

CUPRIMINE®
(penicilamina), MSD

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

CUPRIMINE® é apresentado em cartuchos com 50 cápsulas de 250 mg.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Ingrediente ativo: cada cápsula de 250 mg contém 250 mg de penicilamina .

Ingredientes inativos: lactose e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

CUPRIMINE® é um agente quelante, utilizado para o tratamento de doenças como a doença de Wilson, cistinúria e artrite reumatóide ativa grave, nos casos que não responderam à terapia convencional.

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na parte externa da embalagem.

Nunca use medicamento com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar a sua saúde.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. CUPRIMINE® não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação, exceto para o tratamento da doença de Wilson e em certos casos de cistinúria.

Informar ao médico se está amamentando

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

A penicilamina é um medicamento com alta incidência de efeitos indesejáveis, e alguns podem ser fatais. É obrigatório, portanto, que os pacientes que estejam recebendo terapia com penicilamina permaneçam sob rigorosa supervisão médica durante todo o período de administração do medicamento.

O uso de CUPRIMINE® é contra-indicado durante a gravidez, exceto para o tratamento da doença de Wilson e em certos casos de cistinúria. Além disso, as mães tratadas com CUPRIMINE® não devem amamentar.

CUPRIMINE® é ainda contra-indicado para casos de hipersensibilidade conhecida a quaisquer um de seus ingredientes.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Durante o tratamento com CUPRIMINE®, pacientes que apresentam doença de Wilson, artrite reumatóide ou cistinúria devem receber diariamente 25 mg de piridoxina (vitamina B6) em consequência das restrições da dieta alimentar. Em certos casos, é necessário um suplemento de ferro.

NÃO TOME REMÉDIO SEM CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação/Farmacodinâmica

A penicilamina é um agente quelante que tem se mostrado útil para o tratamento de várias doenças. 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 um terço desta. A penicilamina também reduz o excesso de excreção 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. A penicilamina também tem demonstrado ser eficaz para pacientes com artrite reumatóide grave, que não responderam adequadamente à terapia convencional. O mecanismo de ação da penicilamina na artrite reumatóide é desconhecido, embora pareça suprimir a atividade da doença. Ao contrário dos imunossuppressores citotóxicos, a penicilamina reduz os níveis de fator reumatóide IgM de maneira importante, mas não produz depressão significativa nos níveis absolutos das imunoglobulinas séricas. Além disso, ao contrário dos imunossuppressores citotóxicos que agem em ambos, a penicilamina deprime a atividade das células T mas não a das células B *in vitro*. A penicilamina dissocia as macroglobulinas (fator reumatóide) *in vitro*, embora a relação entre a atividade e o efeito na artrite reumatóide seja desconhecida.

Tem sido demonstrado 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.

Farmacocinética

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, tem se notado 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 à 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.

INDICAÇÕES

CUPRIMINE® é indicado para o tratamento da doença de Wilson, da cistinúria e de pacientes com artrite reumatóide ativa grave que não responderam à terapia convencional. As evidências disponíveis sugerem que o CUPRIMINE® não é eficaz para o tratamento da espondilite anquilosante.

Doença de Wilson: a doença de Wilson (degeneração hepatolenticular) resulta da interação de um defeito herdado e de uma anormalidade no metabolismo de cobre. O defeito metabólico, que é

conseqüência da herança autossômica de um gene anormal de cada genitor, 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; no fígado ocorre infiltração gordurosa, inflamação e lesão hepatocelular, que progride para cirrose pós-necrótica; no rim ocorre disfunção tubular e glomerular; e nos olhos há depósitos característicos de cobre na córnea, conhecidos como anéis de Kayser-Fleisher. 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, 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.

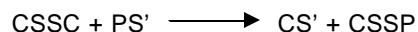
O tratamento tem dois objetivos:

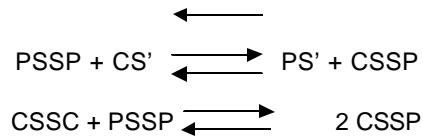
- minimizar a ingestão dietética e a absorção de cobre,
- promover a excreção do cobre depositado nos tecidos.

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 e cereais 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 melhora clínica dos sintomas neurológicos, há aumento do risco de desenvolvimento de reação de hipersensibilidade ao ser reiniciada a terapia (veja **PRECAUÇÕES**). 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 a 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, tomar alcalinos para manter o pH urinário entre 7,5 e 8 e manter dieta pobre em metionina. Essa dieta não é recomendada para crianças em crescimento e provavelmente é contra-indicada durante a gravidez, em razão de seu baixo conteúdo de proteína (veja **PRECAUÇÕES**). 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 conseqüências da pielonefrite e da insuficiência renal que se desenvolvem em alguns pacientes.

Bartter 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.

Artrite Reumatóide: pelo fato de CUPRIMINE® poder suscitar graves reações adversas, seu uso na artrite reumatóide deve restringir-se a pacientes com doença ativa grave, que deixaram de responder adequadamente à terapia convencional. Mesmo assim, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente considerada. Outras medidas, como repouso, fisioterapia, salicilatos e corticosteróides podem ser necessárias para utilizar em combinação com CUPRIMINE® (veja **PRECAUÇÕES**).

CONTRA-INDICAÇÕES

CUPRIMINE® é **contra-indicado durante a gravidez**, exceto para o tratamento da doença de Wilson e em certos casos de cistinúria (veja **PRECAUÇÕES**). Apesar de não haver estudos de secreção no leite materno em animais e em humanos, as mães tratadas com penicilamina não devem amamentar. Pacientes com histórico de anemia aplástica ou agranulocitose relacionada com penicilamina não devem reiniciar o tratamento com penicilamina (veja **PRECAUÇÕES** e **REAÇÕES AVERSAS**). Em razão de seu potencial causador de lesão renal, a penicilamina não deve ser administrada a pacientes com artrite reumatóide com histórico ou outras evidências de insuficiência renal.

PRECAUÇÕES

O uso da penicilamina tem sido associado com mortes causadas por certas doenças como anemia aplástica, 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. Têm sido relatados leucopenia e trombocitopenia, como 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 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 aplástica. 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, 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, do mesmo modo, 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. Os pacientes com artrite reumatóide que desenvolvem graus moderados de proteinúria podem continuar cautelosamente com a terapia de penicilamina, contanto que sejam realizadas determinações da proteína urinária de 24 horas em intervalos de 1 a 2 semanas. A posologia da penicilamina não deve ser aumentada nessas circunstâncias. A proteinúria que excede 1g/24 h 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 artrite reumatóide, a penicilamina deve ser interrompida se ocorrer hematúria macroscópica não explicada ou hematúria microscópica persistente. 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. A síndrome de Goodpasture tem ocorrido raramente. O desenvolvimento de achados urinários anormais associados com hemoptise e infiltrados pulmonares à radiologia 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 têm sido relatado com o uso de CUPRIMINE[®] (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). Ocasionalmente, os sintomas neurológicos pioram durante o início da terapia com CUPRIMINE[®] (veja **INDICAÇÕES**). Foi relatada síndrome miastênica, algumas vezes progredindo para miastenia grave. Ptose e diplopia, acompanhadas de fraqueza dos músculos extra-oculares, são freqüentemente 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 freqüentemente, 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. No caso de febre medicamentosa em pacientes com artrite reumatóide, em virtude de existirem outras terapias, a penicilamina deve ser interrompida e ser tentada outra alternativa terapêutica, pois a experiência indica que a reação febril recidivará em uma alta percentagem de pacientes na reexposição à penicilamina. 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 freqüentemente 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, tais que em alguns casos têm aparência de uma estomatite aftosa. A estomatite geralmente reaparece após a reintrodução do medicamento, mas freqüentemente desaparece com doses menores. Embora raras, queilose, glossite e gengivo-estomatite também têm sido relatadas. Essas lesões orais são freqüentemente 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 pacientes com artrite reumatóide e cuja dieta é restritiva também devem receber suplemento diário de piridoxina. 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 apresentar solução de continuidade ou como 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.

Gravidez: não há estudos controlados do uso da penicilamina em mulheres grávidas. Apesar de haver relatos de fetos normais, houve o aparecimento característico de *cutis 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.

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.

Cistinúria: se possível, a penicilamina não deve ser administrada durante a gestação em mulheres com cistinúria (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**). 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.

Artrite Reumatóide: a penicilamina não deve ser administrada a pacientes gestantes com artrite reumatóide (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**) e deve ser interrompida imediatamente em pacientes nas quais a gestação é suspeitada ou diagnosticada. Há um relato de uma mulher com artrite reumatóide que foi tratada com menos de um grama por dia de penicilamina durante a gestação e deu à luz (por cesária) a uma criança com retardo do crescimento, rosto achatado com larga ponte nasal, orelhas com localização baixa, pescoço curto com dobras cutâneas frouxas e pele do corpo incomumente flácida.

Nutrizes: veja **CONTRA-INDICAÇÕES**.

Uso Pediátrico: a eficácia de CUPRIMINE® na artrite reumatóide juvenil ainda não foi estabelecida.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

CUPRIMINE® não deve ser usado em pacientes que estejam recebendo terapia com ouro, antimaláricos ou ciotóxicos, oxifembutazona ou fenilbutazona (veja **PRECAUÇÕES**). Outras medidas, como salicilatos, outros antiinflamatórios não-esteróides ou corticosteróides sistêmicos podem ser continuadas quando é iniciada a penicilamina. Após ter início a melhora, os analgésicos e antiinflamatórios podem ser suspensos lentamente, conforme permitam os sintomas. A suspensão de esteróides deve ser feita gradualmente e muitos meses de tratamento com CUPRIMINE® podem ser necessários antes que os esteróides sejam completamente eliminados. Antiácidos, ferro e alimentos podem reduzir a absorção da penicilamina.

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 (veja **PRECAUÇÕES**).

As incidências (%) para reações adversas mais comuns em pacientes com artrite reumatóide são relatadas com base em 17 ensaios clínicos representativos reportados na literatura (1.270 pacientes).

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

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 (veja **PRECAUÇÕES**). Alguns pacientes podem apresentar síndrome de lúpus eritematoso semelhante à induzida por outros agentes farmacológicos (veja **PRECAUÇÕES**). Têm ocorrido urticária e dermatite esfoliativa. Tireoidite tem sido relatada; assim como anticorpos anti-insulina, em associação com hipoglicemia. Estas reações são extremamente raras. Alguns pacientes podem apresentar poliartralgia migratória, freqüentemente com sinovite objetiva (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Gastrintestinais: podem ocorrer anorexia, dor epigástrica, náusea, vômito ou diarreia ocasional (17%). Casos isolados de úlcera péptica reativada têm ocorrido, assim como disfunção 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 turvação do timol. Alguns pacientes podem relatar entorpecimento, diminuição ou perda total da percepção do paladar (12%); ou podem desenvolver ulcerações orais. Embora raras, queilose, glossite e gengivo-estomatite têm sido relatadas (veja **PRECAUÇÕES**). Os efeitos colaterais gastrintestinais são geralmente reversíveis após a cessação da terapia.

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

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 (veja **PRECAUÇÕES**).

Sistema Nervoso Central: foram relatados zumbidos, neurite óptica, neuropatia periférica sensitiva e 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 relatados.

Neuromusculares: Miastenia grave (veja **PRECAUÇÕES**), distonia.

Outros: os efeitos colaterais que têm sido relatados raramente compreendem tromboflebite, hiperpirexia (veja **PRECAUÇÕES**), 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 (veja **PRECAUÇÕES**). Vasculite renal fatal também foi relatada. Alveolite alérgica, bronquiolite obliterativa, pneumonite intersticial e fibrose pulmonar têm sido relatadas em pacientes com artrite reumatóide grave, alguns dos quais estavam recebendo penicilamina. Asma brônquica também foi relatada. Aumento da friabilidade cutânea, excessivo enrugamento da pele e desenvolvimento de pequenas pápulas brancas à venopunção e em locais cirúrgicos têm sido relatados (veja **PRECAUÇÕES**). A ação quelante do medicamento pode aumentar a excreção de outros metais pesados como: zinco, mercúrio e chumbo.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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 à medicação, 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 controle 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 levar-se 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 presumir-se que a excreção de cistina é menor que 100 mg/g de creatinina. Embora a penicilamina seja raramente excretada em forma inalterada, também tornará a mistura vermelho-púrpura. Se houver qualquer dúvida sobre qual substância está causando a reação, pode realizar-se 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.

Artrite Reumatóide: na artrite reumatóide, o início da resposta terapêutica a CUPRIMINE® pode não ser visto durante dois a três meses. Nos pacientes que respondem, entretanto, a primeira evidência de supressão de sintomas como dor, hipersensibilidade e edema é geralmente manifesta em três meses. A duração ideal da terapia ainda não foi determinada. Se ocorrerem remissões, elas podem perdurar meses a anos, mas geralmente requerem tratamento contínuo.

Quando o tratamento com CUPRIMINE® tiver sido interrompido em razão de reações adversas ou outras, o medicamento deve ser reintroduzido cautelosamente, iniciando-se com uma dose mais baixa, a ser aumentada lentamente.

Terapia Inicial: o esquema posológico recomendado na artrite reumatóide inicia-se com uma dose diária única de 125 mg ou 250 mg, a qual é posteriormente aumentada em intervalos de 1 a 3 meses, em 125 ou 250 mg/dia, conforme indicar a resposta e a tolerância do paciente. Se for obtida remissão satisfatória dos sintomas, a dose associada com a remissão deve ser continuada (veja **Terapia de Manutenção**). Se não houver melhora e não houver sinais de toxicidade potencialmente grave, após 2 a 3 meses de tratamento com doses de 500-750 mg/dia, aumentos de 250 mg/dia em intervalos de 2 a 3 meses podem continuar até que ocorra remissão satisfatória (veja **Terapia de Manutenção**) ou que se desenvolvam sinais de toxicidade (veja **PRECAUÇÕES**). Se não houver melhora perceptível após três a quatro meses de tratamento com 1.000 a 1.500 mg de penicilamina/dia, pode-se assumir que o paciente não responderá e CUPRIMINE[®] deve ser suspenso.

Terapia de Manutenção: a posologia de manutenção de CUPRIMINE[®] deve ser individualizada e pode requerer ajuste durante o curso de tratamento. Muitos pacientes respondem satisfatoriamente a uma posologia na faixa de 500 — 750 mg/dia. Alguns necessitam menos. Alterações nos níveis posológicos de manutenção podem não ser refletidos clinicamente ou na taxa de sedimentação de eritrócitos durante 2 a 3 meses após cada ajuste posológico. Alguns pacientes subsequenteiramente irão requerer aumento na posologia de manutenção para obter máxima supressão da atividade da doença. Naqueles pacientes que respondem, mas que evidenciam supressão incompleta de sua doença após os primeiros 6 a 9 meses de tratamento, a posologia diária de CUPRIMINE[®] pode ser aumentada em 125 mg a 250 mg/dia em intervalos de 3 meses. É incomum na prática atual empregar uma posologia que exceda 1 g/dia, mas até 1,5 g/dia tem sido necessário algumas vezes.

Controle das Exacerbações: durante o curso do tratamento alguns pacientes podem experimentar exacerbação da atividade da doença após boa resposta inicial. Isto pode ser auto-limitado e pode desaparecer no período de 12 semanas. Geralmente são controlados adicionando-se medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais; somente se o paciente tiver demonstrado verdadeiro fenômeno de “escape” (conforme manifestado pelo não desaparecimento dessa exacerbação nesse período de tempo) deve ser considerado aumento na dose de manutenção. No paciente reumático, a poliartralgia migratória causada pela penicilamina é extremamente difícil de diferenciar de uma exacerbação de artrite reumatóide. A suspensão ou redução substancial na posologia da terapia com CUPRIMINE[®] por até diversas semanas geralmente determinará qual desses processos é responsável pela artralgia.

Duração da Terapia: a duração ideal da terapia com CUPRIMINE[®] na artrite reumatóide ainda não foi determinada. Se o paciente estiver em remissão durante seis meses ou mais, uma redução posológica paulatina e gradual, com diminuições de 125 mg a 250 mg/dia, com intervalos de aproximadamente 3 meses, pode ser tentada.

Freqüência Posológica: baseando-se em experiência clínica, as posologias até 500 mg/dia podem ser administradas como dose única diária. As posologias maiores que 500 mg/dia devem ser administradas em doses divididas.

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

Número do lote, data de fabricação e data de validade: veja cartucho.

Registro MS - 1.0029.0149

Farmacêutico Responsável: Alexandre T. Caria - CRF-SP nº 14.027

Produzido por:

Merck & Co., Inc.,

Sumneytown Pike, 1547

West Point, PA, 19486, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0003-04 - Indústria Brasileira

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815, Sousas, Campinas/ SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

® Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

IPC 0599