

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Cupripén® 250 (D-Penicilamina)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	250 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	Laboratorios Rubió S.A., España.
Fabricante, país:	Laboratorios Rubió S.A., España.
Número de Registro Sanitario:	1843
Fecha de Inscripción:	25 de noviembre de 2002
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
D-Penicilamina	250,0 mg
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Artritis reumatoide, comprendidas las formas juveniles, cuando la enfermedad resiste a otros procedimientos terapéuticos. Degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson). Intoxicación por metales pesados. Cistinuria.

Contraindicaciones:

La penicilamina puede potenciar el efecto de la isoniazida. No deben administrarse conjuntamente metales pesados, hierro o compuestos que podrían liberar estos metales.

No debe administrarse a pacientes bajo tratamiento con fenilbutazona, o sales de oro, por potenciarse la toxicidad de estos fármacos.

Precauciones:

Se procurará, siempre que sea posible, mantener la pauta de administración toda vez que las interrupciones, aún de pocos días, favorecen la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Se aconseja, en tratamientos prolongados, la administración concomitante de 25 mg diarios de piridoxina.

Existe la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes con deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o con historial de alergia a penicilinas.

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

Deberá emplearse con precaución en pacientes con afecciones renales o hepáticas, debiendo realizarse durante el tratamiento pruebas funcionales.

Durante tratamientos prolongados puede producirse déficit cisteínico y disfunción hepática.

Se han descrito también casos de anemia aplásica, y en niños y mujeres en período de menstruación, déficit de hierro.

La penicilamina puede inducir asimismo la aparición de pénfigo foliáceo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Contraindicado en alteraciones graves del sistema hematopoyético o de la función renal.

Efectos indeseables:

Los efectos secundarios pueden ser atenuados en frecuencia y en severidad si la posología es progresiva y las dosis de mantenimiento bajas.

Los más corrientes son reacciones de tipo maculopapuloso o eritematoso, ocasionalmente acompañadas de fiebre, artralgia o linfadenopatía. A veces se presenta urticaria.

Se han descrito casos de síndrome nefrótico y glomerulonefritis membranosa relacionados con la terapia. A veces aparece proteinuria como primer síntoma. En caso de proteinuria persistente no relacionada con otra causa orgánica, debe suspenderse el tratamiento. La recuperación es lenta, pero se consigue completamente.

La penicilamina provoca aumento del colágeno soluble, que probablemente es la causa del aumento de friabilidad de la piel en lugares sujetos a fricción que se observa a veces durante el tratamiento. Pueden ocurrir extravasaciones de sangre en esas circunstancias.

Puede ocurrir pérdida de la sensibilidad gustativa, relacionada con deficiencia de cobre. No ocurre, por tanto, en pacientes de la enfermedad de Wilson y en los demás casos revierte con el fin del tratamiento, o puede corregirse durante el mismo añadiendo a la dieta 5 ó 10 mg diarios de ión cobre.

Otros efectos secundarios descritos son: Trastornos gastrointestinales, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas. Agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, púrpura y leucopenia. Todos ellos reversibles con la suspensión del tratamiento.

El uso de la D-penicilamina se acompaña de una incidencia elevada de reacciones adversas (hasta el 50 %), algunas de las cuales son potencialmente fatales, lo cual obliga a una supervisión médica continua.

Son más frecuentes en el tratamiento de la artritis reumatoidea que, con dosis incluso mayores, en la enfermedad de Wilson o la cistinuria, y especialmente en ancianos.

Las reacciones adversas por hipersensibilidad consisten en: prurito generalizado, erupción cutánea precoz o tardía (5-50 %), síndrome de tipo lupus (2 %), reacciones de tipo pénfigo, erupciones cutáneas, dermatitis exfoliativa, polimiositis (a veces, fatal), síndrome de Goodpasture, alveolitis alérgica y miastenia grave (rara). Las reacciones adversas en el aparato gastrointestinal son variadas: anorexia, dolor epigástrico, náusea o diarrea ocasional (17 %), pérdida transitoria del sabor para alimentos dulces y salados (12 %), estomatitis (10 %), reactivación de la úlcera péptica, disfunciones hepáticas, etc. Una reacción renal potencialmente seria es la proteinuria (6 %) o hematuria, que obliga a la suspensión del tratamiento si la proteinuria supera los 2 g/día (aunque tras la suspensión puede persistir 1-2 años) o progresa y se convierte en un síndrome nefrótico como consecuencia de una glomerulopatía membranosa por inmuno complejos. Menos frecuentes (aunque

potencialmente fatales) son las reacciones hematológicas: depresión de la médula ósea, leucopenia (2 %), trombocitopenia (4 %), etc. Reacciones adversas con origen en el SNC son el tinnitus y la neuritis óptica (relacionada con un déficit de piridoxina). Las mujeres pueden presentar hiperplasia mamaria.

Dado su potencial de producir efectos hematológicos (depresión de la médula ósea) y renales (síndrome nefrótico) graves, se recomienda un análisis sanguíneo (hematócrito, hemoglobina, recuento diferencial de células blancas y recuento plaquetario) cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, así como un análisis de la proteinuria cada 4-12 semanas. Su uso está contraindicado en pacientes con historia de insuficiencia renal y durante el embarazo. En función de su potencial para producir efectos secundarios graves debería reservarse su uso en el tratamiento de la artritis reumatoidea para aquellos casos que no responden a terapéuticas menos agresivas.

Posología y método de administración:

Poliartritis reumatoide: Se recomienda administrar pequeñas dosis al principio del tratamiento para ir aumentándolas después gradualmente.

Adultos: Normalmente, la posología en el adulto no deberá sobrepasar los 125-250 mg por día durante las cuatro primeras semanas de tratamiento, aumentando después progresivamente (cada 4-8 semanas) hasta que se produzca mejoría. La dosis normal oscila entre los 500-700 mg/día, pudiéndose llegar incluso a los 1.000 mg/día. Atenerse siempre a la dosis eficaz más baja.

Niños: Se aconseja la administración en forma de comprimidos de 50 mg, comenzando con 1 ó 2 comprimidos al día y aumentando después progresivamente según el peso del niño hasta los 10-20 mg/Kg/día. Como en el adulto, atenerse a la dosis eficaz más baja.

En la intoxicación por plomo o por otros metales pesados, se recomiendan dosis de 500-1.000 mg/día.

En la enfermedad de Wilson y cistinuria, la dosis debe ser ajustada individualmente tomando como parámetros la cantidad de cobre o de cistina, respectivamente, excretado en orina.

Como valor orientativo se aconsejan dosis de, respectivamente, 2.000-1.000 mg/día en el adulto y unos 20 mg/Kg/día en el niño. Debido a los efectos de la penicilamina sobre el colágeno, es aconsejable suspender el tratamiento, o reducir la dosis a 250 mg diarios, si el paciente va a ser sometido a una operación quirúrgica. El tratamiento debe restituirse solamente cuando la herida esté completamente cicatrizada.

CICr < 50 ml/min. Uso no recomendado.

* Hemodiálisis: Dializable. En artritis reumatoide se ha sugerido 250 mg 3 veces por semana después de la diálisis

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La penicilamina puede potenciar el efecto de la isoniazida. No deben administrarse conjuntamente metales pesados, hierro o compuestos que podrían liberar estos metales.

No debe administrarse a pacientes bajo tratamiento con fenilbutazona, o sales de oro, por potenciarse la toxicidad de estos fármacos.

Uso en Embarazo y lactancia:

EMBARAZO

Categoría D de la FDA. Los estudios sobre ratas, utilizando dosis 10 veces superiores a las terapéuticas humanas, han registrado defectos esqueléticos, paladar hendido y aumento del número de resorciones. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Se han descrito casos aislados de defectos congénitos en recién nacidos de madres con artritis reumatoide o cistinuria en tratamiento con este fármaco.

No se recomienda el uso de penicilamina en embarazadas con artritis reumatoide, y se recomienda evitar su utilización, si es posible, en embarazadas con cistinuria. Se recomienda informar a la embarazada de los posibles efectos adversos de la administración de penicilamina, asimismo, se recomienda avisar al médico en caso de indicio de un posible embarazo.

Enfermedad de Wilson: No se han realizado estudios controlados, no obstante, no se han observado malformaciones en recién nacidos de madres con enfermedad de Wilson. Si se administra penicilamina en este caso, se recomienda limitar la dosis diaria a 1 gramo. Si se proyecta realizar cesárea, se recomienda limitar la dosis diaria a 250 mg durante las 6 últimas semanas de embarazo y en el postoperatorio hasta cicatrización completa.

LACTANCIA

Se ignora si este medicamento es excretado con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Ninguno conocido.

Sobredosis:

El tratamiento es sintomático. Las reacciones de hipersensibilidad se tratarán suspendiendo la medicación hasta que remita, y reinstaurando el tratamiento por aumento progresivo de dosis. En ciertos casos puede requerirse el empleo de corticoides.

Propiedades farmacodinámicas:

La penicilamina (b,b-dimetilcisteína;) es un tiol aislado inicialmente como producto de la hidrólisis de la penicilina. En clínica se usa la forma dextro (menos tóxica que la levo).

El rápido descubrimiento de su actividad quelante del cobre, cinc, mercurio y plomo condujo a su utilización en la enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular por exceso de cobre) y en la intoxicación por metales pesados. Su eficacia en pacientes con artritis reumatoidea es similar a la de las sales de oro. Como éstas, carece de propiedades antiinflamatorias y analgésicas directas e inmediatas, pero tras un período igualmente prolongado (3-6 meses) puede modificar la evolución patológica de la artropatía y de las lesiones extraarticulares, así como la evolución clínica: reducción de la velocidad de sedimentación y título de factor reumatoideo, disminución del dolor articular y de la duración e intensidad de la rigidez matutina, aumento de la fuerza de prensión y movilidad articular.

Aunque el mecanismo de su acción en la artritis reumatoidea no está aclarado, parece que depende de la inhibición de ciertos mecanismos inmunitarios por el grupo tiol contenido en su molécula y la generación de peróxidos. El grupo tiol puede reducir los disulfuros por el intercambio tiol-sulfuro y de esta forma altera la función de receptores de membrana que se encuentran en muchas células inmunocompetentes como linfocitos T, monocitos y natural killers. Además, se ha propuesto que los peróxidos generados por la oxidación de la Dpenicilamina pueden afectar la función de linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos. Por último, parece que interfiere con la maduración del colágeno recientemente sintetizado en un estadio tardío del ensamblaje.

La aparición de algunas enfermedades autoinmunitológicas durante el tratamiento con D-penicilamina (p. ej., miastenia grave o lupus eritematoso sistémico) al parecer se debe al desarrollo de linfocitos T específicos frente a un determinante antigénico D-penicilamina-proteína.

En la cistinuria, la D-penicilamina eliminada en la orina se combina con la cisteína, poco soluble, a través de una reacción de intercambio tiol-disulfuro dando lugar a un disulfuro mixto penicilamina-cisteína que es unas 50 veces más soluble que la cisteína.

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

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad: 40-70 %; tmáx unas 2 horas), aunque los alimentos, antiácidos y el hierro reducen su absorción. Se fija a proteínas plasmáticas (80 %), principalmente a la albúmina. Sufre metabolismo hepático intenso (responsable de la mayor parte de su degradación). Se elimina rápidamente por la orina (40-45 % en 24 horas) y en las heces (50 %), aunque sólo se excreta como fármaco libre el 1-25 %. Su semivida de eliminación es, como promedio, de unas 2 horas.

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

Tomar preferentemente con el estomago vacío, 1 hora ó 2 horas después de la comida. No asociar a antiácidos o suplementos minerales

Tomar abundante agua especialmente por la noche

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2014.