KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen herhangi bir yan etkiyi raporlayarak yardımcı olabilirsiniz. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4. bölümün sonuna bakabilirsiniz.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIPRYNE® 250 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 250 mg trientin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Turuncu renkli sert jelatin kapsüller.

Kapsül üzerinde logo ve NVL01 ibaresi yer almaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonları

D-Penisilamini tolere edemeyen Wilson hastalığı vakalarının tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ve/veya doz aralıklarına ilişkin sistematik bir değerlendirme gerçekleştirilmemiştir. Ancak sınırlı klinik deneyime göre SIPRYNE® için önerilen başlangıç dozu;

Çocuklarda : 500-750 mg/gün

Yetişkinlerde : 750-1250 mg/gün

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys
www.ilac101.com

Bu dozlar günde iki, üç ya da dört bölünmüş doz halinde uygulanmalıdır.

Maksimum doz;

12 yaş altı çocuklarda	: 1500 mg/gün
Yetişkinlerde	: 2000 mg/gün

Günlük SIPRYNE® dozu yalnızca klinik yanıt yetersiz olduğunda veya serbest serum bakır düzeyi sürekli 20 mcg/dL düzeyinde kaldığında arttırılmalıdır.
Optimum uzun dönemli idame dozu 6-12 aylık aralıklarla değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:
SIPRYNE® yemeklerden en az bir saat önce ya da en az iki saat sonra alınmalı ve SIPRYNE® ile başka herhangi bir ilaç, besin ya da süt alımı arasında en az bir saat süre bırakılmalıdır. Kapsülleri çiğnemeden ya da açmadan su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
SIPRYNE® kullanan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, semptomları ve bakır seviyeleri düzenli olarak tıbbi gözetim altında tutulmalıdır. Bu hastalarda da böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir.

Genel olarak doz seçiminde dikkatli olunmalı ve hepatik, renal ve kardiyak fonksiyonlardaki azalma, eş zamanlı hastalıklar ve diğer ilaçlar dikkate alınarak doz aralığının en alt sınırından başlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
SIPRYNE®'in çocuklarda etkililik ve güvenliliğini değerlendiren kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Altı yaşına kadar olan çocuklarda klinik olarak kullanılmış ve herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys
250 mg trientin hidroklorür içeren kapsül ile gerçekleştirilen klinik çalışmalara ≥ 65
www.ilac101.com

yaşında yeterli sayıda hasta katılmadığından, bu yaş grubundaki yanıtın genç hastalara göre daha farklı olup olmadığı bilinmemektedir. Diğer bildirilen klinik deneyim yaşlı ve daha genç hastalarda yanıt farklılıklarını belirlemek için yeterli değildir.

4.3.Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontraendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Trientin romatoid artrit ya da sistinüri tedavisinde D-penisilamin için bir alternatif olarak endike değildir. Penisilinamine bağlı sistemik lupus eritematozus trientin tedavisine geçildiğinde iyileşme gözlenmeyebilir. Trientin serum demir düzeylerini düşürdüğü bulunmuş olan bir şelasyon ajanıdır ve etki mekanizması muhtemelen demir emiliminin azalmasına bağlıdır. Bazı vakalarda demir takviyesi gerekebilir ve demir takviyesinin gün içinde trientinden farklı bir saatte verilmesi gerekir.

Kalsiyum ya da magnezyum içeren antasidlerin trientinin etkililiğini değiştirdiğine dair bir bulgu olmasa da bu iki ilacı ayrı uygulamak uygun bir yaklaşımdır (yani antasidlerin yemekten sonra alınması gerekir).

Trientin ve penisilamin kombinasyonu bir avantaj sağlamaz.

Bir trientin formülasyonu kullanan hastada başka bir trientin formülasyonu kullanmaya başlamadan önce trientin bazında ifade edilen dozlar eşdeğer olamayacağı için dikkatli olunması önerilmektedir.

Trientin ve çinko kombinasyonu önerilmez. Eşzamanlı kullanımla ilgili sınırlı veri vardır ve belirli bir doz önerisi yapılamaz.

İzleme

Trientin alan hastalar, düzenli tıbbi gözetim altında tutulmalı ve dozu optimize etmek için semptomların ve bakır seviyelerinin uygun olduğunun kontrolü için izlenmelidir

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys
www.ilac101.com

(bkz. Bölüm 4.2).

İdame tedavisinin amacı serumdaki serbest bakır seviyelerini kabul edilebilir sınırlar içinde tutmaktır. Tedaviyi izleme için en güvenilir endeks, toplam bakır ve seruloplazmin-bağlı bakır (serumdaki normal serbest bakır seviyesi genellikle 100 ila 150 mikrogram/L) arasındaki fark kullanılarak hesaplanan serumsuz bakırın belirlenmesidir. Tedavi sırasında idrardan bakır atılım ölçümü yapılabilir. Şelasyon tedavisi, idrardaki bakır seviyesinde artışa yol açtığından, bu veri vücuttaki fazla bakır yükünün doğru bir yansımasını verebilir/vermeyebilir, ancak tedaviye uyumun kontrolü için yararlı bir ölçü olabilir.

Daha önce D-penisilamin ile tedavi edilen hastalarda, trientin ile sonraki tedavi sırasında lupus benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir, ancak trientin ile nedensel bir ilişkisi olup olmadığını belirlemek mümkün değildir.

Trientin dahil olmak üzere bakır şelatörleri ile tedavi edilen Wilson hastaları arasında nörolojik kötüleşme bildirilen vakalar vardır. Daha önceden nörolojik semptomları olan hastalarda bu etkinin daha belirgin olması mümkündür. Hastaların bu bulgu ve belirtiler açısından yakından izlenmesi ve önerilen terapötik doza ulaşmak için doz titrasyonu uygulanması önerilir.

4.5.Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SIPRYNE® emilimini bloke edebildiğinden dolayı genellikle mineral takviyeleri ile birlikte alınmamalıdır.

Özellikle çocuklarda ve doğurgan çağdaki veya gebe kadınlarda demir eksikliği gelişebilir; Wilson hastalığı için önerilen düşük bakırlı diyet de demir eksikliğine neden olabilir. Gerektiğinde kısa kürler halinde demir verilebilir; ancak demir ve SIPRYNE® birbirlerinin emilimini engellediklerinden SIPRYNE® ve demir alımı arasında iki saat ara bırakılmalıdır.

SIPRYNE®'in yemeklerden en az bir saat önce ya da en az iki saat sonra alınması ve başka herhangi bir ilaç, besin ya da süt alımıyla SIPRYNE® alımı arasında 1 saat bırakılması önemlidir. Böylelikle maksimum emilim sağlanır ve gastrointestinal

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys
www.ilac101.com

sistemde metallerin bağlanması nedeniyle ilacın inaktive olma olasılığı azalır.
Bununla birlikte, hiçbir gıda etkileşimi çalışması yapılmamıştır ve bu nedenle, sistemik trientine maruz kalma üzerindeki gıda etkisinin kapsamı bilinmemektedir.

Kalsiyum veya magnezyum antasitlerin trientinin etkililiğini değiştirdiğine dair kanıt olmamasına rağmen, ayrı ayrı alınması doğru bir uygulamadır.

Karbonik anhidraz inhibitörü diüretikler trientinin serum konsantrasyonunu düşürebilir, tedavi boyunca serum konsantrasyonları izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlarla ilgili olarak herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda trientin kullanımına dair sınırlı miktarda veri bulunmaktadır.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, muhtemelen trientine bağlı bakır eksikliğinin bir sonucu olan üreme toksisitesini göstermiştir.
Her hastada tedavinin yarar ve riskleri dikkatle değerlendirilmeden ürün gebelikte kullanılmamalıdır. Dikkate alınması gereken faktörler arasında hastalığın kendisine bağlı riskler, mevcut alternatif tedavilerin riskleri ve trientinin olası teratojenik etkileri bulunmaktadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys
www.ilac101.com

Bakır büyüme ve mental gelişim için gerekli olduğundan, fetusta bakır eksikliği oluşmamasını sağlamak için doz ayarlaması yapılmalı; olası fetal bozuklukları saptamak ve gebelik boyunca annedeki serum bakır düzeylerini değerlendirmek için hastalar gebelik boyunca izlenmelidir.
Trientin dozu serum bakır düzeylerini normal aralıkta koruyacak şekilde ayarlanmalıdır. Trientin ile tedavi edilen annelerin doğurduğu bebekler gerektiğinde serum bakır ve serüloplazmin düzeyleri açısından izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

İlacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Pek çok ilaç insan sütüne geçtiği için, emziren annelerde SIPRYNE® ile tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Trientin ile tedavi edilen annelerin doğurduğu bebekler gerektiğinde serum bakır ve serüloplazmin düzeyleri açısından izlenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

SIPRYNE® ile üreme yeteneği ve fertilite üzerine insanlarda yapılan klinik çalışma bulunmamaktadır.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SIPRYNE®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8.İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- Bilinmiyor: Demir eksikliği anemisi

www.ilac101.com

Sinir sistemi hastalıkları:

- Bilinmiyor: Distoni, myastenia gravis, nörolojik bozulma

Gastrointestinal hastalıkları:

- Yaygın: Bulantı
- Bilinmiyor: Duodenit, kolit (ciddi kolit dahil), gastrit, aşırı duyarlılık: sabit ilaç erüpsiyonu

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

- Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, kaşıntı, eritem
- Bilinmiyor: Ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

- Bilinmiyor: Kas spazmı, sistemik lupus eritematoz

Araştırmalar:

- Bilinmiyor: Aplastik anemi, pansitopeni, sideroblastik anemi (geri dönüşümlü)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir zamanda çok fazla kullanılması veya yanlışlıkla yutulması durumunda kaygılanmaya gerek yoktur. 30 gram trientin hidroklorür almış olan erişkin bir kadında görünürde olumsuz bir etki ile karşılaşılmamıştır. Doz aşımı konusunda başka bir veri mevcut değildir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Uzun süreli yüksek dozda tedavi, bakır eksikliğine ve geri dönüşümlü sideroblastik

www.ilac101.com

anemiye neden olabilir. Aşırı tedavi ve fazla bakırın uzaklaştırılması, idrardan bakır atılımı ve seruloplazmin bağlı olmayan bakır değerleri kullanılarak izlenebilir. Dozu optimize etmek veya gerekirse tedaviyi düzenlemek için yakın takip gereklidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1.Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sitemi ve metabolizma ürünleri - Çeşitli sindirim kanalı ve metabolizma ürünleri.

ATC kodu: A16AX12

Trientin dihidroklorür tuzu, 1969 yılında D-penisilamine alternatif bir bakır şelatörü olarak tanıtılmıştır. Trientin, bakır ile stabil kompleksler oluşturarak veya bağırsaktaki bakır emilimini azaltarak bakır düzeylerini azaltmak için ikili bir etki mekanizmasına sahiptir.

Trientin hidroklorür bilinen diğer şelatör ajanlardan farklı kendine özgü bir yapısı olan oral bir şelatördür. Bakır, demir ve çinko dahil ağır metallerle böbreklerden atılan stabil şelatlar oluşturur. Trientinin atılımına paralel olarak üriner bakır, demir ve çinko konsantrasyonlarının tümü artar. Bakır trientinin yapısındaki 4 azotla tek düzlemli halka şeklinde stabil bir kompleks oluşturur (Kodama ve ark., 1997). İdrarla olan bakır atılımı doza bağımlıdır. Asetiltriednin şelasyon kapasitesi düşük olmasına rağmen hem trientin hem de metaboliti olan asetiltrien bakırla şelat yapar. Trientin idrar yoluyla bakır atılımını artırmasının yanı sıra, bağırsaklardan bakır aborbsiyonunu da azaltır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Oral uygulamayı takiben trientinin emilimi Wilson hastalığı olan hastalarda düşük ve değişkendir. Trientinin farmakokinetik profili, sağlıklı erkek ve dişi deneklerde tek bir oral dozda 450, 600 mg ve 750 mg trientinden sonra değerlendirilmiştir. Trientinin plazma seviyeleri, uygulamanın ardından hızla yükseldi, 1,25 ila 2 saat sonra medyan pik seviyesine ulaşmıştır. Trientin plazma konsantrasyonu daha sonra başlangıçta hızlı bir şekilde, ardından daha yavaş bir eliminasyon fazı ile çok fazlı bir şekilde azaldı.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYhUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Genel farmakokinetik profiller erkeklerde ve kadınlarda benzerdi, ancak erkeklerde

www.ilac101.com

daha yüksek trientin vardı.

Trientin oral yoldan kullanılır. Biyoyararlanımı yaklaşık %6-18'dir; gastrointestinal kanalda metal bağlayarak olası bir inaktivasyonunu minimalize etmek için aç karnına alınır.

Besinler, süt, ilaçlar ve mineral destekleri gastrointestinal kanalda trientin ile kompleks oluşturabilir ve absorbsiyonunu önleyen ve kompleksler oluşturabilirler.

Dağılım

Trientilin hidroklorürün vücuttaki dağılımına ilişkin fazla bir bilgi bulunmamaktadır.

Klinik dışı otoradyografi çalışmaları, karaciğer ve böbreklerde trientin dağılımının plazma konsantrasyonlarından daha yüksek olduğunu ve dozun 1 saat sonrası en yüksek konsantrasyonda olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon

Klinik dışı metabolizma verileri, trientinin düşük oral biyoyararlılığının, gastrointestinal sistemden emildikten sonra hızlı metabolizmaya bağlı olduğunu ve asetillenmiş metabolitlerin oluşumuna yol açtığını göstermektedir. Trientin iki ana asetillenmiş metabolitleri, 1-N-asetiltrietilentetramin (veya asetiltrien) ve 1-N-10-N-diasetiltrietilentetramin, trientinin genel bakır şelatlama aktivitesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir, ancak bu katkının kapsamı bilinmemektedir. Sıçan, tavşan ve köpek çalışmalarında plazma eliminasyon yarı ömürleri 0.5 ve 3 saat arasındadır.

Eliminasyon

Gerek trientin ve gerekse metabolitleri olan 1-N-asetiltrietilentetramin (veya asetiltrien) ve 1-N-10-N-diasetiltrietilentetramin idrarla atılırlar. İdrarla atılan trientin miktarı verilen dozun yaklaşık %1'i ve yine idrarla atılan asetiltrien metabolitinin miktarı verilen dozun yaklaşık %8'i kadardır. Ana ilaç idrarda en fazla alınmasını izleyen ilk 6 saatte görülürken, asetiltrien atılımı en az 26 saat sonra görülür.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Emilmeyen trientin dışkı ile elimine edilir.

www.ilac101.com

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Veri yoktur.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda trientin hidroklorürün hem normal hem de bakır-yüklenmiş sıçanlarda kupriüretik aktivitesi olduğu görülmüştür. Genellikle trientin hidroklorürün idrarda bakır atılımı üzerindeki etkisi ekimolar dozlarda penisilamine benzerdir; ancak bir çalışmada anlamlı ölçüde daha düşük etki gözlenmiştir.

İnsanlardaki Çalışmalar

En az bir yıl süreyle penisilamin tedavisi uygulanmış bazı hastalarda penisilamin ve trientin hidroklorür ile farklı zamanlarda renal klirens çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Tedavisiz dönemde ve 500 mg'lık tek doz penisilamin ya da 1.2 g trientin hidroklorürden sonra altı saatlik bakır atılım hızları belirlenmiştir. Bakır için ortalama idrar atılım hızları aşağıdaki gibi bulunmuştur.

Hasta sayısı	Tek doz tedavi	Bazal atılım hızı (µg Cu ++/6 sa)	Test dozu atılım hızı (µg Cu ++/6 sa)
6	Trientin 1.2 g	19	234
4	Penisilamin 500 mg	17	320

Daha önce şelasyon ajanlarıyla tedavi edilmemiş hastalarda da benzer bir karşılaştırma yapılmıştır:

Hasta sayısı	Tek doz tedavi	Bazal atılım hızı (µg Cu ++/6 sa)	Test dozu atılım hızı (µg Cu ++/6 sa)
8	Trientin 1.2 g	71	1326
7	Penisilamin 500 mg	68	1074

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

www.ilac101.com

Bu sonuçlar, molar bazda penisilaminden daha az güçlü veya daha etkili olsa da trientinin Wilson hastalığında kupriüretik bir ajan olarak etkili olduğunu göstermektedir. Radyoaktif işaretli bakır kullanılan bir çalışmada da bu ilaçların vücuttaki farklı bakır havuzlarına karşı seçicilik gösterdikleri ve bu nedenle farklı kupriüretik etkilerde bulunabildikleri gösterilmiştir.

Trientin ile elde edilen klinik öncesi veriler klinik çalışmalarda gözlenmeyen advers reaksiyonlar göstermiştir ancak klinik maruziyet seviyelerine benzer seviyelerde maruziyet yaşayan hayvanlarda ve klinik kullanımla olası olarak aşağıdaki gibi klinik kullanımlarda görülmüştür.

Tekrarlayan doz toksisitesi

İçme suyuna uygulanan farelerde, trientin, akciğer interstitium ve karaciğer periportal yağ infiltrasyonunun iltihaplanma sıklığının arttığını göstermiştir. Erkeklerin dalağında hematopoetik hücre proliferasyonu görülmüştür. Erkeklerde böbrek ve vücut ağırlıkları, böbrek sitoplazmik vakuolizasyon sıklığı gibi azalmıştır. NOAEL, erkekler için yaklaşık 92 mg/kg/gün, kadınlar için 99 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. 26 hafta boyunca 600 mg/kg/gün'e kadar oral trientin verilen farelerde, histopatoloji, alveolar duvarın fibrozisi ile birlikte fokal kronik interstisyel pnömoninin doza bağlı bir insidansını ve ciddiyetini ortaya koymuştur. Akciğerdeki mikroskobik değişiklikler kalıcı bir enflamatuar reaksiyonun veya alveoler hücrelerde kalıcı toksik etkinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Trientinin tahriş edici özellikleri olduğu dikkate alındığında, gözlenen kronik interstisyel pnömonitin, trientinin bronşiyol epitel hücreleri ve alveoler pnömositlerde birikmesi üzerine sitotoksik etkisi ile açıklandığı tahmin edilmektedir. Bu bulgular geri dönüşümlü değildi. NOAEL, kadınlar için 50 mg/kg/gün olarak kabul edildi, erkekler için belirlenmemiştir.

Günde 300 mg/kg/güne kadar oral trientin dozu alan köpekler, tekrarlı doz toksisite çalışmalarında bakır tükenmesine bağlı nörolojik ve/veya kas-iskelet klinik semptomları (anormal yürüyüş, ataksi, zayıf uzuvlar, vücut titremeleri) göstermiştir. NOAEL 50 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir, erkeklerde yaklaşık 4 ve kadınlarda 17, insan terapötik maruziyetlerine karşı güvenlik sınırları ile sonuçlanmıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

www.ilac101.com

Genotoksisite

Genel olarak, trientin, Ames testi ve memeli hücrelerinde genotoksisite testleri dahil olmak üzere in vitro genotoksisite çalışmalarında pozitif etkiler göstermiştir. In vivo olarak, trientin, fare mikronükleus testinde negatiftir.

Üreme ve gelişimsel toksisite

Kemirgenler hamilelik boyunca trientin içeren bir diyet ile beslendiklerinde, resorbsiyon sıklığı ve dönemdeki anormal fetüslerin sıklığı doza bağlı bir artış göstermiştir. Bu etkiler muhtemelen trientine bağlı bakır ve çinko eksikliğinden kaynaklanmaktadır.

Lokal tolerans

In silico (bilgisayar ortamında) verilerinde, trientinin tahriş edici ve hassaslaştırıcı özellikler gösterdiğini tahmin edilmektedir. Kobay maksimizasyon testlerinde duyarlılık potansiyeli için pozitif sonuçlar bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde içermemektedir.

Kapsül içeriği:

Jelatin (sığır kaynaklı)

Titanyum Dioksit

Sarı Demiroksit

Kırmızı Demiroksit

6.2.Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

www.ilac101.com

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C arasında buzdolabında ve orijinal ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 sert kapsül içeren HDPE şişe ambalajda kullanıma sunulmaktadır. Kapsül üzerinde logo ve NVL01 ibaresi yer almaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

TOBIO® NOVELFARMA İlaç San ve Tic. Ltd. Şti.
Ümraniye/İSTANBUL

8.RUHSAT NUMARASI

2021/400

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.10.2021
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyYnUyS3k0ZW56Q3NRYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

www.ilac101.com