

BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: WILLENTINE®

Denominação genérica: dicloridrato de trientina

APRESENTAÇÃO

Forma farmacêutica: Cápsula dura

Concentração: WILLENTINE é apresentado em frasco plástico opaco com 100 cápsulas duras de 250 mg.

Via de administração: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: Cada cápsula contém 250 mg de dicloridrato de trientina e 7,50 mg de ácido esteárico.

Excipientes: ácido esteárico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

WILLENTINE está indicado para o tratamento de pacientes com Doença de Wilson, adultos e pediátricos com 6 anos de idade ou mais, que são intolerantes à penicilamina.

O dicloridrato de trientina e a penicilamina não podem ser considerados medicamentos intercambiáveis.

As cápsulas de dicloridrato de trientina devem ser usadas quando não é mais possível continuar o tratamento com penicilamina devido aos efeitos colaterais intoleráveis ou aos que trazem risco de vida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

É geralmente aceito que os pacientes com Doença de Wilson (DW) excretam o excesso de cobre na urina. No entanto, não há ainda um estudo realizado com grande número de pacientes, sobre se existem diferenças na taxa de excreção em diferentes estágios da doença ou quais mudanças podem ser esperadas após o tratamento. (1)

Um dos estudos importantes que avaliam a eficácia do dicloridrato de trientina no tratamento da DW foi realizado por Weiss em 2013. Trata-se de um estudo multicêntrico retrospectivo observacional com o objetivo de avaliar a eficácia da trientina comparada à penicilamina em pacientes com DW.

Foram avaliados 380 pacientes tratados em centros clínicos na Alemanha e na Áustria e 25 pacientes registrados no EUROWILSON Registry (2).

Os pacientes foram classificados de acordo com os sintomas à época do diagnóstico, como: assintomáticos (n = 54), hepáticos (n = 207), neurológicos (n = 92) ou mistos hepáticos e neurológicos (n = 52). Vinte e um pacientes apresentavam insuficiência hepática no momento do diagnóstico. A idade média era de aproximadamente de 18 anos. 238/405 pacientes eram mulheres.

Trezentos e vinte e seis pacientes foram tratados com penicilamina e 141 com trientina. Nove dos 326 pacientes tratados com D-penicilamina e 3, dos 141 pacientes, tratados com trientina foram submetidos ao transplante de fígado. Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foram mais frequentes entre os pacientes que foram tratados com D-penicilamina (P = 0,039). Quarenta e oito meses após o tratamento foi relatada insuficiência hepática em apenas 4 de 333 pacientes tratados inicialmente com um agente quelante. Foi observada melhora hepática em mais de 90%, e melhora neurológica em mais de 55% dos pacientes virgens de tratamento, e os valores não diferiram significativamente entre os tratamentos. No entanto, a deterioração neurológica foi observada com menos frequência em pacientes que receberam D-penicilamina primeiro (6 de 295) do que aqueles que receberam trientina primeiro (4 de 38; P = 0,018). (2)

WILLENTINE (dicloridrato de trientina)

Um estudo observacional retrospectivo com 405 pacientes apresenta evidência para o uso de dicloridrato de trientina em comparação com a penicilamina no tratamento da doença de Wilson.. No estudo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de melhora hepática e neurológica entre o tratamento com dicloridrato de trientina e com penicilamina. Os sinais e sintomas hepáticos foram reduzidos em cerca de 90% nos pacientes em tratamento de primeira linha e 70% dos pacientes em tratamento de segunda linha, com qualquer um dos medicamentos. A proporção de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas neurológicos foi menor (cerca de 66% dos pacientes em tratamento de primeira linha e 45% dos pacientes em tratamento de segunda linha com qualquer um dos medicamentos). Mais de um terço dos pacientes não melhorou ou piorou em ambos os grupos de tratamento. A trientina foi geralmente bem tolerada. No estudo, significativamente mais pacientes descontinuaram o tratamento devido aos eventos adversos com penicilamina em comparação com trientina. (3)

O objetivo de um outro estudo foi revisar a experiência dos pesquisadores com a trientina como terapia quelante em crianças com Doença de Wilson (DW) e comparar com o relatado na literatura. Foi realizada uma revisão retrospectiva nos prontuários médicos de 96 crianças com diagnóstico de DW entre 1981 e 2006, sendo destas 16 (17%) crianças foram identificadas como tendo recebido trientina em algum momento durante seu tratamento. As crianças tinham 6,6 a 15 anos. Apenas três receberam trientina como terapia inicial [escolha dos pais (dois), reações alérgicas à penicilamina (um) durante o desafio com penicilamina], 13 de 16 foram convertidos de penicilamina em trientina por causa de reações à penicilamina: hematúria em quatro, supressão da medula óssea em três, neutropenia em três. A trientina foi descontinuada em três devido à erupção cutânea alérgica, baixa excreção de cobre e um com problemas de adesão exigindo transplante. Setenta e cinco por cento das crianças apresentavam doença hepática crônica. Anéis de Kayser-Fleischer foram observados em oito de 16, a faixa de pontuação de Wilson Ferenci estava entre 4 e 10 (nl <4). Os índices laboratoriais permaneceram relativamente estáveis. Em conformidade com relatórios anteriores, a trientina foi usada principalmente como tratamento secundário quando havia efeitos colaterais graves com a penicilamina.(4)

Um outro estudo prospectivo avaliou o tratamento da DW com trientina administrada uma vez ao dia. Oito pacientes (sete homens) com idade entre 22 e 71 anos com DW estável, tratados de 4 a 50 anos. Os pacientes foram monitorados por 3 meses e depois por 12 meses com uma dose única diária de trientina (15 mg / kg). A trientina uma vez ao dia deve ser mais estudada como possível tratamento de manutenção para a DW. Uma única dose diária pode melhorar a adesão ao tratamento. (5)

A experiência clínica com o dicloridrato de trientina é limitada e não foram bem caracterizados regimes alternados de dosagem; todos os pontos finais durante os estudos clínicos, com o objetivo de determinar a dose individual do paciente, não foram ainda bem definidos.

Referências

1. J.M. Walshe. The pattern of urinary copper excretion and its response to treatment in patients with Wilson's disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, Vol. 104, Issue 9, September 2011, Pages 775–778.
2. Weiss K H et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson Disease: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:1028-1035.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Evidence review Wilson's Disease: trientine dihydrochloride Completed September 2016.
4. Taylor, R.M et al. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson Disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *EuroWilson Consortium European Journal of Pediatrics* Vol. 168, Article number: 1061 (2009).
5. A. Aftab et al. Prospective Pilot Study of a Single Daily Dosage of Trientine for the Treatment of Wilson Disease. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(5): 1433–1439.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O dicloridrato de trientina (trientina) é um agente quelante. Quela o excesso de cobre no organismo e facilita sua excreção. Evidências mais recentes indicam que a trientina também pode diminuir a absorção intestinal de cobre. No entanto, o mecanismo exato de ação da trientina é ainda desconhecido.

Outras ações: a trientina quela e inibe a absorção e ação metabólica do ferro e, possivelmente, de outros metais pesados. Pode produzir deficiência de cobre e locais de armazenamento, embora haja excesso de cobre no organismo, devido à doença.

Farmacocinética:

O dicloridrato de trientina (trientina) é um tratamento bem estabelecido para pacientes com Doença de Wilson (DW) intolerantes à D-penicilamina. No entanto, os dados sobre a farmacocinética (PK) são limitados. Um dos estudos descritos investigou: (1) a PK da trientina com dois perfis de taxa de dissolução diferentes, in vitro; (2) o efeito dos alimentos na PK da trientina; e (3) a PK dos principais metabólitos da trientina, N1-acetiltriétilenotetramina (MAT) e N1, N10-diacetiltriétilenotetramina (DAT).

Os perfis plasmáticos e parâmetros primários de PK da trientina (C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}), após a ingestão de cápsulas com um perfil de dissolução rápida e lenta, eram comparáveis, embora a AUC fosse ligeiramente inferior para a formulação de dissolução rápida (AUC_{0-t}: 8%, AUC_{0-inf}: 9%). A farmacocinética de MAT e DAT também foi comparável entre as duas formulações.

- Os alimentos retardaram o tempo de T_{max} da trientina de 1,9 para 3,6 horas, enquanto C_{max}, AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} diminuíram em aproximadamente 45%, 44% e 44%, respectivamente. Para MAT e DAT, o T_{max} foi retardado em 0,5 e 2 horas, respectivamente; e C_{max}, AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} diminuíram em aproximadamente 30%, 25% e 25% (MAT) e 42%, 33% e 24% (DAT), respectivamente.
- O IC de 90% da C_{max} da trientina estava dentro do intervalo de bioequivalência de 80-125%. Para a AUC_{0-t} e AUC_{0-inf}, os ICs de 90% incluíram 100%, mas devido à grande variação, os ICs de 90% da trientina foram amplos e as extremidades inferiores estavam ligeiramente fora da faixa de 80-125%. A bioequivalência entre a formulação de dissolução lenta e rápida não pode ser reivindicada com base nos resultados clínicos. Durante o tratamento, as diferenças não foram significativas e, portanto, não foram consideradas relevantes. (1)

Existem poucos dados sobre a farmacocinética da trientina. É pouco absorvida pelo trato gastrointestinal e o que é absorvido é metabolizado e inativado. Cerca de 1% da trientina administrada e cerca de 8% do metabólito transformado da trientina, acetiltrien, aparecem na urina (2). Em outro estudo, foi avaliada a farmacocinética da trientina em pacientes com Doença de Wilson no estado de equilíbrio (*steady state*). O resultado mostrou bastante semelhança à relatada em indivíduos saudáveis.

Vinte pacientes foram expostos à trientina após administração padrão por via oral, como parte do tratamento em curso. A concentração plasmática de trientina foi determinada pré-dose e aos 30 min, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 12 h pós-dose. As concentrações de trientina no plasma foram determinadas por LC-MS / MS usando um método bioanalítico validado com trientina marcada estável como o padrão interno.

A trientina foi geralmente absorvida com bastante rapidez com um T_{max} médio de 1,49 h (variação de 0,48-4,08 h). Houve alguma variabilidade na exposição, com um intervalo de 10 vezes na C_{max} e um intervalo de 13,8 vezes na AUC_{0-t}. Esta variabilidade foi ligeiramente inferior quando os parâmetros PK foram normalizados por dose (intervalo de 6,7 vezes em C_{max} / D e um intervalo de 11,6 vezes em AUC_{0-t} / D). A meia-vida terminal, que pode ser definida em 14 dos 20 pacientes, foi amplamente consistente entre os pacientes (variação de 2,33 a 6,99 h). Não houve diferença marcante na farmacocinética entre pacientes adultos (n = 16) e crianças (n = 4). O intervalo C_{max} foi de 506 a 3.100 ng / mL em adultos e 309 a 1.940 ng / mL em crianças – os intervalos equivalentes para AUC_{0-t} foram de 1.240 a 17.100 ng / mL h e 1.500 a 8.060 ng / mL h. Quando os parâmetros farmacocinéticos foram normalizados para a dose administrada, C_{max} / D e AUC_{0-t} / D para crianças estiveram dentro dos intervalos para pacientes adultos. (3)

Referências

1. Peter Dogterom et al. A study to determine the potential effects of dissolution rate and food on the pharmacokinetics of trientine dihydrochloride following single oral administrations in healthy subjects. The liver meeting. Nov 8-12, Boston, 2019.
2. Clinical Practices Guidelines. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2012 vol. 56 j 671–685
3. Jan Pfeiffenberger et al. The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson Disease patients. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Jun;74 (6):731-736.

Farmacologia clínica

A Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular) é uma deficiência metabólica autossômica herdada, que resulta na incapacidade de manter um nível quase zero de cobre. O excesso de cobre acumula-se possivelmente porque o fígado não possui o mecanismo para

WILLENTINE (dicloridrato de trientina)

excretar o cobre livre na bile. Os hepatócitos armazenam o excesso de cobre, mas quando sua capacidade é excedida, o cobre é liberado no sangue e levado para locais extra-hepáticos.

Essa condição é tratada com uma dieta pobre em cobre e com o uso de agentes quelantes que captam o cobre para facilitar sua excreção do organismo.

4. CONTRA INDICAÇÕES

O medicamento está contra indicado para os pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A experiência do paciente com dicloridrato de trientina é limitada (consulte FARMACOLOGIA CLÍNICA).

Os pacientes tratados com WILLENTINE devem permanecer sob supervisão médica regular durante todo o período de administração do medicamento. Os pacientes (especialmente mulheres) devem ser acompanhados de perto para o monitoramento da deficiência de ferro e cobre.

Pacientes previamente tratados com D-penicilamina relataram a ocorrência de reações do tipo lúpus posteriormente ao tratamento com trientina. Contudo, não é possível determinar a relação causal com a trientina.

Pode ocorrer piora no quadro neurológico no início do tratamento com agentes quelantes, devido ao excesso de cobre sérico durante a resposta inicial ao tratamento. Os pacientes devem ser monitorados para otimizar a dose ou para se adaptar ao tratamento.

PRECAUÇÕES

Geral

Não há relatos de hipersensibilidade em pacientes aos quais foi administrado dicloridrato de trientina para o tratamento da Doença de Wilson. No entanto, houve relatos de asma, bronquite e dermatite, ocorrendo após exposição ambiental prolongada em trabalhadores que usam dicloridrato de trientina como endurecedor de resinas epóxi.

Os pacientes devem ser observados atentamente para os possíveis sinais de hipersensibilidade.

Os pacientes devem ser orientados a tomar WILLENTINE com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou duas horas após as refeições e pelo menos uma hora além de qualquer outra medicação, refeição ou leite. A cápsula deve ser engolida inteira, com água e não deve ser aberta ou mastigada.

Devido ao potencial de dermatite de contato, qualquer parte do corpo exposta ao conteúdo da cápsula deve ser prontamente lavada com água. Durante o primeiro mês de tratamento, o paciente deve verificar a sua temperatura à noite e relatar ao seu médico ou profissional de saúde a ocorrência de qualquer sintoma, como febre ou erupção cutânea.

Ao contrário da penicilamina, WILLENTINE não é recomendado nos casos de cistinúria ou de artrite reumatóide. A ausência de uma porção sulfidrilica o torna incapaz de se ligar à cistina e, portanto, não é útil na cistinúria. Foi relatado que em 15 pacientes com artrite reumatóide, o dicloridrato de trientina não foi eficaz para a melhora de qualquer parâmetro clínico ou bioquímico, após 12 semanas de tratamento.

O dicloridrato de trientina não está indicado para o tratamento da cirrose biliar.

Testes laboratoriais

O índice mais confiável para monitorar o tratamento é a determinação de cobre livre no soro, que é igual à diferença entre cobre total determinado quantitativamente e cobre-ceruloplasmina.

Pacientes adequadamente tratados terão geralmente menos de 10 mcg de cobre / dL de cobre livre no soro.

O tratamento pode ser monitorado com a dosagem periódica de cobre na urina de 24 horas (a cada 6 a 12 meses). A urina deve ser coletada em material de vidro sem cobre. Uma vez que uma dieta pobre em cobre deve manter sua absorção abaixo de um miligrama por dia, a dosagem de cobre na urina de 24 horas entre 0,5 a 1,0 miligrama indicará que o paciente provavelmente estará no estado desejado, de balanço de cobre negativo.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Dados sobre carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade não estão disponíveis.

Gravidez

Gravidez Categoria C

O dicloridrato de trientina foi teratogênico em ratos em doses semelhantes à dose humana. As frequências de reabsorções e anormalidades fetais, incluindo hemorragia e edema, aumentaram enquanto os níveis de cobre fetal diminuíram quando o dicloridrato de trientina foi administrado nas dietas maternas de ratos. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

WILLENTINE (dicloridrato de trientina)

WILLENTINE deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto.

Lactação

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. Porque muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando WILLENTINE for administrado a uma mãe que amamenta.

Uso pediátrico

Não foram realizados estudos controlados de segurança e eficácia de WILLENTINE em pacientes pediátricos. WILLENTINE tem sido usado clinicamente em pacientes pediátricos com até 6 anos de idade, sem relatos de eventos adversos.

Uso geriátrico

Os estudos clínicos com dicloridrato de trientina não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada é insuficiente para determinar diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

WILLENTINE praticamente não tem impacto na habilidade de dirigir e/ou de usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES

Em geral, não devem ser administrados suplementos minerais, pois podem bloquear a absorção de WILLENTINE. No entanto, devido à dieta pobre em cobre, recomendada no tratamento da Doença de Wilson, pode ocorrer deficiência de ferro, especialmente em mulheres que menstruam, mulheres grávidas ou em crianças.

Se necessário, pode-se administrar ciclos curtos de ferro. Porém, como o ferro e WILLENTINE inibem a absorção um do outro, a administração de WILLENTINE e ferro deve ocorrer com duas horas de intervalo entre uma e outra.

WILLENTINE deve ser ingerido com o estômago vazio. Recomenda-se o intervalo de, pelo menos, uma ou duas horas após as refeições e, pelo menos, uma hora com relação a qualquer outro medicamento. Desta forma, WILLENTINE terá a máxima absorção e haverá baixa probabilidade de ser inativado por ligação do metal no trato gastrointestinal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o frasco bem fechado.

Armazenar entre 2 °C e 8 °C.

Prazo de validade de 24 meses, nas condições de armazenamento.

Uma vez aberto o frasco, o prazo de validade é de 60 dias nas condições de armazenamento preconizadas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não foi realizada a avaliação sistêmica da dose e/ou intervalo entre as doses. No entanto, a partir da limitada experiência clínica, a dose inicial recomendada de WILLENTINE é de 500 a 750 mg/dia para pacientes pediátricos e 750-1.250 mg/dia para adultos, administrados em doses divididas em duas, três ou quatro vezes ao dia. A dose pode ser aumentada para, no máximo, de 2.000 mg/dia para adultos ou 1.500 mg/dia para pacientes pediátricos entre 6 e 12 anos de idade.

A dose diária de WILLENTINE deve ser aumentada apenas quando a resposta clínica não for adequada ou quando a concentração de cobre livre no soro for persistentemente acima de 20 mcg / dL. A dose ideal de manutenção de longo prazo deve ser determinada em intervalos de 6 a 12 meses (veja PRECAUÇÕES, testes laboratoriais).

É importante que WILLENTINE seja administrado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou duas horas após as refeições e com, pelo menos, uma hora de diferença com qualquer outra medicação. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, com água e não devem ser abertas ou mastigadas.

Populações especiais

Em geral, a seleção da dose deve ser cautelosa, geralmente começando no limite mínimo da faixa de dosagem, com base na ocorrência da redução da função hepática, renal ou cardíaca e de doença e/ou outros tratamentos concomitantes.

WILLENTINE (dicloridrato de trientina)

9. REAÇÕES ADVERSAS

O quadro a seguir apresenta a relação das reações adversas de acordo com a classificação do sistema MedDRA. As frequências estão definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muito raro $< 1/10,000$); desconhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis).

Relação das reações adversas

Sistema e frequência	Reação adversa
Sangue e do sistema linfático	
Incomum	anemia (deficiência de ferro), anemia aplásica, anemia sideroblástica
Sistema nervoso	
Incomum	Distonia, tremor
Desconhecido	Rigidez muscular, espasmo muscular, miastenia gravis, deterioração neurológica
Sistema imunológico	
Desconhecido	Lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica
Gastrointestinal	
Comum	Náusea
Desconhecido	Colite, duodenite
Pele e tecido subcutâneo	
Incomum	Exantema (rash)

WILLENTINE não está indicado no tratamento de cirrose biliar, mas um estudo com 4 pacientes tratados com dicloridrato de trientina para cirrose biliar primária relatou as seguintes reações adversas: azia; dor e sensibilidade epigástrica; espessamento, fissura e descamação da pele; anemia microcítica hipocrômica; gastrite aguda; úlceras aftóides; dor abdominal; melena; anorexia; mal-estar; cólicas; dor muscular; fraqueza; rabdomiólise.

Não foi possível estabelecer ou rejeitar uma relação causal entre o tratamento e as reações adversas.

10. SUPERDOSE

A experiência com o uso de dicloridrato de trientina em doses acima das doses terapêuticas recomendadas é limitada. Nos casos do uso até 20 g (trientina base), não houve relatos de eventos adversos aparentes.

Uma dose maior, de 40 g (trientina base), resultou em tontura autolimitante e vômitos, sem seqüela clínica ou anomalias bioquímicas.

DIZERES LEGAIS

Registro MS:

Farmacêutico Responsável:

Luciane Mazzai Maguiroski
CRF-SC N.º 3793

Registrado por:

MAWDSLEYS PHARMACEUTICALS DO BRASIL Ltda...
Rua Alameda Joaquim Eugenio de Lima, 680 Conj 34 - CEP 01403-000 -
Jardim Paulista – São Paulo, São Paulo
CNPJ: 19.501.429/0001-90

Serviço de Atendimento ao Cliente:

0800- 591 2745

Fabricado por:

Apothecon Pharmaceuticals Pvt. Limited.
PADRA-JAMBUSAR HIGHWAY,

WILLENTINE (dicloridrato de trientina)

TAL-PADRA, VILLAGE--DABHASA- 391 440 VADODARA,
GUJARAT, INDIA

Importado e distribuído por:

MAWDSLEYS PHARMACEUTICALS DO BRASIL Ltda

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

(Incluir símbolo da reciclagem de papel)

Referências

1. Syprine product information (MSD—US), Rev 3/89, Rec 11/89
2. Harada M, Miyagawa K, Honma Y, et al. Excess copper chelating therapy for Wilson disease induces anemia and liver dysfunction. *Intern Med.* 2011;50(14):1461-1464. doi:10.2169/internalmedicine.50.5209
3. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson Disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson Disease. *Arch Neurol.* 2006;63(4):521-527. doi:10.1001/archneur.63.4.521
4. Perry AR, Pagliuca A, Fitzsimons EJ, Mufti GJ, Williams R. Acquired sideroblastic anaemia induced by a copper-chelating agent. *Int J Hematol.* 1996;64(1):69-72. doi:10.1016/0925-5710(96)00457-4
5. Dahlman T, Hartvig P, Löfholm M, Nordlinder H, Löf L, Westermark K.
6. Long-term treatment of Wilson's Disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *Q J Med.* 1995;88:609-16
7. Jang HJ, Jang JY, Kim KM. Appendiceal Orifice Inflammation in an 8-Year-Old Girl with Ulcerative Colitis Complicating Wilson's Disease. *Gut Liver.* 2010 Mar;4(1):126-8. doi: 10.5009/gnl.2010.4.1.126. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20479926; PMCID: PMC2871613
8. Boga S, Jain D, Schilsky ML. Trientine induced colitis during therapy for Wilson Disease: a case report and review of the literature. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Nov 20;16:30. doi: 10.1186/s40360-015-0031-z. PMID: 26589720; PMCID: PMC4654910
9. Zimbrea PC, et al. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's Disease: Treatment and prognostic considerations. *American Journal of Psychiatry* 172: 1068-1072, No. 11, Nov 2015 – USA
10. Kim B, Chung SJ, Shin HW. Trientine-induced neurological deterioration in a patient with Wilson's Disease. *J Clin Neurosci.* 2013;20(4):606-608. doi:10.1016/j.jocn.2012.02.041
11. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology.* 2008; 47(6):2089-2111. doi:10.1002/hep.22261
12. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028-35.e352. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.012
13. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson Disease. *Gastroenterology.* 2011;140(4):1189-1198.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.12.034
14. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology.* 2008;47(6):2089-2111. doi:10.1002/hep.22261
15. Epstein O, Sherlock S. Triethylene tetramine dihydrochloride toxicity in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980;78(6):1442-1445.
16. Walshe JM. Treatment of Wilson's Disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet.* 1982;1(8273):643-647
17. Condamine L, Hermine O, Alvin P, Levine M, Rey C, Courtecuisse V. Acquired sideroblastic anaemia during treatment of Wilson's Disease with triethylene tetramine dihydrochloride. *Br J Haematol.* 1993;83(1):166-168
18. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028-35.e352. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.012