

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

^{Pr}**MAR-Trientine**

Capsules de chlorhydrate de trientine, USP

250 mg

agents chélateurs du cuivre

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite 112
Ottawa, ON Canada
K2E 1A2

Date de Préparation :
14 septembre 2020

No de contrôle : 228708

TABLE DES MATIÈRES

1	INDICATIONS	4
	1.1 Pédiatrie	4
	1.2 Gériatrie	4
2	CONTRE-INDICATIONS	4
3	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
	4.1 Considérations posologiques	5
	4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
	4.3 Administration	5
	4.4. Dose oubliée.....	5
5	SURDOSAGE	6
6	FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7	MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS	6
	Populations particulières	7
	7.1.1 Grossesse	7
	7.1.2 Allaitement	8
	7.1.3 Pédiatrie.....	8
	7.1.4 Gériatrie.....	8
8	EFFET INDÉSIRABLE	8
	8.1 Aperçu des effets indésirables	8
	8.2 Effets indésirables au cours des essais cliniques	8
	8.3 Effets indésirables rapportés après la commercialisation	9
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
	9.1 Interactions médicamenteuses	9
	9.2 Interactions médicament-aliment.....	9
	9.3 Interactions médicament-herbe médicinale	9
	9.4 Interactions médicamenteuses et d'essais en laboratoire	9
10	MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
	10.1 Mécanisme d'action.....	9
	10.2 Propriétés Pharmacodynamique.....	10
	10.3 Propriétés pharmacocinétiques	11
11	STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	12
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
14	ESSAIS CLINIQUES	13
	14.1 Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai	13
	14.2 Résultats de l'étude.....	14
	14.3 Étude comparative de biodisponibilité.....	15

15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	16
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MAR-Trientine (chlorhydrate de trientine) est indiqué pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine.

La MAR-Trientine ne doit être prescrite que par des médecins expérimentés dans la gestion de la maladie de Wilson.

1.1 Pédiatrie

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 MAR-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 Gériatrie

Gériatrie (> 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

La MAR-Trientine est contre-indiquée 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 **Formes Posologiques, Dosage, Composition et Conditionnement**.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

La MAR-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 MAR-Trientine (voir **MISE EN GARDE ET**

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La dose de départ de MAR-Trientine est généralement la plus faible dose recommandée. La posologie doit ensuite être individualisée en fonction de la réponse clinique du patient.

4.2 Posologie Recommandée et Ajustement Posologique

Adultes : La dose de départ recommandée de MAR-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 MAR-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 $\mu\text{mol/L}$ (20 $\mu\text{g/dL}$). La dose optimale d'entretien à long terme doit généralement être déterminée à des intervalles de 6 à 12 mois.

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 MAR-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.

4.3 Administration

MAR-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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses et Interactions médicament-aliment).

4.4. Dose oubliée

Il faut administré la dose oubliée dès que possible. Cependant, deux doses de MAR-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 le traitement d'un surdosage suspecté de médicament, contactez le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau - Formes Posologiques, Dosage, Composition et Conditionnement.

Voie d'administration	Formes Posologiques/Dosage/Composition	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Sous forme de gélules, 250 mg	encre noire, dioxyde de silicium colloïdal, gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, dioxyde de titane

MAR-Trientine, USP 250 mg, poudre blanche à jaune pâle conditionnée dans une capsule de gélatine dure (taille 1) avec un bouchon brun opaque portant l'inscription "HP551" à l'encre noire et un corps brun opaque portant l'inscription "HP551" à l'encre noire.

Ils sont fournis en bouteilles de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

L'expérience des patients avec le chlorhydrate de trientine est limitée (voir ESSAIS CLINIQUES). Les patients recevant MAR-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.

Général

Aucun cas d'hypersensibilité n'a été signalé chez les patients auxquels on a administré de la MAR-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.

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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les données sur la cancérogenèse et l'altération de la fertilité ne sont pas disponibles. Pour le potentiel de génotoxicité de la trientine, voir 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 MAR-Trientine.

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 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (20 $\mu\text{g} / \text{dL}$) 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.

Neurologie

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 MAR-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 MAR-Trientine.

Peau

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

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 MAR-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 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 MAR-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 MAR-Trientine est administrée à une mère allaitante.

7.1.3 Pédiatrie

Aucune étude contrôlée sur l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de trientine chez les patients pédiatriques n'a été menée.

7.1.4 Gériatrie

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 au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ils ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 sidérostique et d'anémie aplastique ont été signalés.

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

8.3 Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec MAR-Trientine. Les suppléments minéraux doivent être évités car ils peuvent empêcher l'absorption de la MAR-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 trientine MAR inhibent l'absorption l'un de l'autre, la trientine MAR et le fer doivent être administrés à un intervalle d'au moins deux heures.

9.2 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 MAR-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. Cela permet une absorption maximale et réduit les chances que le médicament soit désactivé par une liaison métallique dans le tractus gastro-intestinal.

9.3 Interactions médicament-herbe médicinale

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

9.4 Interactions médicamenteuses et d'essais en laboratoire

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme 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 (µg Cu ++ /6 h)	Taux d'excrétion de la dose après le test (µg Cu ++ /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 ($\mu\text{g Cu} + + /6 \text{ h}$)	Taux d'excrétion de la dose après le test ($\mu\text{g Cu} + + /6 \text{ hr}$)
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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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)
Doses répétées (moyenne) (Jour 14, 1,2 g / j)	1,55	0,83	10,37	11,14

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 *N1,N10*-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 conditions particulières

Pédiatrie : Une analyse pharmacocinétique non compartimentée de quatre patients pédiatriques atteints de la maladie de Wilson confirmée, âgés de 12 ans ou 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.

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

11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Garder le contenant hermétiquement fermé. Conserver à une température de 15 à 30 °C. Conserver dans un endroit sûr, hors de portée et de vue des enfants.

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 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

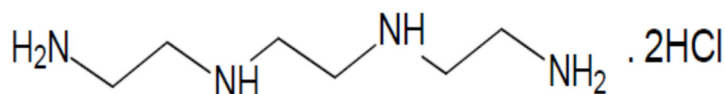
Substance Active

Nom scientifique : Chlorhydrate de trientine

Nom chimique : N,N'-bis (2-amino éthyl)-1,2-Éthanediamine, dichlorhydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆H₁₈N₄.2HCl et 219,16

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : C'est une poudre cristalline blanche à jaune pâle. Il est 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 Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

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.

14.2 Résultats de l'étude

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.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude ouverte, randomisée, à dose unique (1 x 250 mg), à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes

et croisée de biodisponibilité comparative par voie orale de capsules de MAR-Trientine (chlorhydrate de trientine), 250 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) et de capsules de SYPRINE® (chlorhydrate de trientine), 250 mg (Valeant Pharmaceuticals North America LLC, USA) a été menée chez 34 sujets masculins adultes en bonne santé, dans des conditions de jeûne. Le tableau suivant présente un résumé des données de biodisponibilité des 34 sujets qui ont participé à l'étude :

Trientine (1 x 250 mg de chlorhydrate de trientine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Analyse*	Référence[†]	Ratio en % de Moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng.h / mL)	6757,20 7681,72 (51,41)	7100,54 8080,76 (54,58)	95,2	86,9 – 104,2
ASC_I[#] (ng.h / mL)	7054,81 8005,83 (50,87)	7673,96 8615,22 (52,00)	92,8	85,3 – 101,0
C_{max} (ng/mL)	1605,07 1819,27 (53,65)	1608,04 1867,92 (60,52)	99,8	89,1 – 111,8
T_{max}[§] (h)	1,25 (0,33 – 2,25)	1,25 (0,50 – 2,75)		
T_{1/2}^{€#} (h)	15,28 (36,76)	16,15 (42,86)		

* MAR-Trientine (chlorhydrate de trientine) capsules, 250 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

† Syprine[®] (chlorhydrate de trientine) capsules, 250 mg (Valeant Pharmaceuticals North America LLC, États-Unis)

§ Exprimé en médiane (plage)

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

n = 33 sujets

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

La 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 sœurs 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.

Études du développement et de la reproduction

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 foetaux 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 foetale a augmenté et la viabilité foetale 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.

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

INFORMATIONS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT

PrMAR-Trientine **Capsules de chlorhydrate de trientine, USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MAR-Trientine** et à chaque fois que vous recevez une recharge. Le présent document n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de votre situation médicale et de votre traitement. Demandez-lui aussi si de nouvelles informations concernant **MAR-Trientine** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

La MAR-Trientine ne vous sera administrée que sous les soins d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Wilson.

Commencer un traitement avec la MAR-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 MAR-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 MAR-Trientine.

À quoi sert MAR-Trientine ?

MAR-Trientine est utilisé pour le traitement de la maladie de Wilson. Il est utilisé chez les patients qui ne peuvent pas prendre le médicament pénicillamine.

La maladie de Wilson est une condition où il y a trop de cuivre stocké dans le corps.

Comment MAR-Trientine agit-il ?

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

Quels sont les ingrédients de MAR-Trientine ?

Ingrédients médicamenteux : chlorhydrate de trientine

Ingrédients non médicamenteux : encre noire, dioxyde de silicium colloïdal, gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, dioxyde de titane.

MAR-Trientine est offert sous les formes posologiques suivantes :

MAR-Trientine est disponible sous forme de capsules de 250 mg.

N'utilisez pas MAR-Trientine si :

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

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation correcte, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MAR-Trientine. Parlez de tous les problèmes ou états de santé que vous pourriez avoir, y compris 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

Autres avertissements dont vous devez prendre connaissance

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 MAR-Trientine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les traitements que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les compléments naturels ou les médecines douces/alternatives.

Les éléments suivants peuvent interagir avec MAR-Trientine :

- Supplément de fer et minéraux

Comment prendre MAR-Trientine :

- Prenez **MAR-Trientine** exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.
- Prenez **MAR-Trientine** à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas.
- Prenez **MAR-Trientine** au moins une heure avant ou après la prise de tout autre médicament, aliment ou lait.
- 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

MAR-Trientine. Lavez-vous les mains avec de l'eau si vous touchez accidentellement le contenu des capsules **MAR-Trientine**.

Dose habituelle :

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

Enfants et adolescents âgés de 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 avoir pris trop de **MAR-Trientine**, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée de **MAR-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.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de MAR-Trientine ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir si vous prenez **MAR-Trientine**. Si vous constatez tout effet secondaire non énuméré ci-dessus, contactez votre médecin.

Les symptômes peuvent comprendre :

- Nausées
- Éruption cutanée

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêter la prise de médicament et obtenir une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves uniquement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Duodénite et / ou colite (inflammation de l'intestin) : nausées, fatigue, vomissements, diarrhée, ballonnements, douleurs abdominales, fièvre		√	

RARE			
Anémie (faible taux de globules rouges) : peau pâle, sensation de fatigue ou de faiblesse, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier	√		
INCONNU			
Altération neurologique (problèmes du système nerveux) : les symptômes comprennent : <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Rigidité (muscles raides) • Tremblements (tremblements qui ne peuvent pas être contrôlés) • Dysarthrie (troubles de l'élocution, changements dans votre voix) 			√

Si vous souffrez d'un symptôme ou d'un effet secondaire dérangeant ne figurant pas dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration concernant les effets indésirables

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé :

- En visitant la page Web concernant la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- En appelant sans frais au 1-866-234-2345.

NOTE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Stockage :

Garder le contenant hermétiquement fermé. Conserver entre 15 et 30 ° C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour plus d'informations sur **MAR-Trientine** :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant ces renseignements sur les médicaments pour les patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-eng.php>); ou en communiquant avec le promoteur, Marcan Pharmaceuticals Inc. Canada, à : 1-855-627-2261.

Ce dépliant a été préparé par Marcan Pharmaceuticals Inc., Canada

Date de préparation : 14 septembre 2020