

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	PENICILAMINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	250 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	SAMARTH LIFE SCIENCES PVT. LTD., Solan, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-20-074-M01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	28 de septiembre de 2020.
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Penicilamina	250,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

En la artritis reumatoide severa, activa, incluyendo la enfermedad de Still en los niños.  
Como agente quelante en el tratamiento de la enfermedad de Wilson y envenenamiento por plomo,  
Penicilamina incrementa la excreción urinaria del oro y mercurio y otros metales pesados.  
En el tratamiento de la cistinuria en caso de que los regímenes altos de líquido no sean adecuados, o conjuntamente con ellos.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la penicilamina.  
Excepto en las situaciones con peligro para la vida, Penicilamina no se debe utilizar en los pacientes que están recibiendo terapia con oro o terapia antimalárica.  
No debe administrarse conjuntamente metales pesados, hierro o compuestos que podrían liberar estos metales.  
No debe administrarse a pacientes bajo tratamiento con fenilbutazona, por potenciarse la toxicidad de estos fármacos.

### Precauciones:

Pacientes con deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Pacientes con afecciones renales o hepáticas.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Los médicos que planean utilizar Penicilamina deben familiarizarse con la toxicidad potencial y las ventajas.

Cada paciente debe permanecer constantemente bajo estricta supervisión del médico.

A los pacientes se les debe dar instrucciones para informar rápidamente la presencia de fiebre, dolor de garganta, escalofríos, hematomas o sangrando. Se deben observar la piel y las membranas mucosas en busca de reacciones alérgicas.

El uso de penicilamina se ha asociado a fatalidades debido a la anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, Síndrome de Goodpasture y miastenia gravis.

Debido al riesgo potencial de que ocurran en cualquier momento reacciones adversas hematológicas y renales graves, la determinación de la hemoglobina, conteo de glóbulos blancos y el diferencial, conteo directo de plaquetas y el uroanálisis se deben realizar a intervalos semanales por las primeras cuatro semanas, luego a intervalos cada dos semanas para los cinco meses próximos y después mensualmente durante la duración de la terapia.

El tratamiento con Penicilamina debe retirarse si el conteo total de glóbulos blancos (WBC) cae por debajo de 3000 por  $\text{mm}^3$ , los neutrófilos por debajo de 2000 o las plaquetas por debajo de 120.000, o si se mantiene una declinación constante en tres pruebas sucesivas, aunque los conteos se encuentren dentro del rango normal.

Se puede desarrollar un síndrome nefrótico durante la terapia, y la proteinuria puede ser un signo de alarma de su desarrollo. En algunos casos la proteinuria desaparece con terapia continua; en otros casos el medicamento debe ser discontinuado. Cuando un paciente presenta proteinuria, el médico debe comprobar que es un síntoma del síndrome nefrótico y no una proteinuria transitoria sin relación a la penicilamina. Retirar el tratamiento si la albúmina en orina aumenta progresivamente hasta exceder los 2 g por día.

En pruebas sucesivas existe presencia de hematuria discontinuar inmediatamente el tratamiento con Penicilamina.

Algunos pacientes pueden experimentar fiebre por el fármaco, una respuesta febril marcada a Penicilamina generalmente en la segunda o tercera semana que sigue el inicio de la terapia. La fiebre por el fármaco se puede acompañar a veces por una reacción cutánea macular. Si aparece fiebre o reacción en la piel, sangre u orina, Penicilamina debe ser retirado hasta que se elimine la reacción. Después de esto, debe ser reinstituído en pacientes con enfermedad de Wilson en una pequeña dosis que se aumente gradualmente hasta que se logre la dosificación completa.

Se recomiendan las pruebas de función hepática cada seis meses durante el primer año y medio de la terapia.

Penicilamina aumenta los requerimientos de piridoxina (vitamina B6) y en casos raros puede causar síntomas nerviosos centrales y periféricos que podrían ser debido a la deficiencia de la piridoxina. Algunas autoridades recomiendan la administración profiláctica de 25 mg diarios de piridoxina.

Cuando se utiliza Penicilamina en el tratamiento de la cistinuria, se aconseja realizar una radiografía anual. Los cálculos de cisteína se forman rápidamente, a veces en seis meses.

Puede ocurrir reacción cruzada de la Penicilina con Penicilamina, por tanto, Penicilamina se debe utilizar con precaución en los pacientes extremadamente sensibles a la Penicilina.

Es aconsejable realizar un examen neurológico antes del inicio de la terapia para distinguir trastornos neurológicos preexistentes de cualesquiera que puedan presentarse durante el tratamiento. Si ocurren anomalías neurológicas (excepto la pérdida del gusto), Penicilamina debe ser retirado y se debe iniciar otra terapia apropiada.

Los pacientes que son tratados con Penicilamina no deben ser sujetos a procedimientos quirúrgicos electivos, especialmente cirugía vascular, pues la penicilamina tiene la capacidad de interferir con los ligamentos del colágeno.

La terapia con penicilamina se debe, si es posible, retirar por lo menos seis semanas antes de la cirugía.

Algunos pacientes han experimentado neuritis óptica reversible, relacionada posiblemente con la deficiencia de piridoxina. Los pacientes que aquejan trastornos visuales se les debe realizar un examen oftalmológico completo.

La frecuencia y la severidad de algunas de las reacciones adversas son reducidas grandemente por la introducción gradual de Penicilamina.

Durante el tratamiento, y sobre todo al comienzo del mismo, deberán realizarse exámenes oculares, investigando la posible aparición de cataratas.

### **Efectos indeseables:**

Penicilamina causa reacciones alérgicas, la más común es una erupción maculopapular o eritematosa al inicio de la terapia, y acompañado de vez en cuando por urticaria, fiebre, artralgia o linfadenopatías

Otras reacciones adversas incluyen síndrome nefrótico, disfunción hepática, caída del cabello, tinnitus, incremento del índice de sedimentación, eosinofilia, monocitosis, leucocitosis, trombocitosis, trombocitopenia, hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, y granulocitopenia variando en severidad desde asintomático y reversible hasta agranulocitosis fatal.

Náuseas, pérdida de apetito, vómitos y diarrea ocasional pueden ocurrir.

Se han reportado tromboflebitis, pancreatitis, queilosis, glositis, gingivoestomatitis, y elastosis perforans serpiginosa, pero es rara.

Puede existir trastornos del gusto, reversible.

Se ha reportado un síndrome que se asemejaba de cerca a la eritematosis diseminada.

La glomerulonefritis severa y en última instancia fatal y la hemorragia intraalveolar (síndrome de Goodpasture) han ocurrido raramente.

Se puede desarrollar deficiencia de hierro, especialmente en mujeres que menstrúan y en niños, la terapia suplemental con hierro puede ser requerida.

Penicilamina también puede inducir a un trastorno tipo Pénfigo, polimiosis y síntomas similares al de la miastenia gravis.

Hay algunos reportes de incremento de la fosfatasa alcalina del suero, y pruebas positivas de turbiedad del timol y floculación de la cefalina.

Neuritis óptica reversible conectada posiblemente con la deficiencia de piridoxina.

Penicilamina causa un aumento en la cantidad de colágeno soluble. En ratas, esto da lugar a la inhibición de la cura normal y también a una disminución de la fuerza extensible de la piel intacta. En el hombre, esta misma anomalía es probablemente la causa de la friabilidad incrementada de la piel en los sitios especialmente sujetos a presión o trauma, tales como rodillas, hombros, codos, dedos del pie y glúteos.

Las extravasaciones de sangre que pueden ocurrir pueden ser purpúricas, con hemorragia externa si la piel está lesionada o pueden aparecer como vesículas que contienen sangre oscura. Ninguno de los dos tipos es progresivo. No hay asociación evidente con sangramiento en otra parte del cuerpo y no se ha encontrado ningún defecto de la coagulación asociado. La terapia se puede continuar en presencia de estas lesiones, aunque puedan desaparecer si se reduce la dosificación.

La acción quelante de la medicina puede causar incremento en la excreción de otros metales pesados tales como cinc, mercurio y oro.

Se ha reportado aumento de las mamas como complicación rara de la terapia con penicilamina en mujeres y hombres. El aumento de las mamas se puede resolver con la discontinuación de la penicilamina. Algunos pacientes requirieron una medicación anti-estrógeno para disminuir el tamaño. En algunos pacientes el aumento de las mamas era considerable y/o prolongado con una pobre resolución pobre y otros requirió cirugía.

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

En todos los pacientes que reciben Penicilamina, es importante que se administre con el estómago vacío, por lo menos una hora antes de las comidas principales o dos horas después de las comidas, y por lo menos una hora aparte de cualquier otro fármaco, alimento o leche.

En adultos

Enfermedad reumatoide:

No más de 250 mg diarios por un mes, aumentando la misma cantidad a intervalos de no menos de un mes, hasta que se haya alcanzado una dosis diaria de 1500 mg. La dosis se debe mantener a la dosis más baja con el objetivo de minimizar los efectos adversos. Muchos pacientes responden a una dosis de mantenimiento de 750 mg diarios, y puede ser prudente mantener a estos pacientes con esta dosificación por varios meses antes de decidir sobre otro incremento de la dosis. La dosis de Penicilamina para cada individuo se debe monitorizar cuidadosamente durante varios meses. Penicilamina se debe administrar en dosis divididas. La respuesta terapéutica a los cambios en la dosis del mantenimiento no se pondrá generalmente de manifiesto por seis a ocho semanas. Existe un pequeño punto en la perseverancia con Penicilamina en el cual no hay respuesta después de seis meses a una dosis completa de mantenimiento. En la recaída de la terapia, la mayor parte de los casos responderán a un aumento, que debe ser gradual. La artritis reumatoide seronegativa y seropositiva responde generalmente a Penicilamina.

Enfermedad de Wilson:

Como un agente quelante la mayoría de los pacientes adultos requieren la medicina a una dosis diaria de 1500 mg a 2000 mg. La mejoría es a menudo lenta, aunque la cupruresis es inmediata y puede haber deterioro clínico al principio. Excepto en los casos más avanzados, generalmente se puede observar una mejoría substancial. Los pacientes que presentan vómitos o tienen dificultad para tragar se les debe administrar E.D.T.A. parenteral.

Envenenamiento por plomo:

Los pacientes que presentan vómitos o tienen dificultad para tragar se les debe administrar E.D.T.A. parenteral., pero el resto de los pacientes son tratados mejor con Penicilamina una dosis diaria de 250 a 1000 mg, en dosis fraccionada.

Otros envenenamientos por metales pesados:

Penicilamina incrementa la excreción urinaria del oro, hierro, antimonio, cinc y del mercurio.

Cistinuria:

Una sola dosis de 500 mg en retirada, seguido de abundantes durante el día, puede efectuar la disolución de un cálculo en un riñón funcional. 750 a 1000 mg diarios en dosis fraccionadas es generalmente adecuado y no debe ser necesario exceder los 2000 mg diarios.

Hepatitis crónica activa:

Iniciar con 500 mg al día e incrementar gradualmente durante tres meses, hasta 1250 mg diarios.

Uso pediátrico

La dosis depende del peso del niño.

Artritis reumatoide:

Dosis de 15 mg a 20 mg al día para cada kilogramo de peso corporal comenzado con una dosis baja para el primer mes e incrementando gradualmente.

Enfermedad de Wilson:

Iniciar con 500 mg al día entonces incrementar a 20 mg al día por cada kilogramo de peso corporal.

Cistinuria:

La dosis dependerá de la enfermedad del niño.

Envenenamiento por plomo:

20 mg al día por cada kilogramo de peso corporal.

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

Penicilamina incrementa la acción de la isoniacida.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo:

Penicilamina puede causar cutis laxos o elastólisis en el feto humano. No debe ser administrado durante el embarazo si es posible debido a su afinidad para los metales y la cisteína y su efecto sobre el colágeno. En la enfermedad de Wilson grave no tratada y cuando los cálculos se continúan formando en pacientes con cistinuria, las ventajas de la terapia con el medicamento se deben evaluar contra el riesgo. Una paciente con cistinuria, que fue tratada con penicilamina 2 g al día durante embarazo, dio a luz a un niño con un defecto generalizado del tejido conectivo que pudo haber sido causado por Penicilamina

Lactancia materna:

No hay información disponible de la concentración de penicilamina en la leche materna.

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

No procede.

### **Sobredosis:**

El tratamiento de la sobredosificación de Penicilamina es no específico y esencialmente de soporte. No existe antídoto conocido.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: M01CC01

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

Es el grupo de tiol estable que da a penicilamina su actividad biológica, haciéndole un agente quelante eficaz para los metales pesados. Esto le permite formar un disulfuro mezclado soluble con cisteína y despolimerizar las moléculas de proteína grandes. La penicilamina forma un quelato con cobre. Si los grupos sulfhidrilo de ciertas enzimas son bloqueados por el cobre, el grupo sulfhidrilo libre de penicilamina puede de cierta manera poder reactivar tales enzimas, proporcionando un segundo mecanismo de acción en la enfermedad de Wilson. En la cistinuria la penicilamina reduce el exceso de excreción de la cisteína intercambiando de disulfuro entre la penicilamina y la cisteína, dando como resultado la formación de disulfuro de Penicilamina-cisteína, una sustancia que es mucho más soluble que la cisteína y se excreta fácilmente. No se conoce la acción de penicilamina para producir efectos beneficiosos en la artritis reumatoide. Puede ser que actúe

interfiriendo con la inmuno respuesta, la quelación del cobre, la disociación de macroglobulinas, el efecto sobre el colágeno y la actividad antiviral.

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

Penicilamina se absorbe fácilmente en el tracto digestivo después de la administración oral. Hasta el 80% de la dosis absorbida se excreta en la orina principalmente como disulfuro de penicilamina o como disulfuro mezclado. La distribución de Penicilamina es a través del espacio intersticial del cuerpo. La unión a la proteína del plasma y a los tejidos, especialmente por la piel, retrasan el aclaramiento final por varias semanas. La vida media inicial en sangre es de 20 minutos, pero esta fase dura por lo menos una hora. La vida media de la penicilamina almacenada es aproximadamente de 90 horas.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 28 de septiembre de 2020.