

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	D-PENICILAMINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	250 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BARAPHARMA IMPORT-EXPORT, S.L., Madrid, España.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	CENTURION HEALTH CARE, PVT, LTD., Gujarat, India. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	021-23D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	19 de junio de 2023.
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
D-penicilamina	250,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil.

Enfermedad de Wilson sintomática y no sintomática (degeneración hepatolenticular), (indicación vital).

Cistinuria (cálculos de cistina), cistinoisis.

Envenenamiento por metales pesados (cobre, oro, plomo, mercurio, cobalto, cinc): En pacientes con envenenamiento de plomo se prescribe la D-Penicilamina como suplemento o continuación del tratamiento con CaNa<sub>2</sub>EDTA. En algunos casos la D-Penicilamina se ha utilizado exitosamente para el envenenamiento con arsénico en niños. Cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa.

Escleroderma, particularmente si está asociada con fibrosis pulmonar intersticial. Hiperglobulinemia púrpura benigna (síndrome de Waldenström tipo I).

### Contraindicaciones:

Excepto para el tratamiento de la enfermedad de Wilson o de ciertos pacientes con cistinuria, el uso de D-Penicilamina durante el embarazo está contraindicado. Aunque no se han reportado estudios durante la lactancia en animales o en humanos, las madres bajo tratamiento con D-Penicilamina no deben amamantar a sus hijos. Los pacientes con historial de anemia aplásica o agranulocitosis no deben reanudar un tratamiento con D-Penicilamina. Debido a su potencial de provocar daño renal, la D-Penicilamina no debe administrarse a pacientes con artritis reumatoide con historial o evidencia de insuficiencia renal.

**Precauciones:**

Pueden ocurrir reacciones alérgicas cruzadas a la penicilina y D-D-Penicilamina, por lo cual la D-Penicilamina debe utilizarse con precaución en pacientes hiper-sensibles a la penicilina.

Se aconseja un análisis neurológico antes de la terapia para distinguir trastornos neurológicos pre-existentes de cualquier otro que pudiera surgir durante el tratamiento. Si ocurren anomalías neurológicas (excluyendo la pérdida del gusto) la D-Penicilamina debe suspenderse e iniciar otra terapia apropiada.

Los pacientes bajo tratamiento con D-Penicilamina no deben someterse a procedimientos quirúrgicos electivos, especialmente cirugía vascular, debido a que la D-Penicilamina tiene la capacidad de interferir con los entrecruzamientos del colágeno. La terapia con D-Penicilamina debe suspenderse, si fuera posible, unas seis semanas antes de la cirugía.

Algunos pacientes han experimentado neuritis óptica reversible, posiblemente relacionada con la deficiencia de piridoxina, después de la administración de una mezcla racémica de D-Penicilamina. Sin embargo, los síntomas de deficiencia de piridoxina no se han reportado en pacientes que reciben D-Penicilamina. Los pacientes que se quejen de trastornos visuales deben ser sometidos a un examen oftalmológico completo.

La frecuencia y la severidad de algunas de las reacciones adversas se reducen grandemente por la introducción gradual de la D-Penicilamina.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Los médicos que pretenden utilizar D-PENICILAMINA CÁPSULAS deben familiarizarse con su toxicidad potencial y sus beneficios. D-PENICILAMINA CÁPSULAS nunca debe utilizarse casualmente. Cada paciente debe permanecer bajo observación constante por el médico. Los pacientes deben estar advertidos para que reporten enseguida cualquier síntoma que sugiera toxicidad. Los pacientes deben estar instruidos para que informen lo antes posible fiebre, dolor de garganta, escalofríos, contusiones o sangrado.

La piel y las membranas mucosas deben observarse para reacciones alérgicas.

El uso de D-Penicilamina se ha asociado con muertes debidas a anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, Síndrome de Goodpasture y miastenia gravis.

Debido al potencial de reacciones adversas hematológicas y renales de gravedad, que pueden ocurrir en cualquier momento, deben realizarse determinaciones de hemoglobina, conteos de células blancas y diferenciales, conteos directos de plaquetas y urianálisis a intervalos semanales durante las cuatro primeras semanas, después cada dos semanas durante los cinco meses siguientes y mensualmente durante toda la terapia.

El tratamiento con D-PENICILAMINA CÁPSULAS debe discontinuarse si los conteos de las células blancas caen por debajo de 3000 por cu.mm, los neutrófilos por debajo de 2000 o las plaquetas por debajo de 120,000 o si se observa una declinación constante sobre tres pruebas sucesivas, aun cuando los conteos se mantengan dentro del rango normal. Es esencial la observación estrecha de los pacientes. En algunos casos la proteinuria desaparece con la continuación de la terapia; en otros casos el medicamento debe suspenderse. Cuando un paciente desarrolla proteinuria, el médico debe averiguar si se trata de un síntoma de síndrome nefrótico y no una proteinuria transitoria no relacionada con la D-Penicilamina. Suspender el tratamiento si la albúmina en la orina aumenta progresivamente y excede 2 g por día. Si los ensayos sucesivos demuestran hematuria discontinuar inmediatamente el tratamiento con D-PENICILAMINA CÁPSULAS.

Algunos pacientes pueden experimentar fiebre al fármaco, que es una marcada respuesta febril a la D-Penicilamina, usualmente en la segunda o tercera semanas después de iniciar la terapia. La fiebre al fármaco algunas veces puede estar acompañada por una reacción cutánea macular.

En caso de fiebre o una reacción en la piel o aparece sangre en la orina, D-PENICILAMINA CÁPSULAS debe ser suspendida hasta que las reacciones desaparezcan. Después de esto se debe reiniciar en pacientes con la enfermedad de Wilson's en una pequeña dosis que se aumentará gradualmente hasta alcanzar la dosis máxima.

Es aconsejable realizar ensayos de la función hepática cada seis meses durante el primer año de tratamiento y a la mitad de la terapia.

D-PENICILAMINA CÁPSULAS incrementa los requerimientos de piridoxina (Vitamina B6) y en casos raros provoca síntomas nerviosos centrales y periféricos que pueden deberse a la deficiencia de piridoxina. Algunos especialistas recomiendan la administración profiláctica de 25 mg de piridoxina diarios.

Cuando se utiliza D-PENICILAMINA CÁPSULAS en cistinuria, se recomienda realizar rayos-X anualmente. Los cálculos de cistina se forman rápidamente, algunas veces en seis meses.

#### **Efectos indeseables:**

Signos de efectos secundarios potenciales, especialmente reacciones alérgicas, fiebre (inducida por el fármaco), pénfigo foliáceo o vulgaris, estomatitis, discrasias sanguíneas, glomerulopatía, bronquiolitis obstructiva, dermatitis exfoliativa, síndrome de Goodpasture, ictericia, síndrome de miastenia gravis, necrosis epidérmica tóxica, neuritis óptica, pancreatitis, reactivación de úlcera péptica, zumbido en los oídos y síndrome semejante a SLE.

#### **Posología y modo de administración:**

Administración: En todos los pacientes que reciben D-Penicilamina es importante que el fármaco se administre con el estómago vacío, o por lo menos una hora antes o dos horas después de las comidas y alejado al menos una hora de cualquier otro fármaco, alimento o leche. Debido a que la D-Penicilamina incrementa los requerimientos de piridoxina, los pacientes pueden necesitar un suplemento diario de piridoxina.

Dosificación:

Enfermedad de Wilson: La dosis óptima puede determinarse por medición de la excreción urinaria de cobre y la determinación de cobre libre en suero. La orina debe colectarse en cristalería libre de cobre y debe analizarse cuantitativamente para cobre antes e inmediatamente después del inicio de la terapia con D-PENICILAMINA CÁPSULAS.

La determinación de la excreción de cobre en orina durante 24 horas es de gran valor en la primera semana de terapia con D-Penicilamina. En ausencia de reacción al fármaco, una dosis entre 0.75 y 1.5 g, que resulta en una cupreuresis inicial de 24 horas de más de 2 mg, debe continuarse por unos tres meses, a cuyo tiempo el método de monitoreo más confiable para el tratamiento de mantenimiento es la determinación de cobre libre en suero. Esto iguala la diferencia entre el cobre total determinado cuantitativamente y la ceruloplasmina-cobre. Los pacientes adecuadamente tratados generalmente tendrán menos de 10 mcg de cobre libre/dl de suero. A veces es necesario exceder la dosis de 2 g/día. Si el paciente es intolerante a la terapia con D-PENICILAMINA CÁPSULAS el tratamiento alternativo es con clorhidrato de trientina.

Los pacientes que no puedan tolerar 1 g/día inicialmente, deben comenzar con una dosificación de 250 mg/día e incrementar gradualmente hasta la cantidad requerida, lo que posibilita un control más cercano sobre los efectos del fármaco que puede ayudar a reducir la incidencia de reacciones adversas.

Cistinuria: Se recomienda que D-PENICILAMINA CÁPSULAS se utilice sola en combinación con la terapia convencional. Por reducción de la cistina urinaria se disminuye la cristaluria y la formación de cálculos. En algunos casos se ha reportado una disminución del tamaño y aún más, la disolución de los cálculos ya formados.

La dosis usual de D-PENICILAMINA CÁPSULAS en el tratamiento de la cistinuria es de 2 g/día en adultos, con un rango de 1 a 4 g/día. Para pacientes pediátricos la dosificación puede basarse en 30 mg/kg/día. La cantidad total diaria debe dividirse en cuatro dosis. Si no es posible dividir en cuatro dosis iguales, administrar la dosis mayor a la hora de acostarse. Si la aparición de reacciones adversas requiere la reducción de la dosis, es importante mantener la dosis al acostarse.

La dosis inicial de 250 mg/día y su incremento gradual hasta la cantidad requerida, posibilitan un mejor control sobre los efectos del fármaco y puede ayudar a reducir la incidencia de reacciones adversas.

Además de la administración de D-PENICILAMINA CÁPSULAS, los pacientes deben beber abundantemente. Es especialmente importante beber aproximadamente una pinta de fluidos a la hora de acostarse y otra pinta durante la noche, cuando la orina está más concentrada y más ácida que durante el día. Mientras mayor consumo de fluido menor será la dosis requerida de D-PENICILAMINA CÁPSULAS.

La dosis debe ser individualizada a una cantidad que limite la excreción de cistina a 100 – 200 mg/día en caso de no haber historial de cálculos y de 100 mg/día en aquellos que no hayan presentado formación de cálculos y/o dolor. De esta forma, para la determinación de la dosificación, deben tenerse en consideración los defectos tubulares inherentes, el tamaño, edad e índice de crecimiento del paciente, así como su dieta y consumo de agua.

Para la medición de la dosis efectiva se ha reportado de utilidad el ensayo estándar de nitroprusiato de cianuro: Añadir 2 ml de solución al 5 por ciento de cianuro de sodio, preparada fresca, a 5 ml de una alícuota de orina de 24 horas libre de proteína y dejar reposar durante diez minutos. Añadir 5 gotas de solución al 5 por ciento de nitroprusiato de sodio, preparada fresca y mezclar. La cistina torna la mezcla magenta. Si el resultado es negativo, puede asumirse que la excreción de cistina es menor de 100 mg/g de creatinina.

Aunque la D-Penicilamina raramente se excreta sin cambios, también puede tornar la mezcla a magenta. Si existieran dudas de cual sustancia causa la reacción, para eliminar la duda puede realizarse un ensayo de cloruro férrico: Añadir 3 por ciento de solución de cloruro férrico por goteo a la orina. La D-Penicilamina tornará la orina rápida e inmediatamente a azul débil. La cistina no producirá ningún cambio en la apariencia.

Artritis Reumatoide: La regla principal para el tratamiento de la artritis reumatoide con D-PENICILAMINA CÁPSULAS es paciencia. El inicio de la respuesta terapéutica es típicamente demorado. Se requieren de dos a tres meses antes de notar la primera evidencia de respuesta clínica.

Cuando el tratamiento con D-PENICILAMINA CÁPSULAS se interrumpe debido a reacciones adversas u otras razones, el fármaco debe reintroducirse con precaución, iniciando el tratamiento a una dosis baja e incrementándola lentamente.

Terapia Inicial: El régimen de dosis comúnmente recomendado en la artritis reumatoide comienza con una dosis diaria única de 125 a 250 mg, la cual después se incrementa a intervalos de 1 a 3 meses en 125 a 250 mg/día, según lo indique la respuesta y tolerancia del paciente. Si se alcanza una remisión satisfactoria de los síntomas, debe continuarse la dosis asociada con la remisión. Si no hay mejoría y no hay signos de toxicidad potencialmente seria después de dos a tres meses de tratamiento con dosis de 500 – 750 mg/día, pueden continuarse incrementos de 250 mg/día a intervalos de dos a tres meses hasta que ocurra una remisión satisfactoria o se desarrollen signos de toxicidad. Si no hay mejoría perceptible después de tres a cuatro meses de tratamiento con 1000 a 1500 mg de D-Penicilamina/día, puede asumirse que el paciente no responderá a D-PENICILAMINA CÁPSULAS y debe descontinuarse.

Terapia de Mantenimiento: La dosis de mantenimiento de D-PENICILAMINA CÁPSULAS debe individualizarse y puede requerir de ajustes durante el curso del tratamiento. Muchos pacientes responden satisfactoriamente a una dosificación entre 500 – 750 mg/día. Algunos necesitan menos.

Los cambios en los niveles de mantenimiento pueden no reflejarse clínicamente en la velocidad de sedimentación de los eritrocitos durante dos a tres meses después de cada ajuste de dosis.

Algunos pacientes pudieran requerir posteriormente un incremento en la dosis de mantenimiento para alcanzar el máximo de supresión de la enfermedad. En aquellos pacientes que respondan, pero en los cuales se evidencie una supresión incompleta de su enfermedad después de los primeros seis a nueve meses de tratamiento, la dosis diaria de D-PENICILAMINA CÁPSULAS puede incrementarse en 125 mg o 250 mg/día a intervalos de tres meses. Es inusual en la práctica emplear una dosis que exceda 1 g/día, pero algunas veces se requieren hasta 1.5 g/día.

Manejo de Exacerbaciones: Durante el curso del tratamiento algunos pacientes pueden experimentar una actividad exacerbada de la enfermedad después de una respuesta inicial satisfactoria. Esto puede estar auto-limitado y puede disminuir dentro de las doce semanas. Estas pueden controlarse generalmente por adición de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos y solamente si el paciente ha demostrado una verdadera exacerbación de la enfermedad durante este período de tiempo debe considerarse un incremento en la dosis de mantenimiento ordinaria.

En el paciente reumatoide, la poliartralgia migratoria debida a la D-Penicilamina es extremadamente difícil de diferenciar de una exacerbación de la artritis reumatoide. La suspensión del tratamiento o una reducción substancial de la dosis de D-PENICILAMINA CÁPSULAS durante algunas semanas generalmente determinará cual de estos procesos es el responsable de la artralgia.

Duración de la Terapia: La duración óptima de la terapia con D-PENICILAMINA CÁPSULAS en artritis reumatoide no ha sido determinada. Si el paciente ha estado en remisión durante seis meses o más, puede intentarse una reducción de la dosis gradual y por pasos, en decrementos de 125 mg ó 250 mg/día a intervalos de tres meses aproximadamente.

Frecuencia de Dosificación – Basado en la experiencia clínica, las dosis hasta 500 mg/día pueden administrarse como una dosis diaria única. Las dosis que excedan 500 mg/día deben administrarse en dosis divididas.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Terapia Concomitante con Fármacos: D-PENICILAMINA CÁPSULAS no debe utilizarse en pacientes que reciben terapia con oro, antimaláricos o fármacos citotóxicos, oxifenbutazona o fenilbutazona. Otras medidas, tales como salicilatos, otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos o corticosteroides sistémicos, pueden continuarse cuando se inicia la D-Penicilamina. Después del comienzo de la mejoría, los fármacos analgésicos y anti-inflamatorios pueden discontinuarse lentamente, según lo permitan los síntomas. La retirada de los corticosteroides debe realizarse gradualmente y pueden requerirse muchos meses de tratamiento con D-PENICILAMINA CÁPSULAS antes de que los esteroides puedan eliminarse completamente.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría D

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. No obstante, han ocurrido defectos de nacimiento en infantes nacidos de mujeres que recibieron D-Penicilamina durante el embarazo para el tratamiento de artritis reumatoide o cistinuria.

En artritis reumatoide: Se recomienda que no se utilice D-Penicilamina en mujeres embarazadas con artritis reumatoide.

En cistinuria: Se recomienda que si es posible se evite la D-Penicilamina en mujeres embarazadas con cistinuria.

En enfermedad de Wilson: Aunque no se han reportado defectos de nacimiento en infantes de mujeres que estén recibiendo D-Penicilamina para la enfermedad de Wilson, se recomienda que la dosis diaria esté limitada a 1 g.

Además, si está planificada una cesárea, se recomienda que la dosis diaria esté limitada a 250 mg durante las últimas seis semanas de embarazo y después de la cirugía hasta que la cicatrización de la herida sea completa.

Los estudios en animales han demostrado que la D-Penicilamina causa defectos en el esqueleto, paladar hendido y un incremento del número de resorciones cuando se administra a ratas en dosis seis veces mayores que la dosis humana recomendada.

Madres Lactantes:

Se desconoce si la D-Penicilamina se distribuye a la leche materna. No obstante, no se recomienda su uso en la madre durante la lactancia

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

No se han reportado casos de reacciones adversas a una sobredosis de D-Penicilamina y no están indicadas medidas específicas.

Tratamiento de la sobredosis:

El tratamiento de una sobredosis de D-D-Penicilamina no es específico y es generalmente de soporte. No hay antídoto conocido.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: M01CC01

Grupo Farmacoterapéutico: Sistema musculoesquelético, Productos anrinflamatorios y antireumáticos, Agentes antireumáticos específicos, D-Penicilamina y agentes similares

La D-Penicilamina es un agente quelante recomendado para la eliminación del exceso de cobre en pacientes con enfermedad de Wilson. Los estudios in vitro indican que un átomo de cobre se combina con dos moléculas de D-Penicilamina, por lo cual con un gramo de D-Penicilamina debería seguir la excreción de unos 200 microgramos de cobre; sin embargo, la cantidad real excretada es aproximadamente uno por ciento de ésta.

La D-Penicilamina también reduce el exceso de cistina en la cistinuria. Esto se debe, al menos en parte, a un intercambio entre la D-Penicilamina y la cistina, dando como resultado la formación de D-Penicilamina-cisteína-disulfuro, que es una sustancia mucho más soluble que la cistina y que se excreta rápidamente.

La D-Penicilamina interfiere con la formación de entrecruzamientos entre las moléculas del tropocolágeno y las separa cuando están recientemente formadas.

El mecanismo de acción de la D-Penicilamina en la artritis reumatoide es desconocido, aunque parece que suprime la actividad de la enfermedad. A diferencia de los inmunosupresores citotóxicos, la D-Penicilamina disminuye marcadamente el factor reumatoideo IgM, pero no produce depresión significativa en los niveles absolutos de inmunoglobulinas séricas. También a diferencia de los inmunosupresores citotóxicos que actúan en ambas, la D-Penicilamina in vitro deprime la actividad de las células-T pero no la actividad de las células-B.

La D-Penicilamina disocia las macroglobulinas (factor reumatoideo) in vitro aunque la relación de la actividad y su efecto en la artritis reumatoide no se conoce.

En la artritis reumatoide el inicio de la respuesta terapéutica puede no observarse hasta los dos o tres meses. Sin embargo, en los pacientes que responden, la primera evidencia de supresión de los síntomas tales como dolor, sensibilidad e inflamación generalmente aparece dentro de los tres meses. No se ha determinado la duración óptima de la terapia. Si ocurren remisiones, estas pueden durar desde meses hasta años, pero usualmente requieren de tratamiento continuo.

En todos los pacientes que reciben D-Penicilamina es importante que el fármaco se administre con el estómago vacío, o por lo menos una hora antes o dos horas después de las comidas y alejado al menos una hora de cualquier otro fármaco, alimento o leche. Esto permite un máximo de absorción y reduce la probabilidad de inactivación por uniones metálicas en el tracto gastrointestinal.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La D-Penicilamina se absorbe rápidamente pero de forma incompleta (40 - 70 %) a partir del tracto intestinal, con pequeñas variaciones inter-individuales. Los alimentos, antiácidos y el hierro reducen la absorción del fármaco. Las concentraciones pico en plasma ocurren de 1 - 3 horas después de su ingestión. Esta es de aproximadamente 1 - 2 mg/l después de una dosis oral de 250 mg. El fármaco aparece en plasma como D-Penicilamina libre, D-Penicilamina disulfuro y cisteína-D-Penicilamina disulfuro. Cuando se detiene un tratamiento prolongado ocurre una fase de eliminación lenta con unos 4 - 6 días de duración.

Más del 80 % de la D-Penicilamina en el plasma está unido a proteínas. El fármaco también se une a los eritrocitos y a los macrófagos. Una pequeña fracción de la dosis se metaboliza en el hígado a s- metil-D-D-Penicilamina. La excreción principal es renal, en su mayoría como disulfuros.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 19 de junio de 2023.