek dat de mate van absorptie van triëntine tot 45% werd verlaagd. Systemische blootstelling is essentieel voor het voornaamste werkingsmechanisme van triëntine, koperchelatie (zie rubriek 5.1). Daarom is het aan te bevelen dat triëntine ten minste één uur vóór of twee uur na de maaltijd wordt ingenomen en met ten minste één uur ertussen bij inname van een ander geneesmiddel, voedsel of melk. Dit maximaliseert de absorptie van triëntine en vermindert de kans op de vorming van complexen doordat het geneesmiddel zich aan metalen in het maag-darmkanaal bindt (zie rubriek 4.2).

Andere producten

Er is geconstateerd dat triëntine de ijzerconcentratie van serum verlaagt. Daarom kunnen ijzersupplementen in sommige gevallen nodig zijn. Bij gelijktijdige gebruik van oraal ijzer of andere

zware metalen dienen deze op een ander moment dan triëntine te worden ingenomen om de vorming van complexen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat calcium- of magnesium-antacida de werkzaamheid van triëntine veranderen, is het aan te bevelen om deze apart in te nemen (zie rubriek 4.4).

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).

Triëntine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's van het stopzetten van behandeling bij de individuele patiënt. Factoren die in overweging genomen moeten worden, zijn de risico's in verband met het niet of te weinig behandelen van de ziekte van Wilson, risico's in verband met het ziektestadium, risico's van de alternatieve behandelingen die beschikbaar zijn en de mogelijke effecten van triëntine (zie rubriek 5.3).

Als behandeling met triëntine na een risico-batenanalyse wordt voortgezet, dient overwogen te worden de dosis triëntine te verlagen tot de laagste werkzame dosis en de naleving van het behandelingsregime te controleren.

De zwangerschap dient nauwlettend te worden gecontroleerd om mogelijke afwijkingen bij de foetus vast te stellen en om de koperconcentratie in het serum van de moeder gedurende de gehele zwangerschap te beoordelen. De gebruikte dosis triëntine dient te worden aangepast om de koperconcentratie in het serum binnen het normale bereik te houden. Aangezien koper voor goede groei en geestelijke ontwikkeling vereist is, 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).

Bij baby's van moeders die met triëntine worden behandeld, dient indien van toepassing de koper- en ceruloplasmineconcentratie in het serum te worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Er zijn beperkte klinische gegevens die suggereren dat triëntine niet in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan echter 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 ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het is onbekend 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Misselijkheid kan vaak voorkomen bij de eerste behandeling en soms kan ook huiduitslag voorkomen. Duodenitis en ernstige colitis zijn gemeld. Bij aanvang van de behandeling kan neurologische verslechtering voorkomen.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De tabel hieronder is opgesteld volgens de klassen van orgaansystemen van MedDRA (niveau van SOC en voorkeursterm). De frequenties worden 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).

<i>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</i>	<i>Bijwerking</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	Soms: Anemie
	Soms: Aplastische anemie
	Soms: Sideroblastische anemie
Zenuwstelselaandoeningen:	Soms: Dystonie
	Soms: Tremor
	Niet bekend: Dysartrie
	Niet bekend: Spierstijfheid
	Niet bekend: Neurologische verslechtering
Immuunsysteemaandoeningen:	Niet bekend: Lupusachtig syndroom
	Niet bekend: Lupus nefritis
Maagdarmsstelselaandoeningen:	Vaak: Misselijkheid
	Niet bekend: Colitis
	Niet bekend: Duodenitis
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Soms: Uitslag

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn meldingen geweest van neurologische verslechtering bij aanvang van de behandeling bij patiënten met de ziekte van Wilson die werden behandeld met koperchelaten zoals triëntine. De symptomen waren bijvoorbeeld dystonie, stijfheid, tremor en dysartrie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Uit het onderzoek bij een beperkt aantal kinderen in de leeftijd 5 tot 17 jaar aan het begin van de behandeling, blijkt dat frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen naar verwachting hetzelfde zijn als bij volwassenen.

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 zijn occasionele gevallen van overdosering van triëntine gemeld. In gevallen tot 20 g triëntinebase werden geen duidelijke ongewenste effecten gemeld.

Een hoge overdosering van 40 g triëntine base leidde tot zelflimiterende duizeligheid en braken zonder meldingen van andere klinische restverschijnselen of belangrijke biochemische afwijkingen.

In het geval van overdosering dient de patiënt te worden geobserveerd, dient gepaste biochemische analyse te worden uitgevoerd en dient geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven. Er is geen antidotum.

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. Er is nauwlettende controle vereist om de dosis te optimaliseren of de behandeling indien nodig aan te passen (zie rubriek 4.4).

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 systemische verwijdering van tweewaardig koper uit het lichaam vergroot door een stabiel complex te vormen dat daarna gemakkelijk via de nieren wordt uitgescheiden. Triëntine is een chelator met een polyamineachtige structuur en koper wordt gecheleerd door een stabiel complex te vormen met de vier samenstellende stikstofdeeltjes in een tweedimensionale ring. De farmacodynamische actie van triëntine is dus afhankelijk van zijn chemische eigenschap om koper te cheleren en niet van zijn interactie met receptoren, enzymsystemen of andere biologische systemen die kunnen verschillen per soort. Triëntine kan ook koper in het darmkanaal cheleren en zo de koperabsorptie remmen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van triëntine bij mensen is nog niet vastgesteld. Op basis van preklinische gegevens, het absorptiemechanisme en het hoge first-pass-effect, is de biologische beschikbaarheid van triëntine naar verwachting laag en zeer variabel na orale toediening. Uit klinisch onderzoek blijkt dat triëntine zo wordt geabsorbeerd dat t_{max} bij gezonde vrijwilligers en patiënten wordt bereikt tussen 0,5 en 6 uur na de dosis. Blootstelling aan triëntine varieert sterk tussen proefpersonen, met een variatie tot 60%.

De inname van voedsel binnen 30 minuten voor de toediening van triëntine vertraagt de tijd tot de piekconcentratie met 2 uur en verlaagt de absorptie van triëntine met ongeveer 45%.

Distributie

Triëntine bindt bij mensen slechts in geringe mate aan plasmaproteïnen en wordt bij ratten ruim gedistribueerd in weefsels, met relatief hoge concentraties in de lever, het hart en de nieren.

Biotransformatie

Triëntine wordt geacetyleerd tot twee hoofdmoleculen, N(1)-acetyltri-ethyleentetramine (MAT) en N(1),N(10)-diacetyltri-ethyleentetramine (DAT). Klinische gegevens van gezonde vrijwilligers geven aan dat de plasmablootstelling aan de MAT-moleculen ongeveer driemaal die van onveranderde triëntine is, terwijl blootstelling aan de DAT-moleculen iets lager is in vergelijking met triëntine. De moleculen van triëntine hebben Cu-chelerende eigenschappen. De stabiliteit van deze Cu-complexen is echter laag door de introductie van de acetylgroepen. Klinische gegevens van gezonde vrijwilligers suggereren een beperkte bijdrage van chelerende activiteit door de MAT- en DAT-moleculen. De bijdrage van MAT en DAT aan het totale effect van Trientine Waymade op koperconcentraties bij patiënten met de ziekte van Wilson moet nog worden bepaald.

Triëntine wordt door acetylatie gemetaboliseerd via spermidine/spermine N-acetyltransferase en niet via N-acetyltransferase 2.

Eliminatie

Na de absorptie worden triëntine en moleculen hiervan snel in de urine uitgescheiden, al dan niet aan koper gebonden. De niet-geabsorbeerde fractie van oraal toegediende triëntine wordt gebonden aan koper in het darmstelsel en via uitscheiding in de feces verwijderd. De eliminatiehalfwaardetijd van triëntine is ongeveer 4 uur (gemiddelde $t_{1/2}$ van $3,8 \pm 1,3$ uur gemeten in evenwichtstoestand bij patiënten met de ziekte van Wilson en $4,4 \pm 4,7$ uur gemeten na een eenmalige dosering bij gezonde vrijwilligers). De eliminatiehalfwaardetijden van de twee moleculen waren $14,1 \pm 3,7$ uur voor MAT en $8,5 \pm 3,0$ uur voor DAT na toediening van een eenmalige dosering van triëntine bij gezonde vrijwilligers.

Bijzondere populaties

Leeftijd /Geslacht/Lichaamsgewicht

Gegevens uit klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers geven aan dat leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht de farmacokinetiek van triëntine niet lijken te beïnvloeden.

Etniciteit

Er werd geen farmacokinetische analyse uitgevoerd op interetnische verschillen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van een reeks onderzoeken op het gebied van cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en embryofetale ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken kwamen grotendeels overeen met geïnduceerde koperdeficiëntie in het plasma en de lever van voorheen normatieve dieren op het gebied van koperconcentratie en kunnen dus worden toegeschreven aan de farmacologische actie van

triëntine. De belangrijkste toxicologische bevindingen in verband met triëntine, die over het algemeen bij alle onderzochte soorten werden vastgesteld, zijn verlies of verminderde toename van lichaamsgewicht, gewijzigde urinaire elektrolyten, lage koperconcentratie in plasma en verschillende histopathologische veranderingen in de longen (vooral interstitiële longziekten). Alle effecten waren omkeerbaar, behalve de effecten in verband met de longziekten. De dosisniveaus waarbij deze effecten zijn waargenomen, gingen de klinisch gebruikte dosisniveaus echter ver te boven. Er bestond bovendien twijfel over het verband met triëntine, aangezien de bevindingen in verband met de longen ook bij de meeste behandelde honden in het onderzoek van 26 weken werden waargenomen. Bij honden werden na de toediening van erg hoge concentraties triëntine ataxie, tremoren, afwijkend lopen en traagheid waargenomen. Er werden ook enkele functionele neurologische afwijkingen vastgesteld, vooral bij ernstig aangetaste dieren. Er werd daarbij echter geen zenuw schade waargenomen. Elektrocardiogrammen waren ook niet beïnvloed.

Bij drachtige dieren vertoonde een hoge dosis triëntine, die werd verbonden aan een aanzienlijke verlaging van de koperconcentratie in serum, een vroegtijdig effect op de overleving van het embryo en een iets lager gewicht van de foetus. Er waren ondanks dosisgerelateerde verminderingen van koperconcentratie in het serum geen aanwijzingen van embryo-/foetotoxiciteit bij lagere dosisniveaus. Deze effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die beduidend hoger ligt dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid, maar bij algemene onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werd de oestruscyclus niet beïnvloed en werden de voortplantingsorganen niet vastgesteld als doelorganen.

In de OESO SIDS van tri-ethyleentetramine uit 2002 wordt het genotoxische profiel van triëntine geclassificeerd als lage prioriteit/weinig zorgwekkend. Er werden *in vitro* enkele positieve gegevens met betrekking tot mutageniciteit behaald, maar testsystemen *in vivo* vertoonden geen mutagene activiteit. Er werden tot op heden nog geen langdurige dierenonderzoeken met betrekking tot carcinogeniteit uitgevoerd met triëntine via orale toediening. Bij toediening via de huid was er echter geen toename van kankers boven het basisniveau. Er zijn bovendien aanwijzingen die erop wijzen dat triëntine feitelijk endogene DNA-schade vermindert bij een stam van ratten (Long-Evans Cinnamon) die een geschikt model van de ziekte van Wilson voorstelt. Dit wijst op een verminderd carcinogeen risico voor patiënten met de ziekte van Wilson ten gevolge van behandeling met triëntine.

Triëntine-dihydrochloride is een gekend irriterend product, vooral voor slijmvliezen, bovenste luchtwegen en huid, en wekt huidsensibilisatie op bij cavia's, muizen en mensen (OESO SIDS tri- ethyleentetramine 2002).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Stearinezuur

Capsulewand:

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt:

Schellak

IJzeroxide zwart (E172)

Kaliumhydroxide

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

36 maanden

Na eerste opening van de fles: 3 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Na eerste opening, bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

Bewaar het silicagel droogmiddel in de fles ter bescherming tegen vocht.

Eet het droogmiddel NIET.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Witte ronde flessen van polyethyleen met hoge dichtheid, met een silicagel droogmiddel in de fles, en afgesloten met een witte polypropyleen schroefdop met inductie heat seal voering.

Verpakkingsgrootte: Een fles met 100 harde capsules.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88

1101CM Amsterdam

Nederland

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

RVG 127814

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 3 maart 2023.