

CUPRIMINE[®]

penicilamina

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Cápsula dura

250 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CUPRIMINE®

penicilamina

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 250 mg em embalagem contendo 100 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE SEIS MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém 250 mg de penicilamina.

Excipientes: lactose e estearato de magnésio.

Componentes da cápsula: gelatina e corantes (dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cuprimine® é indicado para o tratamento da doença de Wilson e cistinúria.

Doença de Wilson: a doença de Wilson (degeneração hepatolenticular) resulta da interação entre um defeito herdado e uma anormalidade no metabolismo de cobre. O defeito metabólico, que é a consequência da herança autossômica de um gene anormal de cada progenitor leva a uma anormalidade no metabolismo de cobre levando a um acúmulo que excede os requisitos metabólicos, ou seja, manifesta-se com balanço positivo do cobre maior que o normal. Como resultado, este elemento se deposita em vários órgãos e, finalmente, parece produzir efeitos patológicos mais acentuados no cérebro, no qual a degeneração é ampla e no fígado que progride para cirrose pós-necrótica. Nos olhos há depósitos característicos de cobre na córnea, conhecidos como anéis de Kayser-Fleisher, em todos os pacientes com sintomatologia cerebral e alguns pacientes que sejam assintomáticos ou manifestem apenas sintomas hepáticos.

Dois tipos de pacientes requerem tratamento da doença Wilson: (1) o sintomático, e (2) o assintomático, quando se pode presumir que a doença se desenvolverá no futuro, se o paciente não for tratado. O diagnóstico é feito com base no histórico familiar ou individual, no exame físico e na baixa concentração sérica de ceruloplasmina (<20 mg/dL), e é confirmado pela demonstração dos anéis de Kayser-Fleisher ou, particularmente no paciente assintomático, pela demonstração quantitativa em uma amostra de tecido hepático, de uma concentração de cobre maior que 250 mcg/g de peso seco. O tratamento tem dois objetivos:

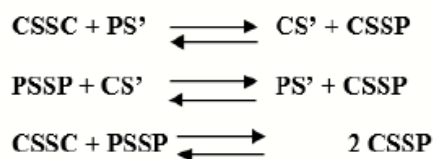
- minimizar a ingestão dietética e a absorção de cobre;
- promover a excreção do cobre depositado nos tecidos.

O primeiro objetivo é alcançado por dieta cotidiana com não mais de um ou dois miligramas de cobre. Tal dieta deve excluir, preferivelmente, chocolate, nozes, mariscos, cogumelos, fígado, melado, brócolis, cereais e suplementos ricos em cobre e deve compor-se, o máximo possível, de alimentos com baixo teor de cobre. Deve-se utilizar água destilada ou desmineralizada, se a água potável utilizada pelo paciente contiver mais de 0,1 mg de cobre por litro. Para o segundo objetivo, utiliza-se um agente quelante do cobre. Nos pacientes sintomáticos, esse tratamento geralmente suscita acentuada melhora neurológica, desaparecimento dos anéis de Kayser-Fleisher e gradual melhora da disfunção hepática e dos distúrbios psíquicos. A experiência clínica até o momento sugere que a vida se prolonga com o esquema acima mencionado. Pode não ocorrer melhora notável no período de um a três meses. Ocasionalmente, os sintomas neurológicos pioram no início do tratamento com Cuprimine®, apesar disso, o medicamento não deve ser interrompido permanentemente, embora a interrupção temporária possa resultar em melhora clínica dos sintomas neurológicos, há aumento do risco de desenvolvimento de reação de hipersensibilidade ao ser reiniciada a terapia. O tratamento dos pacientes assintomáticos tem sido realizado durante mais de 10 anos. Os sinais e os sintomas da doença parecem ser evitados indefinidamente se o tratamento diário com Cuprimine® for mantido.

Cistinúria: a cistinúria é caracterizada por excreção excessiva dos aminoácidos dibásicos - arginina, lisina, ornitina e cistina e do bissulfeto duplo de cisteína e homocisteína. O defeito metabólico que leva à cistinúria é herdado como traço recessivo autossômico. O metabolismo dos aminoácidos afetados é influenciado por pelo menos dois fatores anormais: (1) absorção gastrointestinal defeituosa e (2) disfunção tubular renal. Arginina, lisina, ornitina e cisteína são substâncias solúveis, rapidamente excretadas. Aparentemente, não há afecções relacionadas com sua excreção em quantidades excessivas. A cistina, porém, é tão pouco solúvel na faixa normal do pH urinário, que não é excretada prontamente, assim cristaliza-se formando

cálculos no trato urinário. A formação de cálculos é a única afecção conhecida na cistinúria. A excreção normal diária de cistina é de 40 a 80 mg. Na cistinúria, essa excreção aumenta sobremaneira, podendo exceder 1g por dia. Com 500 a 600 mg, a formação de cálculos é quase certa. Quando atinge mais de 300 mg/dia indica-se tratamento. A terapia convencional visa manter a cistina urinária diluída o bastante a fim de prevenir a formação de cálculos, mantendo a urina suficientemente alcalina para dissolver o máximo possível de cistina e reduzir a produção, mediante redução de metionina na dieta (principal precursora dietética da cistina). Os pacientes devem ingerir líquido suficiente para manter a densidade urinária abaixo de 1.010, administrar álcali para manter o pH urinário entre 7,5 e 8,0 e manter dieta pobre em metionina. Essa dieta não é recomendada para crianças em crescimento e provavelmente é contraindicada durante a gravidez, em razão de seu baixo conteúdo de proteína. Quando essas medidas são insuficientes para controlar a formação recidivante de cálculos, pode-se utilizar Cuprimine® como terapia adicional. Cuprimine® pode ser usado também nos casos em que os pacientes se recusam a seguir o tratamento convencional, pois Cuprimine® consegue manter a excreção de cistina em valores quase normais, impedindo assim a formação de cálculos e as sérias consequências da pielonefrite e da insuficiência renal que se desenvolvem em alguns pacientes.

Barter e colaboradores assim descrevem o processo pelo qual a penicilamina interage com a cistina para formar o bissulfeto misto de penicilamina - cisteína:



CSSC = cistina

CS' = cisteína desprotonada

PSSP = penicilamina

PS' = penicilamina sulfidrílica desprotonada

CSSP = bissulfeto misto de penicilamina - cisteína

Neste processo, presume-se que a forma desprotonada da penicilamina, PS', constitua o fator ativo que causa o intercâmbio de bissulfetos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artigos científicos publicados:

Barter FC, Lotz M, Thier S, Rosenberg LÊ, Potts JT. Cystinuria. Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. *Ann Intern Med* 1965; 62:796-822.

Chisolm JJ Jr. Treatment of Lead Poisoning. *Mod Treatment* 1971;8:593-612.

Chisolm JJ Jr, Brown DH. Micro-Scale Photofluorometric Determination of "Free Erythrocyte Porphyrin" (Protoporphyrin IX). *Clin Chem* 1975;21:1669-82.

Crawhall JC, Scowen EF, Thompson CJ, Watts RWE. Dissolution of Cystine Stones during D-Penicillamine Treatment of a Pregnant Patient with Cystinuria. *Br Med J* 1967;1:216-8.

Frimpter GW. Medical Management of Cystinuria. *Am J Med Sci* 1968;255:348-57.

Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Bouza P. D-penicillamine-induced Crescentic Glomerulonephritis in a Patient with Scleroderma. *Nephron* 2000;84(1):101-2.

Goldstein NP, Tauxe WN, McCall JT, Randall RV, Gross JB. What Wilson's Disease and its Treatment Have Taught us about the Metabolism of Copper. *Observations in 27 cases. Med Clin NorthAm* 1968;52:989-1001.

Henkin RI, Keiser HR, Jaffe IA, Sternlieb I, Scheinberg IH. Decreased Taste Sensitivity after D-Penicillamine Reserved by Copper Administration, *Lancet* 1967;2:1268-71.

Herranz L, Rovira A, Grande C, Suarez A, Martinez-Ara J, Pallardo LF, Gomez-Pan A. Autoimmune Insulin Syndrome in a Patient with Progressive Systemic Sclerosis Receiving Penicillamine. *Horm Rés* 1992; 37(1-2):78-80.

Hinkle GH, Basmađjian GP, Peek C, Barker KK, Ice RD. Effects of Concurrent Drug Therapy on Technetium Tc-99m Glucoptate Biodistribution. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39:1930-1933.

Ilchyshyn A, Vickers CFH. Yellow Nail Syndrome Associated with Penicillamine Therapy. *Acta Derm Venereol. (Stockh)* 1983;63:554-5.

Kean, WF, Bellamy, N, Lock, CJL, Adachi, J. Bio-Inorganic Effects of D-Penicillamine in Children and in the Elderly. *Clin. Invest. Med.* 1984;7(1):77-83.

Lotz M, Potts JT, Barter FC. Rapid, Simple Method for Determining Effectiveness of D-Penicillamine Therapy in Cystinuria. *Br Med J* 1965;2:521.

- Lubach D, Marghescu S. Yellow Nail Syndrome Caused by D-penicillamine. *Der Hautarzt* 1979;30:547-9.
- MacDonald WB, Fellers FX. Penicillamine in the Treatment of Patients with Cystinuria. *J Am Med Assoc* 1966; 197: 396-402.
- Mjølnerod OK, Rasmussen Dommerud SÁ, Gjerluldsen ST. Congenital Connective-Tissue Defect Probably due to D-Penicillamine Treatment in Pregnancy. *The Lancet* 1971; 1:673.
- Morell AG, Windsor J, Sternlieb I, Scheinberg IH. Measurement of the Concentration of Ceruloplasmin in Serum by Determination of its Oxidase Activity. In: Sunderman FW, Sunderman FW Jr, eds. *Laboratory Diagnosis of Liver Diseases*. St. Louis, Warren H. Green, Inc., 1968;193-5.
- Osman M A, Patel RB, Schuna A, Sundstrom WR, Welling P G. Reduction in Oral Penicillamine Absorption by Food, Antacid, and Ferrous Sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33(4): 465-470.
- Reuner U, Kunath B. 37-Years Treatment of Wilson Disease. *Z Gastroenterol* 2001;39(3):259.
- Sassa S, Granick JL, Granick S, Kappas A, Levere RD. Studies in Lead Poisoning -1.
- Microanalysis of Erythrocyte Protoporphyrin Levels by Spectrofluorometry in the Detection of Chronic Lead Intoxication in the Subclinical Range. *Biochem Med* 1973;8:135-48.
- II. Correlation Between the Ratio of Activated to Inactivated-Aminolevulinic Acid Dehydratase of Whole Blood and the Blood Lead Level. *Biochem Med* 1973;8:149-59.
- Scheinberg IH, Sternlieb I. The Long-Term Management of Hepatolenticular Degeneration (Wilson's Disease). *Am J Med* 1960;29:316-33.
- Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in Penicillamine-Treated Patients with Wilson's Disease. *N Engl J Med* 1975;293:1300-2.
- Solomon L, Abrams G, Dinner M, Berman L. Neonatal Abnormalities Associated with D-Penicillamine Treatment During Pregnancy. *N Engl J Med* 1977;296:54-5.
- Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's Disease in Asymptomatic Patients. *N Engl J Med* 1968;278:352-9.
- Sternlieb I, Scheinberg IH. Penicillamine Therapy for Hepatolenticular Degeneration. *J Am Med Assoc* 1967; 189:748-54.
- Walshe JM. Treatment of Wilson's Disease with Penicillamine. *Lancet* 1960;1:188-92.
- Walshe JM, Yealland M. Chelation Treatment of Neurological Wilson's Disease. *Q J Med* 1993;86(3): 197-204.
- Wiesner RH, Carlson GL, Dickson ER, Go VLW. The Pharmacokinetics of D-penicillamine in Health and Primary Biliary Cirrhosis (PBC). *Gastroenterology* 1980;79 (5, Part2): 1066.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A penicilamina é um agente quelante que tem se mostrado útil para o tratamento da Doença de Wilson e Cistinúria.

Como agente quelante, a penicilamina é recomendada para a remoção do excesso de cobre em pacientes com doença de Wilson. Estudos "in vitro" indicam que um átomo de cobre combina-se com duas moléculas de penicilamina, indicando que um grama de penicilamina causaria a excreção de 200 mg de cobre; entretanto a quantidade real excretada é de cerca de 1% desta.

A penicilamina também reduz a excreção excessiva de cistina na cistinúria, isto se dá, pelo menos em parte, pelo intercâmbio de bissulfetos entre a penicilamina e a cistina, resultando na formação de bissulfetos de penicilamina-cisteína, substância muito mais solúvel que a cistina e prontamente excretada na urina.

A penicilamina interfere na formação de ligações cruzadas entre as moléculas de tropocolágeno e as divide quando recentemente formadas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A penicilamina é absorvida rapidamente no intestino, mas não completamente (40-70%), com ampla variação interindividual. Os alimentos, os antiácidos e o ferro reduzem a absorção do fármaco. O pico de concentração plasmática da penicilamina ocorre 1-3 horas após a ingestão, sendo os níveis da ordem de 1-2 mg/L, após uma dose de 250 mg por via oral. Às vezes, ocorre a presença de duplo pico plasmático. O fármaco aparece no plasma como penicilamina livre, bissulfeto de penicilamina-cisteína e bissulfeto de penicilamina. Quando o tratamento prolongado é interrompido, a fase de eliminação é lenta, levando 4 a 6 dias.

Distribuição

Mais de 80% da penicilamina plasmática está ligada a proteínas, especialmente albumina e ceruloplasmina. O fármaco também se liga a eritrócitos e a macrófagos.

Metabolismo

Uma pequena fração da dose é metabolizada no fígado para S- metil- D-penicilamina.

Eliminação

A excreção é principalmente renal, sob forma de bissulfetos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com histórico de anemia aplásica ou agranulocitose relacionada com penicilamina não devem reiniciar o tratamento com penicilamina. Em razão de seu potencial causador de lesão renal, a penicilamina não deve ser administrada a pacientes com histórico ou outras evidências de insuficiência renal.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 6 meses de idade.

Gravidez: Categoria de risco D. Cuprimine® é contraindicado durante a gravidez, exceto para o tratamento da doença de Wilson e em certos casos de cistinúria. Apesar de não haver estudos de secreção no leite materno em animais e em humanos, as mães tratadas com penicilamina não devem amamentar.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso da penicilamina tem sido associado com mortes causadas por certas doenças como anemia aplásica, agranulocitose, trombocitopenia, síndrome de Goodpasture e miastenia grave. Em razão do potencial de graves efeitos colaterais hematológicos e renais, que podem ocorrer em qualquer momento, devem ser realizados exames de rotina de urina, leucograma geral e diferencial, determinação da hemoglobina e contagem direta de plaquetas a cada duas semanas, durante pelo menos os primeiros seis meses da terapia com penicilamina e, a seguir, mensalmente. Os pacientes devem ser instruídos a relatarem imediatamente o desenvolvimento de sinais e sintomas de granulocitopenia e/ou trombocitopenia, como febre, dor de garganta, calafrios, equimoses ou sangramento. Os exames laboratoriais acima devem ser repetidos prontamente.

Leucopenia e trombocitopenia têm sido relatadas com ocorrência em até 5% dos pacientes durante terapia com penicilamina. A leucopenia é da série granulocítica e pode ou não estar associada com aumento dos eosinófilos. Uma redução confirmada na contagem de células brancas abaixo de 3.500/mm³ obriga a interrupção da terapia com penicilamina. A trombocitopenia pode ocorrer de forma idiossincrática, com megacariócitos diminuídos ou ausentes na medula óssea, quando é parte de uma anemia aplásica. Em outros casos, a trombocitopenia é presumivelmente de base imunológica, pois o número de megacariócitos na medula óssea tem sido relatado como normal, ou algumas vezes aumentado. O desenvolvimento de uma contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³, mesmo na ausência de sangramento clínico, requer pelo menos interrupção temporária da terapia com penicilamina. Uma queda progressiva na contagem de plaquetas ou de células brancas em três determinações sucessivas, ainda que os valores permaneçam dentro da faixa normal, requer pelo menos uma interrupção temporária.

Podem desenvolver-se proteinúria e/ou hematúria durante a terapia e estas podem ser sinais de advertência de glomerulopatia membranosa, que pode progredir para síndrome nefrótica. É essencial a estreita observação desses pacientes. Em alguns pacientes, a proteinúria desaparece com a continuação da terapia; em outros, a penicilamina deve ser interrompida. Quando o paciente desenvolve proteinúria ou hematúria, o médico deve verificar se é um sinal de glomerulopatia induzida pelo medicamento, ou se não está relacionado com a penicilamina. A posologia da penicilamina não deve ser aumentada nessas circunstâncias. A proteinúria que excede 1g/24h ou a proteinúria que está aumentando progressivamente requer interrupção do medicamento ou a redução da posologia. Em alguns pacientes foi relatado o desaparecimento da proteinúria após a redução da posologia. Em pacientes com a doença de Wilson ou cistinúria, os riscos de continuar a terapia com penicilamina em pacientes manifestando anormalidades urinárias potencialmente graves devem ser confrontados com os benefícios terapêuticos esperados. Quando a penicilamina é usada na cistinúria, é aconselhável uma radiografia anual para avaliar a presença de cálculos renais. Os cálculos de cistina se formam rapidamente, algumas vezes em 6 meses. Até um ano ou mais pode ser necessário para o desaparecimento de qualquer anormalidade urinária, após ter sido interrompida a penicilamina. Em virtude de relatos raros de colestase intra-hepática e hepatite tóxica, são recomendados testes de função hepática a cada 6 meses, durante a terapia.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 6 meses.

A síndrome de Goodpasture tem ocorrido raramente. O desenvolvimento de evidências urinárias anormais associadas com hemoptise e infiltrados pulmonares no raio-x requerem cessação imediata da penicilamina. Bronquiolite obliterativa foi relatada raramente. O paciente deve ser advertido a relatar imediatamente sintomas pulmonares como dispnéia ao esforço, tosse inexplicada ou sibilos. Nesse momento devem ser

considerados estudos da função pulmonar. Início de novos sintomas neurológicos tem sido relatado com o uso de Cuprimine®.

Ocasionalmente, os sintomas neurológicos pioram durante o início da terapia com Cuprimine®. Foi relatada síndrome miastênica, algumas vezes progredindo para miastenia grave. Ptose e diplopia, acompanhadas de fraqueza dos músculos extraoculares, são frequentemente sinais prematuros de miastenia. Na maioria dos casos, os sintomas da miastenia têm regredido após a suspensão da penicilamina. A maioria das formas de pênfigo ocorre durante o tratamento com penicilamina. Pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo são relatados mais frequentemente, normalmente como complicações tardias da terapia. As características seborréia-símiles do pênfigo foliáceo podem dificultar o diagnóstico precoce. Quando houver suspeita de pênfigo, o uso de Cuprimine® deve ser suspenso. O tratamento pode consistir de altas doses de corticosteróides isolados ou, em alguns casos, concomitantemente com um imunossupressor. O tratamento pode ser necessário somente por poucas semanas ou meses, mas pode requerer continuidade por mais de um ano.

Nos casos de doença de Wilson ou cistinúria, uma vez instituído o tratamento com penicilamina, este deve ser, via de regra, continuado em base diária. Interrupções, mesmo que por poucos dias, foram seguidas por reações de sensibilidade após o reinício da terapia. Alguns pacientes podem apresentar febre medicamentosa, uma acentuada resposta febril à penicilamina, geralmente na segunda ou terceira semana após o início da terapia. A febre medicamentosa pode algumas vezes ser acompanhada por erupção cutânea macular. Ocorrendo febre medicamentosa em pacientes que recebem penicilamina, deve-se suspender o medicamento. Em pacientes com doença de Wilson, pode-se experimentar cloridrato de trientina (quando disponível) ou compostos de zinco, como sulfato de zinco. Em pacientes com cistinúria, para os quais estes agentes alternativos são impróprios, a penicilamina pode ser reinstituída tardiamente, iniciando-se com uma dose baixa e aumentando gradualmente até se obter a posologia desejada.

As membranas cutâneas e mucosas devem ser observadas quanto a reações alérgicas. Exantemas precoces e tardios têm ocorrido. O exantema precoce ocorre geralmente durante os primeiros meses de tratamento e é mais comum. É geralmente um exantema generalizado pruriginoso, eritematoso, máculo-papular ou morbiliforme e assemelha-se ao exantema alérgico observado com outros medicamentos. O exantema precoce geralmente desaparece dias após a interrupção da penicilamina e raramente há recidiva quando o medicamento é reiniciado em uma posologia inferior. O prurido e o exantema precoce podem frequentemente ser controlados com a administração simultânea de anti-histamínicos. O exantema tardio é menos comum e geralmente, pode ser visto após seis meses ou mais de tratamento e requer interrupção da penicilamina. Situa-se geralmente no tronco e é acompanhado por prurido intenso e normalmente não responde à terapia corticosteróide tópica. O exantema tardio pode levar semanas para desaparecer após a penicilamina ser interrompida e geralmente recidiva quando o medicamento é reiniciado. O aparecimento de erupção medicamentosa acompanhada por febre, artralgia, linfadenopatia ou outras manifestações alérgicas geralmente requer interrupção da penicilamina. Certos pacientes irão desenvolver exame de Anticorpo Nuclear positivo (FAN) e alguns deles podem apresentar síndrome do tipo lúpus eritematoso, semelhante ao lúpus induzido por medicamento associado a outros medicamentos. A síndrome similar ao lúpus não se associa com hipocomplementemia e pode estar presente sem nefropatia. O desenvolvimento de FAN positivo não obriga à descontinuação do medicamento; entretanto, o médico deve estar alerta quanto à possibilidade do desenvolvimento de síndrome similar ao lúpus no futuro. Alguns pacientes podem desenvolver ulcerações orais, que em alguns casos têm aparência de uma estomatite aftosa. A estomatite geralmente reaparece após a reintrodução do medicamento, mas frequentemente desaparece com doses menores. Embora raras, queilose, glossite e gengivo-estomatite também têm sido relatadas. Essas lesões orais são frequentemente relacionadas com a dose e podem impedir aumento na posologia de penicilamina ou requerer interrupção do medicamento. Hipogeusia (entorpecimento ou diminuição na percepção do paladar) tem ocorrido em alguns pacientes. Isso pode perdurar de dois a três meses, ou mais, e pode evoluir para perda total do paladar; entretanto, é geralmente autolimitada, apesar da continuação do tratamento com penicilamina. Tais comprometimentos do paladar são raros em pacientes com doença de Wilson.

A penicilamina não deve ser usada em pacientes que estão recebendo simultaneamente terapia com ouro, antimaláricos ou citotóxicos, oxifembutazona ou fenilbutazona, porque esses medicamentos também estão associados com efeitos colaterais similares graves, hematológicos e renais. Pacientes que se submeteram a terapia com sal de ouro e a interromperam, em razão de importante reação tóxica, podem apresentar maior risco de reações adversas graves com a penicilamina, porém não necessariamente do mesmo tipo. Os pacientes alérgicos à penicilina podem, teoricamente, ter sensibilidade cruzada à penicilamina. A possibilidade de reações de contaminação da penicilamina por quantidades mínimas de penicilina foi eliminada, agora que a penicilamina está sendo produzida sinteticamente e não como um produto de degradação da penicilina. Em virtude de suas restrições dietéticas, os pacientes com doença de Wilson e cistinúria devem receber 25 mg/dia de piridoxina durante a terapia, pois a penicilamina aumenta a necessidade dessa vitamina. Os pacientes também podem obter benefício de um preparado multivitamínico, embora não haja evidência de que a deficiência de qualquer vitamina além da piridoxina esteja associada

com a penicilamina. Na doença de Wilson, preparados multivitamínicos não devem conter cobre. Os suplementos minerais não devem ser administrados, pois eles podem bloquear a resposta à penicilamina. Pode desenvolver-se deficiência de ferro, especialmente em crianças e em mulheres que menstruam. Na doença de Wilson, isto pode ser resultado de acréscimo dos efeitos da dieta com baixo conteúdo de cobre, que é provavelmente também baixa em ferro, e da penicilamina, aos efeitos da perda de sangue ou no crescimento. Na cistinúria, a dieta pobre em metionina pode contribuir para a deficiência de ferro, pois ela é necessariamente pobre em proteína. Se necessário, o ferro pode ser administrado por curtos períodos, porém deve haver um período de duas horas entre a administração de penicilamina e ferro, pois o ferro administrado por via oral tem mostrado reduzir os efeitos da penicilamina.

A penicilamina causa aumento na quantidade de colágeno solúvel. No rato, isso resulta na inibição da cicatrização normal e também em diminuição na força de tensão da pele intacta. No homem, isso pode ser a causa de aumento da friabilidade cutânea em locais especialmente sujeitos à pressão ou trauma, como ombros, cotovelos, joelhos, artelhos e nádegas. Podem ocorrer extravasamentos de sangue, que podem aparecer como áreas purpúricas, com sangramento externo se a pele estiver rachada ou com vesículas contendo sangue escuro. Nenhum desses tipos é progressivo. Não há associação aparente com sangramento em outros lugares no corpo e não foi encontrado defeito de coagulação associado. A terapia com penicilamina pode ser continuada na presença dessas lesões. Elas podem não recidivar se a posologia for reduzida. Outros efeitos relatados devidos provavelmente à ação da penicilamina no colágeno são: enrugamento excessivo da pele e desenvolvimento de pápulas pequenas e brancas à venopunção e nos locais cirúrgicos. Em consequência dos efeitos da penicilamina no colágeno e na elastina é aconselhável considerar a redução da posologia para 250 mg/dia, quando uma cirurgia é preconizada. A reinstituição da terapia completa deve ser retardada até que se complete a cicatrização do ferimento.

Carcinogênese: os estudos de carcinogenicidade a longo prazo em animais ainda não foram realizados com a penicilamina. Há um relato onde 5 entre 10 camundongos híbridos NZB, com tendência a doença auto-imune, desenvolveram leucemia linfocítica após 6 meses de tratamento intraperitoneal, com uma dose de 400 mg/kg de penicilamina, 5 dias por semana.

Demonstrou-se que a penicilamina é teratogênica em ratos quando administrada em doses 6 vezes maiores do que a dose mais alta recomendada para uso humano. Defeitos ósseos, fenda palatina e toxicidade fetal (reabsorções) têm sido relatados.

Gravidez: Categoria de risco D. Não há estudos controlados do uso da penicilamina em mulheres grávidas. Apesar de haver relatos de fetos normais, houve o aparecimento característico de *cúrtis laxa* congênita e outros defeitos associados em crianças cujas mães receberam penicilamina durante a gravidez. A penicilamina deve ser usada por mulheres férteis apenas se os benefícios esperados forem maiores que os riscos potenciais. As mulheres em tratamento devem ser informadas dos riscos e acompanhadas rigorosamente para o diagnóstico precoce da gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Doença de Wilson: relatos¹ mostram que o tratamento contínuo com a penicilamina durante a gravidez protege a mãe contra recidiva da doença de Wilson e, com a descontinuação da penicilamina, houve efeito prejudicial para a mãe. Se a penicilamina for administrada durante a gestação em pacientes com doença de Wilson, é recomendável que a posologia diária seja limitada a 1 g. Se for planejada cesariana, a posologia diária deve ser limitada a 250 mg durante as últimas 6 semanas de gestação e no pós-operatório - até que a cicatrização do ferimento esteja completa.

¹ Scheinberg, I.H., Sternlieb, I.: N. Engl. J. Med. 293: 1300-1302, Dec. 18, 1975.

Cistinúria: se possível, a penicilamina não deve ser administrada durante a gestação em mulheres com cistinúria. Há relatos de mulheres com cistinúria, sob terapia com penicilamina, que deram à luz a crianças com defeitos generalizados do tecido conectivo, que morreram após cirurgia abdominal. Se os cálculos continuarem a se formar nestas pacientes, os benefícios da terapia para a mãe devem ser contrapostos aos riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose – galactose.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula.

Atenção: Este medicamento contém lactose (110 mg/cápsula), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância à lactose.

Atenção: a cápsula de Cuprimine® contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Cuprimine® não deve ser usado em pacientes que estejam recebendo terapia com ouro, antimaláricos ou citotóxicos, oxifembutazona ou fenilbutazona. Outras medidas, como salicilatos, outros anti-inflamatórios não-esteroides ou corticosteroides sistêmicos podem ser continuadas, quando for iniciada a penicilamina.

A suspensão de esteroides deve ser feita gradualmente e muitos meses de tratamento com Cuprimine® podem ser necessários antes que os esteroides sejam completamente eliminados. Antiácidos, ferro e alimentos podem reduzir a absorção da penicilamina.

Pacientes que sejam alérgicos a penicilina podem desenvolver sensibilidade cruzada a penicilamina. A possibilidade de reações a partir da contaminação de penicilamina por quantidades traço de penicilina foi eliminada agora que a penicilamina está sendo produzida sinteticamente em vez de um produto de degradação da penicilina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico:

Cápsula gelatinosa dura, de corpo e tampa amarelo marfim opaco, contendo pó branco a esbranquiçado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os médicos que planejam usar a penicilamina devem familiarizar-se minuciosamente com sua toxicidade, considerações posológicas especiais e benefícios terapêuticos. A penicilamina nunca deve ser usada ocasionalmente. Cada paciente deve permanecer constantemente sob estreita supervisão do médico. Os pacientes devem ser advertidos para relatarem imediatamente quaisquer sintomas sugerindo toxicidade. Em todos os pacientes que receberem penicilamina é importante que Cuprimine® seja administrado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes das refeições ou 2 horas após e, pelo menos, uma hora antes de qualquer alimento, medicamento ou leite. Isto permitirá absorção máxima e reduzirá o risco de inativação por ligação metálica.

Doença de Wilson: a posologia ótima pode ser determinada pela medição da excreção urinária de cobre e pela determinação do cobre livre sérico. A urina deve ser colhida em frasco isento de cobre e ser submetida à dosagem de cobre antes e logo após o início do tratamento com Cuprimine®. A determinação da excreção urinária de cobre de 24 horas é de grande valor na primeira semana de terapia com penicilamina.

Na ausência de reação ao medicamento, a dose entre 0,75 e 1,5 g, que resulta na excreção urinária inicial de cobre de 24 horas acima de 2 mg deve ser continuada por aproximadamente 3 meses, momento no qual o método mais confiável de monitoramento do tratamento de manutenção é a determinação do cobre livre no soro. Isto equaliza a diferença entre a determinação quantitativa de cobre total e cobre-ceruloplasmina. Pacientes tratados adequadamente terão usualmente menos que 10 mcg de cobre livre/dL de soro. Raramente é necessário exceder a posologia de 2 g/dia. Se o paciente for intolerante à terapia com Cuprimine®, o tratamento alternativo é o cloridrato de trientina (quando disponível) ou compostos de zinco, tal como sulfato de zinco. Em pacientes que inicialmente não conseguem tolerar 1 g por dia, a posologia inicial de 250 mg por dia e o aumento gradual, até a quantidade necessária, proporciona controle mais estrito dos efeitos do medicamento e pode ajudar a reduzir a incidência de reações adversas.

Cistinúria: é recomendável que Cuprimine® seja usado com a terapia convencional. Pelo fato de reduzir a cistina urinária, o medicamento diminui a cristalúria e a formação de cálculos. Segundo referências, em alguns casos houve redução de volume e até mesmo dissolução dos cálculos já formados. A posologia usual de Cuprimine® no tratamento da cistinúria é de 2 g por dia para adultos, com variação de 1 a 4 g por dia. Para crianças, a posologia pode ser baseada em 30 mg/kg/dia. A quantidade diária total deve ser dividida em 4 doses. Se não for factível 4 doses iguais, dê a maior dose ao deitar. Se as reações adversas exigirem redução da posologia, é importante manter a dose ao deitar. Iniciando-se a posologia com 250 mg/dia e aumentando-a gradualmente, até a quantidade necessária, obtém-se controle mais estreito dos efeitos do medicamento e pode-se ajudar a reduzir a incidência das reações adversas. É especialmente importante tomar cerca de meio litro de líquidos ao deitar e outro meio litro uma vez durante a noite, quando a urina está mais concentrada e mais ácida do que durante o dia. Quanto maior a ingestão de líquidos, tanto menor a dose necessária de Cuprimine®. A posologia deve ser individualizada até a quantidade que limite a excreção de cistina a 100-200 mg por dia, nos pacientes sem histórico de cálculos, e abaixo de 100 mg, nos que apresentaram formação de cálculos e/ou dor. Assim, ao se determinar a posologia, deve-se levar em consideração o defeito tubular inerente, o peso e altura, a idade e a taxa de crescimento do paciente, sua dieta e ingestão hídrica. O teste-padrão do cianeto-nitroprussiato tem sido considerado útil como medida qualitativa da dose eficaz***: adicionam-se 2mL de solução de cianeto de sódio a 5%, preparada recentemente, a 5mL da urina de 24 horas isenta de proteína e deixa-se descansar 10 minutos. Adicionam-se 5 gotas de solução de nitroprussiato sódico a 5%, recentemente preparada e mistura-se. A cistina tornará

a mistura vermelho-púrpura. Se o resultado for negativo, pode-se presumir que a excreção de cistina é menor que 100 mg/g de creatinina. Embora a penicilamina seja raramente excretada na forma inalterada, também tornará a mistura vermelho-púrpura. Se houver qualquer dúvida sobre qual substância está causando a reação, pode-se realizar prova com cloreto férrico para eliminar a dúvida: coloca-se na urina algumas gotas de cloreto férrico a 3%; a penicilamina dará à urina imediata e rapidamente uma coloração azul clara. A cistina não produzirá qualquer alteração na aparência.

*** Lotz, M., Potts, J.T., and Bartter, F.C.: Brit. M. J. 2:521, Aug. 28, 1965 (in Medical Memoranda).

Uso Pediátrico

Estudos apropriados com penicilamina não foram realizados na população pediátrica, entretanto, problemas pediátricos específicos, que poderiam limitar o uso deste medicamento para outras indicações em crianças não são esperados.

Uso em Idosos

Estudos clínicos de Cuprimine® são limitados em indivíduos com 65 anos ou mais; esses estudos não incluíram um número suficiente de indivíduos idosos com 65 ou mais para determinar de forma adequada se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens. A revisão dos estudos clínicos relacionados com a penicilamina em idosos sugere um risco maior do que em pacientes mais jovens para erupção cutânea global e anormalidade do paladar. Em geral, a escolha de dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, iniciando-se com o limite inferior do intervalo posológico, refletindo uma maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou de outros medicamentos concomitante.

Esse medicamento é excretado consideravelmente pelos rins, e o risco de reações tóxicas a este medicamento pode ser mais alto em pacientes com insuficiência renal. Como os pacientes idosos têm maior probabilidade de apresentar função renal diminuída, deve-se ter cuidado na escolha da dose, e recomenda-se monitoramento cuidadoso da função renal.

Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A penicilamina é um medicamento com alta incidência de efeitos indesejáveis, alguns dos quais são potencialmente fatais. É obrigatório, portanto, que os pacientes que recebem a terapia com penicilamina permaneçam sob estreita supervisão médica em todo o período de administração do medicamento.

Reações muito comuns (>1/10)

Efeitos gastrointestinais: podem ocorrer anorexia, dor epigástrica, náusea, vômito ou diarreia ocasional (17%). Os efeitos colaterais gastrointestinais são geralmente reversíveis após a cessação da terapia.

Alguns pacientes podem relatar entorpecimento, diminuição ou perda total da percepção do paladar (12%); ou podem desenvolver ulcerações orais.

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Alergia: prurido generalizado, erupções precoces e tardias (5%).

Reações tipo penfigóide e erupções medicamentosas que podem ser acompanhadas por febre, artralgia ou linfadenopatia têm ocorrido.

Hematológicos: a penicilamina pode causar depressão da medula óssea. Leucopenia (2%) e trombocitopenia (4%) têm ocorrido.

Renais: os pacientes sob terapia com penicilamina podem desenvolver proteinúria (6%) e/ou hematúria, as quais, em alguns casos, podem progredir para síndrome nefrótica, como resultado de uma glomerulopatia membranosa por imunocomplexos.

Reações raras (>1/10.000 e <1.000)

Alguns pacientes podem apresentar síndrome de lúpus eritematoso semelhante à induzida por outros agentes farmacológicos.

Têm ocorrido urticária e dermatite esfoliativa.

Queilose, glossite e gengivo-estomatite têm sido relatadas.

Neuromusculares: Miastenia grave e distonia.

Casos isolados de úlcera péptica reativada têm ocorrido, assim como disfunção hepática incluindo falência hepática e pancreatite. Colestase intra-hepática e hepatite tóxica foram relatadas raramente. Têm havido alguns relatos de aumento da fosfatase alcalina, desidrogenase láctica séricas e testes positivos de floculação de cefalina e de turbidez do timol.

Outros: os efeitos colaterais que têm sido relatados raramente compreendem tromboflebite, hiperpirexia, queda de cabelo ou alopecia, líquen plano, polimiosite, dermatomiosite, hiperplasia mamária, *elastosis perforans serpiginosa*, necrólise epidérmica tóxica, anetoderma (atrofia macular cutânea) e síndrome de Goodpasture, glomerulonefrite grave e até mesmo fatal com hemorragia intra-alveolar.

Reações muito raras (< 1/10.000)

Tireoidite tem sido relatada; assim como anticorpos anti-insulina, em associação com hipoglicemia.

Outras reações que já foram notificadas

Alguns pacientes podem apresentar poliartralgia migratória, frequentemente com sinovite objetiva.

Têm sido relatadas mortes como resultado de trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica e anemia sideroblástica. Também têm sido relatadas púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica, aplasia de hemácias, monocitose, leucocitose, eosinofilia e trombocitose.

Sistema Nervoso Central: foram relatados zumbidos, neurite óptica, neuropatia sensorial periférica e neuropatia motora (incluindo polirradiculoneuropatia ou síndrome de Guillain-Barré), fraqueza muscular pode ocorrer ou não com as neuropatias periféricas. Distúrbios visuais e psíquicos; alterações mentais, agitação e ansiedade foram relatadas.

Outros: Vasculite, incluindo vasculite renal fatal, também tem sido reportada. Asma brônquica também foi relatada. Aumento da friabilidade cutânea, excessivo enrugamento da pele e desenvolvimento de pequenas pápulas brancas na venopuntura e em locais cirúrgicos têm sido relatado; síndrome da unha amarela.

A ação quelante do medicamento pode aumentar a excreção de outros metais pesados como: zinco, mercúrio e chumbo.

Falência renal foi reportada.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0917.0131

Produzido por:

CELLERA FARMACÊUTICA S.A.

Alameda Capovilla, 129 - Indaiatuba - SP

Registrado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 - Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 - Juiz de Fora - MG

CNPJ: 17.875.154/0001-20

SAC: 0800 032 4087

sac@medquimica.com

www.medquimica.ind.br

USO SOB PRESCRIÇÃO.

Histórico de alteração de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/05/2023	0454855/23-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2022	5069289/22-5	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	09/04/2023	Dizeres Legais	VPS	250 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 100
25/06/2025	0835132/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2025	0835132/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2025	Alterações no layout da bula, adequação à RDC Nº 768/2022 e RDC Nº 770/2022 (e IN Nº 200/2022).	VP/VPS	250 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 100

18/12/2025	O expediente será gerado após o protocolo desta petição.	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alterações no layout da bula, adequação à RDC N° 768/2022 e RDC N° 770/2022 (e IN N° 200/2022).	VP/VPS	250 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 100
------------	--	---	----	----	----	----	--	--------	---