

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **WAYMADE-TRIENTINE**

Capsules de chlorhydrate de trientine

Capsules, 250 mg, administration orale

USP

Agent chélateur du cuivre

Waymade PLC  
Sovereign House  
Miles Gray Road  
Basildon, Essex  
United Kingdom SS14 3FR

Date d'approbation initiale :  
19 avril 2021

Importateur canadien:  
Waymade Canada Inc.  
4150 Sainte-Catherine Ouest  
Montréal, QC  
H3Z 2Y5

Date de révision :  
14 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276415

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	9
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	10

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>10</b>
9.4	Interactions médicament-médicament.....	10
9.5	Interactions médicament-aliment.....	10
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	10
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	10
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>10</b>
10.1	Mode d'action .....	10
10.2	Pharmacodynamie.....	10
10.3	Pharmacocinétique.....	11
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>13</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>14</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>14</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>14</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	14
	Résultats de l'étude chez les patients atteints de la maladie de Wilson .....	15
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	16
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>17</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>19</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

WAYMADE-TRIENTINE (capsules de chlorhydrate de trientine) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine.

WAYMADE-TRIENTINE ne doit être prescrite que par des médecins expérimentés dans la gestion de la maladie de Wilson.

#### **1.1 Enfants**

Pédiatrie (5-17 ans) : Aucune étude contrôlée sur l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de trientine chez les patients pédiatriques n'a été menée. L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de trientine chez les enfants de moins de 5 ans ne peuvent être établies en raison du manque de données.

Pédiatrie (<5 ans) : Selon les données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de WAYMADE-TRIENTINE chez ces patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé son utilisation chez les enfants de moins de 5 ans.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur le chlorhydrate de trientine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer leur réponse par rapport aux patients de moins de 65 ans. WAYMADE-TRIENTINE doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Le chlorhydrate de trientine est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du récipient. Pour une liste complète, voir la section [6 Formes Posologiques, Dosage, Composition et Conditionnement](#).

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- La WAYMADE-TRIENTINE (chlorhydrate de trientine) ne doit être prescrite que par des médecins expérimentés dans la gestion de la maladie de Wilson.
- Une détérioration irréversible du fonctionnement neurologique ou neurocognitif peut survenir chez les patients présentant une déficience neurologique et/ou neuropsychiatrique préexistante due à la maladie de Wilson et traités par la WAYMADE-TRIENTINE (voir [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- La dose de départ de WAYMADE-TRIENTINE est généralement la plus faible dose recommandée. La posologie doit ensuite être individualisée en fonction de la réponse clinique du patient.
- Les patients recevant WAYMADE-TRIENTINE doivent faire l'objet d'une surveillance régulière et continue de leur état clinique et de leur réponse au traitement tout au long de la période d'administration du médicament (voir [Généralités](#)).
- Un traitement excessif comporte un risque de carence en cuivre. Une surveillance régulière et continue des manifestations de surtraitement doit être entreprise (voir [Généralités](#) et [Surveillance et tests de laboratoire](#)).
- Des études chez l'animal ont montré que le chlorhydrate de trientine est tératogène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Certaines données ont également montré que le chlorhydrate de trientine a un potentiel génotoxique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#)). En cas d'utilisation pendant la grossesse, les concentrations sériques de cuivre libre doivent être étroitement surveillées et un ajustement posologique de WAYMADE-TRIENTINE à la dose la plus faible permettant de maintenir les concentrations de cuivre libre dans des limites acceptables doit être envisagé (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Si une carence en fer se développe et que l'administration de fer est nécessaire, les doses de WAYMADE-TRIENTINE et de fer doivent être espacées d'au moins deux heures (voir [Hématologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- WAYMADE-TRIENTINE doit être pris à au moins une heure d'intervalle de tout autre médicament, aliment ou lait (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

**Adultes** : La dose de départ recommandée de WAYMADE-TRIENTINE est de 750 mg/jour, administrée en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour. Par la suite, la dose quotidienne peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 2 000 mg/jour au besoin. On peut continuer à administrer une dose quotidienne de 1 250 mg/jour ou moins à la plupart des patients adultes.

**Pédiatrie (5-17 ans)** : La dose de départ recommandée est de 500 mg/jour, administrée en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour. Par la suite, la dose quotidienne peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 500 mg/jour au besoin chez les enfants âgés de 12 ans ou moins.

La dose quotidienne de WAYMADE-TRIENTINE ne doit être augmentée qu'en cas de réponse clinique insuffisante ou si la concentration de cuivre libre dans le sérum est constamment supérieure à 3,1 mcmol/L (20 mcg/dL). La dose optimale d'entretien à long terme doit généralement être déterminée à des intervalles de 6 à 12 mois.

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Le choix de la dose doit être prudent chez les patients de plus de 65 ans, en commençant généralement par la partie inférieure de la plage posologique (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude clinique évaluant des patients atteints d'insuffisance hépatique n'a été menée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, mais il est conseillé de surveiller les patients toutes les deux à trois semaines après le début du traitement par WAYMADE-TRIENTINE.

**Insuffisance rénale :** Aucune étude clinique évaluant les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée. Les informations concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est requis chez ces patients.

#### 4.4 Administration

WAYMADE-TRIENTINE doit être administré à jeun, au moins une heure avant les repas ou deux heures après les repas et au moins une heure avant ou après la prise de tout autre médicament, aliment ou lait. Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau et ne doivent pas être ouvertes ni mâchées (voir 9.4 Interactions médicament-médicament et 9.5 Interactions médicament-aliment).

#### 4.5 Dose oubliée

Il faut administrer la dose oubliée dès que possible. Cependant, deux doses de WAYMADE-TRIENTINE ne doivent pas être prises en même temps ou très près l'une de l'autre.

Prenez la dose oubliée de ce médicament dès que vous vous en souvenez. Il faut sauter la dose oubliée et recommencer à suivre la posologie habituelle s'il est presque temps pour votre prochaine dose. Recommencer à suivre la posologie habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps.

### 5 SURDOSAGE

Un seul cas de femme adulte ayant ingéré 30 grammes de chlorhydrate de trientine sans effets néfastes apparents a été signalé. Aucune autre donnée sur le surdosage n'est disponible.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules, 250 mg	Encre noire, gélatine, eau purifiée, acide stéarique, jaune orangé S, dioxyde de titane

#### Description

Capsule cylindrique de gélatine dure de taille « 1 » avec capuchon de couleur orange opaque portant l'inscription « NAV » à l'encre noire et corps de couleur blanc opaque portant l'inscription « 101 » à l'encre noire. Capsule remplie de poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Système d'emballage primaire pour les capsules de chlorhydrate de trientine : le format de 250 mg est fourni dans une bouteille ronde en PEHD blanc de 150 cc, un bouchon à vis de 38 mm et 1 g de gel de silice comme dessicant. Fournies en bouteilles de 100.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

### **Généralités**

L'expérience des patients avec le chlorhydrate de trientine est limitée (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients recevant WAYMADE-TRIENTINE doivent faire l'objet d'une surveillance régulière et continue de leur état clinique et de leur réponse au traitement pendant toute la période d'administration du médicament.

Tout surdosage peut entraîner un risque de déficit en cuivre, particulièrement nocif chez les enfants et les femmes enceintes car le cuivre est nécessaire à la croissance et au développement mental. Par conséquent, une surveillance régulière continue des manifestations de sur-traitement doit être entreprise.

### **Cancérogène et mutagène**

Les données sur la cancérogène et l'altération de la fertilité ne sont pas disponibles. Pour le potentiel de génotoxicité de la trientine, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#).

### **Hématologique**

Le chlorhydrate de trientine est un agent chélatant qui réduit les taux sériques de fer, ce qui peut entraîner une anémie ferriprive. Une supplémentation en fer par voie orale peut être nécessaire, et si nécessaire, elle doit être administrée à un autre moment de la journée que la WAYMADE-TRIENTINE (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Immunitaire**

Aucun cas d'hypersensibilité n'a été signalé chez les patients auxquels on a administré de la WAYMADE-TRIENTINE pour la maladie de Wilson. Cependant, on a signalé des cas d'asthme, de bronchite et de dermatite après une exposition prolongée à l'environnement chez des travailleurs qui utilisent le chlorhydrate de trientine comme durcisseur de résines époxydes. Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes d'hypersensibilité possible.

### **Neurologique**

Une détérioration du fonctionnement neurologique ou neurocognitif, qui peut être irréversible, peut se produire chez les patients présentant une déficience neurologique et/ou neuropsychiatrique préexistante au moment du début du traitement par chélateur avec le chlorhydrate de trientine. L'initiation de WAYMADE-TRIENTINE doit être effectuée avec prudence chez ces patients, et seulement après un examen minutieux de toutes les options de traitement disponibles et la détermination d'un rapport bénéfice/risque acceptable pour le patient. Une surveillance étroite de la réponse clinique chez ces patients est nécessaire dans les premiers mois suivant le début du traitement par WAYMADE-TRIENTINE.

## Peau

En raison du risque de dermatite de contact, toute exposition au contenu de la capsule doit être rapidement lavée à l'eau.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité**

Aucune étude sur la fertilité humaine n'a été menée. Sur la base d'études animales, il n'existe aucune donnée disponible concernant les effets sur la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Le chlorhydrate de trientine peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, d'après les résultats d'études sur la reproduction animale (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Certaines données disponibles ont montré que le chlorhydrate de trientine a un potentiel génotoxique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#)).

WAYMADE-TRIENTINE ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après avoir soigneusement examiné les avantages potentiels du traitement par rapport à ses risques et lorsque les avantages pour les femmes en âge de procréer sont jugés supérieurs aux risques (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## Surveillance et tests de laboratoire

La détermination du cuivre libre dans le sérum est l'indice le plus fiable pour le suivi du traitement, qui est égal à la différence entre le cuivre sérique total déterminé quantitativement et le cuivre lié à la céruloplasmine. Les patients correctement traités auront généralement moins de 3,1 mcmmol / L (20 mcg/dL) de cuivre sans sérum.

La thérapie de chélation peut être surveillée périodiquement par une analyse urinaire du cuivre sur 24 heures, par exemple tous les 6 à 12 mois. L'urine doit être recueillie dans une verrerie sans cuivre. Comme un régime pauvre en cuivre doit maintenir l'absorption de cuivre à moins d'un milligramme par jour, le patient sera probablement dans l'état souhaité d'équilibre négatif en cuivre si 0,5 à 1,0 mg de cuivre est présent dans une collecte d'urine de 24 heures.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude bien contrôlée sur l'utilisation du chlorhydrate de trientine chez la femme enceinte n'a été menée. Les données relatives à l'utilisation du chlorhydrate de trientine chez les femmes enceintes sont peu nombreuses. La WAYMADE-TRIENTINE ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'après un examen minutieux des avantages potentiels pour la patiente, par rapport aux risques qu'elle présente. Les risques associés à une maladie non contrôlée, au maintien des concentrations de fer sérique, aux risques des traitements alternatifs et aux effets tératogènes possibles du chlorhydrate de trientine doivent être pris en compte lors de l'utilisation du chlorhydrate de trientine pendant la grossesse.



Des études sur le chlorhydrate de trientine chez l'animal ont montré qu'il était tératogène chez le rat à des expositions systémiques similaires à celles observées chez l'homme, qui pourraient avoir résulté d'une carence en cuivre induite par la trientine. La fréquence des résorptions et des anomalies du cerveau du fœtus a augmenté, tandis que les concentrations de cuivre dans le fœtus ont diminué, lorsque les rats femelles ont reçu du chlorhydrate de trientine dans leur alimentation. Peu de données sont disponibles concernant le potentiel génotoxique du chlorhydrate de trientine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#)). Surveillez de près les concentrations sériques de cuivre libre et envisagez un ajustement de la dose à la plus faible dose de WAYMADE-TRIENTINE qui maintienne les concentrations de cuivre libre dans des limites acceptables.

### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si le chlorhydrate de trientine est excrété dans le lait maternel. Des données cliniques limitées suggèrent que le chlorhydrate de trientine n'est pas excrété dans le lait maternel, cependant, un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lorsque la WAYMADE-TRIENTINE est administrée à une mère allaitante.

### **7.1.3 Enfants**

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Aucune étude contrôlée sur l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de trientine chez les patients pédiatriques n'a été menée.

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Le nombre de patients âgés de plus de 65 ans inclus dans l'expérience clinique rapportée avec le chlorhydrate de trientine n'a pas été suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment des patients de moins de 65 ans. En général, la dose doit être choisie avec prudence chez ces patients, en commençant généralement par la dose la plus faible, ce qui reflète la plus grande fréquence de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'expérience clinique du chlorhydrate de trientine est limitée.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les nausées sont une réaction courante après le début du traitement au chlorhydrate de trientine. Des éruptions cutanées ont également été signalées. Des duodénites et / ou des colites sévères ont été observées à l'occasion. De rares cas d'anémie sidéroblastique et d'anémie aplastique ont été signalés.

Une carence en fer a été observée avec le traitement au chlorhydrate de trientine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

En plus des effets indésirables rapportés avant la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation : détérioration neurologique, avec des signes tels que dystonie, rigidité, tremblements et dysarthrie.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec WAYMADE-TRIENTINE. Les suppléments minéraux doivent être évités car ils peuvent empêcher l'absorption de la WAYMADE-TRIENTINE. En cas de carence en fer, le fer peut être administré sur de courtes périodes, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes ou en période de menstruation, ou en raison du régime pauvre en cuivre recommandé pour la maladie de Wilson. Comme le fer et la WAYMADE-TRIENTINE inhibent l'absorption l'un de l'autre, la WAYMADE-TRIENTINE et le fer doivent être administrés à un intervalle d'au moins deux heures.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Le chlorhydrate de trientine est mal absorbé après une prise orale et la nourriture inhibe encore plus son absorption. Il est important que WAYMADE-TRIENTINE soit administré à jeun, au moins une heure avant les repas ou deux heures après les repas et au moins une heure avant ou après la prise de tout autre médicament, aliment ou lait. Cela permet une absorption maximale et réduit les chances que le médicament soit désactivé par une liaison métallique dans le tractus gastrointestinal.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux examens de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le chlorhydrate de trientine est un agent chélateur du cuivre qui aide à l'élimination du cuivre de l'organisme en formant un complexe stable qui est facilement excrété par les reins. Le chlorhydrate de trientine peut également chélater le cuivre dans le tractus intestinal, et par conséquent, inhiber l'absorption du cuivre.

### **10.2 Pharmacodynamie**

La trientine est un chélateur ayant une structure de type polyamine et le cuivre est chélaté en formant un complexe stable avec les quatre azotes constitutifs dans un anneau plan. Ainsi, l'action pharmacodynamique de la trientine dépend de sa propriété chimique de chélation du cuivre et non de

son interaction avec des récepteurs, des systèmes enzymatiques ou tout autre système biologique qui pourrait différer d'une espèce à l'autre.

### Études précliniques

Des études animales ont montré que le chlorhydrate de trientine a des activités cupriurétiques chez les rats normaux et les rats chargés de cuivre sans modification significative du cuivre sérique. L'excrétion urinaire de cuivre était plus importante et accélérée chez les rats chargés en cuivre par rapport aux rats normaux. En général, les effets du chlorhydrate de trientine sur l'excrétion urinaire de cuivre sont similaires à ceux de la pénicillamine.

### Études chez les humains

Des études de clairance rénale ont été menées avec la pénicillamine et le chlorhydrate de trientine chez des patients sélectionnés atteints de la maladie de Wilson confirmée, traités avec de la pénicillamine pendant au moins un an. Les taux d'excrétion du cuivre sur six heures ont été déterminés avant le traitement (basal) et après une dose unique de 500 mg de pénicillamine ou de

1,2 g de trientine. Les taux moyens d'excrétion urinaire de cuivre étaient les suivants :

N° de patients	Traitement à dose unique	Taux d'excrétion basal (mcg Cu <sup>++</sup> / 6 h)	Taux d'excrétion de la dose après le test (mcg Cu <sup>++</sup> / 6 h)
6	Trientine, 1,2 g	19	234
4	Pénicillamine, 500 mg	17	320

Une comparaison similaire a été faite chez des patients qui n'avaient pas été traités auparavant avec des agents chélateurs :

N° de patients	Traitement à dose unique	Taux d'excrétion basal (mcg Cu <sup>++</sup> / 6 h)	Taux d'excrétion de la dose après le test (mcg Cu <sup>++</sup> / 6 h)
8	Trientine, 1,2 g	71	1326
7	Pénicillamine, 500 mg	68	1074

Le chlorhydrate de trientine est efficace comme agent cupriurétique chez les patients atteints de la maladie de Wilson, bien que l'effet puisse être plus faible qu'avec la pénicillamine sur une base molaire. La différence d'effet cupriurétique de ces deux médicaments pourrait être due à une différence de sélectivité des médicaments pour différents pools de cuivre dans l'organisme.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les données sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de trientine sont limitées. Les recommandations d'ajustement posologique sont basées sur l'utilisation clinique du médicament (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Tableau 2 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de trientine chez un sujet adulte en bonne santé**

	$C_{\max}$ (mg/L)	$T_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (mg·h/L)
<b>Moyenne des doses répétées</b> (Jour 14, 1,2 g/j)	1,55	0,83	10,37	11,14

$C_{\max}$  = concentration maximale observée,  $t_{\max}$  = temps jusqu'à la concentration maximale observée ;  $t_{1/2}$  = demi-vie d'élimination ; ASC = aire sous la courbe.

### Absorption

Le chlorhydrate de trientine est mal absorbé et l'absorption est variable après administration orale chez les patients atteints de la maladie de Wilson. La  $T_{\max}$  pour l'absorption de la trientine se produit entre 0,5 et 4 heures après l'administration et montre une diminution de manière biexponentielle des concentrations sériques. Le sexe et le poids corporel ne semblent pas influencer les paramètres pharmacocinétiques.

### Distribution :

Aucune donnée n'est disponible sur la distribution tissulaire de la trientine chez l'homme. Cependant, la trientine est distribuée dans la plupart des tissus du rat, en particulier dans le foie et les reins. Il a été démontré que les volumes central et périphérique étaient importants chez les volontaires sains, ce qui indique que la trientine est probablement largement distribuée dans les tissus du corps humain.

### Métabolisme :

La trientine est acétylée en deux métabolites principaux, 1-*N*-acétyltriéthylène tétramine (MAT) et *N*1,*N*10-diacétyltriéthylènetétramine (DAT). Les MAT peuvent intervenir dans l'activité globale de la trientine, mais la mesure dans laquelle les MAT affectent les concentrations de cuivre n'a pas été déterminée.

### Élimination

La trientine et ses métabolites sont rapidement excrétés dans l'urine, bien que des traces puissent encore être détectées après 24 heures. La trientine non absorbée est éliminée par excrétion fécale.

### Populations et états pathologiques particuliers

**Pédiatrie :** Une analyse pharmacocinétique non compartimentée de quatre patients pédiatriques atteints de la maladie de Wilson confirmée, âgés de 12 ans ou plus et qui recevaient un régime stable de trientine quotidienne (0,3-0,9 g/jour), a démontré une similarité avec les paramètres pharmacocinétiques des patients adultes atteints de la maladie de Wilson. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans.

Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'usage pédiatrique chez les enfants de moins de 5 ans (voir [1.1 Enfants](#)).

**Gériatrie :** Les données sur les paramètres pharmacocinétiques de la trientine chez les personnes âgées ne sont pas disponibles.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Garder le contenant hermétiquement fermé.

Conserver à une température de 2 à 8°C. Ne pas congeler. Après ouverture, le flacon peut être conservé à température ambiante pendant 2 mois, puis jeté.

Conserver dans le contenant d'origine et laisser le sachet de gel de silice dans la bouteille afin de protéger de l'humidité.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

En raison du risque de dermatite de contact, toute exposition au contenu de la capsule doit être rapidement lavée à l'eau.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

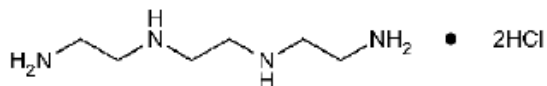
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de trientine

Nom chimique : Dichlorhydrate de 1,2-éthanediamine, N, N'-bis (2-aminoéthyl) ou dichlorhydrate de triéthylènetétramine

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_6H_{18}N_4 \cdot 2HCl$  et 219,16 g/mole

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à jaune pâle. Librement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

Traitement des patients atteints de la maladie de Wilson intolérants à la pénicillamine.

#### Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques menés auprès de patients atteints de la maladie de Wilson

Un total de 405 patients atteints de la maladie de Wilson a été évalués dans une étude de cohorte rétrospective, qui comprenait 380 patients suivis dans des centres de soins tertiaires en Europe centrale par des médecins spécialistes responsables de leurs soins. 25 patients supplémentaires du registre de patients EUROWILSON ont été inclus dans cette analyse rétrospective, tous ces patients du registre recevant du chlorhydrate de trientine en monothérapie comme traitement de la maladie de Wilson.

Les données ont été recueillies dans cette étude sur une moyenne de 13,3 ans après le début du traitement pour la maladie de Wilson. Les patients de cette étude ont été classés en fonction du statut de la maladie (asymptomatique, présentant une atteinte hépatique, présentant une atteinte neurologique ou présentant des symptômes hépatiques et neurologiques combinés) au moment du diagnostic de la maladie. La présence d'anneaux de Kayser – Fleischer lors de l'examen à la lampe à fente et la cirrhose hépatique ont été enregistrées au début de l'étude.

Les patients dont l'évolution de la maladie était jugée stable étaient suivis chaque année. Cependant, les patients ont été suivis de manière plus intensive au début du traitement ou après une modification du traitement médicamenteux, c'est-à-dire à 3, 6 et 12 mois, jusqu'à ce qu'ils deviennent cliniquement stables.

Les patients symptomatiques étaient initialement traités par chélation. Le choix de l'agent chélateur initial pour chaque patient, que ce soit la pénicillamine ou le chlorhydrate de trientine, a été laissé à la

discrétion du personnel médical traitant. Les patients traités avec des sels de zinc ont été exclus de l'analyse de l'étude.

Aux fins de l'analyse de l'étude, deux schémas thérapeutiques chez les patients ont été identifiés pour cette analyse rétrospective : la pénicillamine en monothérapie ou le chlorhydrate de trientine en monothérapie. Des périodes d'au moins six mois consécutifs de traitement stable de la toxicomanie ont été incluses dans l'analyse de l'étude. Des analyses d'efficacité ont été menées sur des traitements initiaux et/ou ultérieurs de pénicillamine et de chlorhydrate de trientine. En outre, des analyses de la cause l'arrêt du traitement ont été menées.

Les résultats hépatiques et neurologiques ont été évalués à partir des dossiers des patients à 6, 12, 24, 36, et jusqu'à un maximum de 48 mois, après le début de chaque régime de traitement, avec des mesures de résultats stratifiées par utilisation de traitement de première et de deuxième intention. Les mesures des résultats hépatiques ont été évaluées à l'aide des symptômes cliniques, ainsi que des tests de la fonction hépatique. Le médecin a évalué la présence et/ou l'évolution de la maladie neurologique. Les résultats hépatiques et neurologiques ont été classés comme inchangés, revenu à la normale, améliorés mais pas encore devenus normaux, détériorés ou asymptomatiques, sur la période de temps évaluée.

### **Résultats de l'étude chez les patients atteints de la maladie de Wilson**

Les schémas thérapeutiques de 405 patients au total ont été examinés pour l'analyse. Parmi ces patients, 207 (51,1 %) présentaient des symptômes hépatiques uniquement, 92 (22,7 %) présentaient des symptômes neurologiques uniquement, 52 (12,8 %) présentaient à la fois des symptômes hépatiques et neurologiques, et 54 (13,3 %) étaient asymptomatiques. Au moment du diagnostic, 21 patients (5,2 %) présentaient une insuffisance hépatique avec une évolution de la maladie fulminante.

Les changements dans les traitements de l'étude étaient courants dans l'ensemble de données de l'étude. Au total, 467 schémas de traitement à base de chélateurs d'une durée d'au moins six mois ont été identifiés et analysés. 326 d'entre eux étaient des régimes de traitement à la pénicillamine, tandis que 141 étaient des régimes à la trientine. Sur les 326 schémas thérapeutiques à la pénicillamine identifiés pour l'analyse, 294 étaient des traitements de première intention, alors que la majorité des monothérapies à la trientine, c'est-à-dire 105 sur 141, étaient des traitements de deuxième intention. Aucun de ces patients n'a reçu de pénicillamine et de trientine de façon concomitante à aucun moment.

L'efficacité a été déterminée pour les traitements des études de première et de deuxième intention lors de la dernière évaluation de suivi d'une période de 6 à 48 mois.

Chez les patients hépatiques symptomatiques traités par chélateur en deuxième intention, lorsque le traitement de première intention a échoué ou n'a pas été toléré, 75,0 % des schémas thérapeutiques à la pénicillamine et 68,9 % des schémas au chlorhydrate de trientine ont montré une amélioration des signes et symptômes hépatiques. Pour les patients hépatiques symptomatiques, l'incidence observée de patients ayant maintenu une maladie hépatique stable était comparable pour le traitement à la pénicillamine et au chlorhydrate de trientine en deuxième intention. Une tendance non significative à l'augmentation des taux de détérioration hépatique a été observée lorsque le chlorhydrate de trientine a été utilisé comme traitement de deuxième intention, par rapport au traitement de deuxième intention à la pénicillamine, cependant, la majorité des patients traités au chlorhydrate de trientine de deuxième intention, soit 91,1 %, n'ont pas présenté une telle détérioration. D'autre part, chez les patients qui ne présentaient initialement aucun symptôme hépatique, aucune aggravation de l'état

hépatique n'a été observée pour aucun de ces patients qui ont reçu l'un ou l'autre des schémas de traitement par chélation en monothérapie évalués.

En ce qui concerne les résultats neurologiques chez les patients atteints de la maladie de Wilson présentant une maladie neurologique symptomatique au départ, les taux d'amélioration après un traitement de deuxième intention à la pénicillamine ont été constatés à 23,1 %, par rapport à 51,0 % avec le chlorhydrate de trientine de deuxième intention. Une maladie neurologique stable a été signalée dans 69,2 % des traitements de deuxième intention à la pénicillamine, par rapport à 33,3 % des traitements de deuxième intention au chlorhydrate de trientine. Dans cette étude, une aggravation neurologique a été signalée à 15,7 % chez les patients neurologiquement symptomatiques au début de l'étude traités avec du chlorhydrate de trientine de deuxième intention par rapport à 7,3 % pour le traitement de deuxième intention à la pénicillamine.

Dans l'ensemble, ces analyses d'efficacité démontrent l'utilité du chlorhydrate de trientine dans le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson comme thérapie de deuxième intention. Chez les patients présentant une maladie hépatique symptomatique, 69 % des patients ayant reçu du chlorhydrate de trientine comme traitement de deuxième intention, en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate à la pénicillamine, ont montré une amélioration hépatique avec le chlorhydrate de trientine, alors que 51 % des patients présentant une maladie neurologique symptomatique au début de l'étude ont montré une amélioration de ces symptômes avec le chlorhydrate de trientine lorsqu'il était utilisé comme traitement de deuxième intention.

Sur une période de suivi médiane de plus de 13 ans, 43,6 % des schémas thérapeutiques de l'étude qui ont été arrêtés pour une raison quelconque étaient des schémas thérapeutiques à la pénicillamine, contre 25,5 % des schémas thérapeutiques au chlorhydrate de trientine.

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude ouverte, randomisée, à dose unique, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes et croisée de biodisponibilité comparative par voie orale de capsules de WAYMADE-TRIENTINE 250 mg (Waymade PLC) et de capsules de SYPRINE® 250 mg (Valeant Pharmaceuticals North America LLC, USA) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé, dans des conditions de jeûne. Les données comparatives de biodisponibilité des 38 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau 3 - Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative**

Trientine (1 x 250 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Analyse <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Ratio en % de moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	3632,17 4298,19 (56,25)	3787,00 4444,25 (60,64)	95,9	87,1 – 105,6
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	3804,38 4475,81 (55,74)	3968,54 4616,42 (58,67)	95,9	87,2 – 105,4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	817,15 936,71 (47,52)	826,50 933,561 (50,93)	98,9	90,3 – 108,2



T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,50 (0,33 – 4,50)	1,50 (0,50 – 3,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	13,52 (59,65)	13,44 (40,48)		

<sup>1</sup> Capsules WAYMADE-TRIENTINE (trientine dihydrochloride), 250 mg (Waymade PLC)

<sup>2</sup> Capsules Syprine<sup>®</sup> (trientine hydrochloride), 250 mg (Valeant Pharmaceuticals North America LLC, USA)

<sup>3</sup> Exprimé en médiane (plage) seulement

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

La trientine administrée à des souris dans l'eau potable présentait une plus grande inflammation de l'interstitium pulmonaire, notamment une infiltration histiocytaire alvéolaire, une infiltration grasseuse hépatique périportale et une prolifération de cellules hématopoïétiques dans la rate. Le poids corporel et rénal ainsi que la vacuolisation cytoplasmique rénale ont été réduits chez les mâles. La NOAEL a été considérée comme étant de 92 et 99 mg/kg/jour chez les hommes et les femmes, respectivement.

Des doses orales de trientine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour administrées à des rats pendant 26 semaines ont montré une incidence et une gravité liées à la dose de la pneumonie interstitielle chronique focale avec fibrose des parois alvéolaires, indiquant une inflammation persistante ou un effet toxique sur les cellules alvéolaires. Comme la trientine a des propriétés irritantes, il a été suggéré que l'accumulation de trientine dans les cellules épithéliales bronchiques et les pneumocytes alvéolaires avait un effet cytotoxique entraînant une pneumonite interstitielle chronique. La NOAEL a été considérée comme étant de 50 mg/kg/jour pour les femelles et inférieure à 50 mg/kg/jour pour les mâles car aucune NOAEL n'a été établie.

Des doses orales de trientine allant jusqu'à 200 mg/kg/jour administrées à des chiens dans des études de toxicité à doses répétées ont démontré une sous-activité réversible, des tremblements, une démarche anormale, une utilisation limitée des membres et une position couchée. La NOAEL a été établie à 50 mg/kg/jour.

### Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec la trientine.

### Génotoxicité

*In vitro*, la trientine s'est révélée mutagène dans le test d'Ames, le test de mutation de Salmonella typhimurium et le test d'échange de chromatides soeurs dans les cellules ovariennes de hamsters chinois. Dans les hépatocytes, il a également produit une activité de synthèse d'ADN non programmée, ce qui indique l'induction de dommages primaires dans ce test.

La trientine *in vivo* s'est révélée négative au test du micronoyau chez la souris.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Une étude de l'exposition prénatale orale à la trientine (doses de 0, 3000, 6000 et 12000 ppm avec l'eau potable) chez les souris a démontré que la trientine avait des effets néfastes plus importants sur le fœtus que sur la mère. Les tissus fœtaux ont montré de faibles concentrations de cuivre dépendantes de la dose à des doses supérieures à 3000 ppm, ce qui a été calculé comme environ 500 mg/kg/jour chez les souris gravides, et des anomalies morphologiques dans le cerveau. La résorption fœtale a augmenté et la viabilité fœtale a été réduite de manière proportionnelle à la dose et les concentrations de cuivre sérique ont été plus faibles chez les mères qui ont connu une résorption totale à 6000 ou 12000 ppm. Les effets observés peuvent être dus, au moins en partie, à l'induction d'une carence en cuivre.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr WAYMADE-TRIENTINE

#### Capsules de chlorhydrate de trientine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **WAYMADE-TRIENTINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **WAYMADE-TRIENTINE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

La WAYMADE-TRIENTINE ne vous sera administrée que sous les soins d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de la maladie de Wilson.

Commencer un traitement avec la WAYMADE-TRIENTINE peut entraîner une aggravation permanente de vos problèmes de système nerveux existants. Si vous constatez une aggravation des symptômes suivants pendant que vous prenez de la WAYMADE-TRIENTINE, arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux :

- mouvements de tremblement ou de torsion qui ne peuvent pas être contrôlés
- manque de coordination
- raideur musculaire
- spasmes musculaires
- troubles de l'élocution ou changements dans votre voix

Votre médecin surveillera votre réponse à ces symptômes pendant les premiers mois où vous commencerez à prendre la WAYMADE-TRIENTINE.

#### Pour quoi WAYMADE-TRIENTINE est-elle utilisée?

WAYMADE-TRIENTINE est utilisée pour le traitement de la maladie de Wilson. Elle est utilisée chez les patients qui ne peuvent pas prendre le médicament pénicillamine.

#### Comment WAYMADE-TRIENTINE agit-elle?

La WAYMADE-TRIENTINE fonctionne en se fixant sur le cuivre, puis en le faisant sortir de votre corps. La WAYMADE-TRIENTINE peut également agir en se fixant au cuivre dans votre estomac et en empêchant son absorption.

#### Quels sont les ingrédients dans WAYMADE-TRIENTINE?

Ingrédients médicamenteux : chlorhydrate de trientine

Ingrédients non médicamenteux : encre noire, gélatine, eau purifiée, acide stéarique, jaune orangé S, dioxyde de titane

**WAYMADE-TRIENTINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

WAYMADE-TRIENTINE est disponible sous forme de capsules de 250 mg.

**Ne prenez pas WAYMADE-TRIENTINE si :**

- Vous êtes allergique au chlorhydrate de trientine ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou du contenant.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre WAYMADE-TRIENTINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:**

- avez des problèmes respiratoires tels que l'asthme ou la bronchite (gonflement des bronches, les voies aériennes qui transportent l'air vers vos poumons).
- souffrez de dermatite (peau sèche rouge et qui démange)
- souffrez d'anémie (faible teneur en fer dans votre sang)
- êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez de le devenir
- si vous allaitez
- avec plus de 65 ans.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Surveillance et essais**

Votre professionnel de la santé vous demandera de faire des analyses de laboratoire pendant votre traitement. Cela permettra de déterminer les niveaux de cuivre dans votre corps et comment votre corps réagit au traitement avec la WAYMADE-TRIENTINE.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec WAYMADE-TRIENTINE :**

- Supplément de fer et minéraux

**Comment prendre WAYMADE-TRIENTINE :**

- Prenez WAYMADE-TRIENTINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient.
- Prenez WAYMADE-TRIENTINE à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

- Prenez WAYMADE-TRIENTINE au moins une heure avant ou après la prise de tout autre médicament, aliment ou lait.
- Votre professionnel de la santé peut vous donner un supplément de fer si nécessaire. Prendre le fer à au moins 2 heures d'intervalle avec WAYMADE-TRIENTINE.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau et ne pas ouvrir ni mâcher les capsules.
- Votre peau peut devenir rouge et vous démanger au contact du contenu des capsules de WAYMADE-TRIENTINE. Lavez-vous les mains avec de l'eau si vous touchez accidentellement le contenu des capsules WAYMADE-TRIENTINE.

#### **Dose habituelle :**

**Adultes :** la dose de départ est de 3 capsules (750 mg) par jour administrées en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour. La dose maximale est de 8 capsules (2 000 mg) par jour.

**Enfants et adolescents (5 à 17 ans) :** la dose de départ est de 2 capsules par jour (500 mg/jour) administrées en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour. La dose maximale est de 6 capsules par jour (1 500 mg/jour) pour les patients âgés de 12 ans ou moins.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de WAYMADE-TRIENTINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Prenez la dose oubliée de WAYMADE-TRIENTINE dès que vous vous en souvenez. Il faut sauter la dose oubliée et recommencer à suivre la posologie habituelle s'il est presque temps pour votre prochaine dose. Recommencer à suivre la posologie habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps ou très près l'une de l'autre.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à WAYMADE-TRIENTINE?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez WAYMADE-TRIENTINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les symptômes peuvent comprendre :

- Nausées
- Éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Duodénite et/ou colite</b> (inflammation de l'intestin) : nausées, fatigue, vomissements, diarrhée, ballonnements, douleurs abdominales, fièvre		√	
<b>RARE</b>			
<b>Anémie</b> (faible taux de globules rouges) : peau pâle, sensation de fatigue ou de faiblesse, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier	√		
<b>INCONNU</b>			
<b>Asthme, bronchite</b> (problèmes pulmonaires ou des voies respiratoires) : difficultés à respirer et toux, essoufflement, poitrine qui serre, respiration sifflante ou bruyante, fièvre, nez qui coule		√	
<b>Altération neurologique</b> (problèmes du système nerveux) : les symptômes comprennent :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dystonie (les mouvements de torsion que vous ne pouvez pas contrôler et qui peuvent affecter la posture ou le visage, y compris les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire, l'oppression de la gorge, la difficulté à avaler ou à respirer qui peut entraîner un étouffement).</li> <li>• Rigidité (muscles raides)</li> <li>• Tremblements (tremblements qui ne peuvent pas être contrôlés)</li> <li>• Dysarthrie (troubles de l'élocution, changements dans votre voix)</li> </ul>			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

- Conserver WAYMADE-TRIENTINE à une température de 2 à 8°C. Garder réfrigéré. Ne pas congeler.
- Après la première ouverture, le flacon peut être conservé à température ambiante pendant 2 mois. Jetez-le après 2 mois.
- Conserver les gélules dans leur bouteille d'origine. Garder la bouteille hermétiquement fermée et laisser le sachet de gel de silice dans la bouteille pour protéger de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de WAYMADE-TRIENTINE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.waymade.co.uk](http://www.waymade.co.uk)), ou en téléphonant au 1-800-970-8841.

Le présent dépliant a été rédigé par Waymade PLC

Dernière révision 14 novembre 2023.