# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cupripen 50 mg comprimidos
Cupripen 250 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Cada comprimido de Cupripen 50 mg contiene 50 mg de penicilamina.**
Cada cápsula de Cupripen 250 mg contiene 250 mg de penicilamina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cupripen 50 mg comprimidos: comprimidos redondos, planos, con ranura central, de color blanco.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Cupripen 250 mg cápsulas duras: cápsulas duras, oblongas, de color blanco y amarillo.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cupripen está indicado en:
- Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) en adultos , adolescentes y niños de 5 años de edad o mayores.
- Intoxicación por metales pesados en adultos, adolescentes y niños de 5 años de edad o mayores.
- Cistinuria en adultos, adolescentes y niños de 5 años de edad o mayores.

### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

**Enfermedad de Wilson:**
Adultos
1500 mg a 2000 mg diarios en dosis divididas (de 6 a 8 cápsulas de 250 mg). Se puede reducir la dosis cuando se logre la remisión de la enfermedad, disminuyendo a 750 mg a 1000 mg al día. Es aconsejable que una dosis de 2000 mg al día no se mantenga durante más de 12 meses.

Personas de edad avanzada
20 mg/kg/día en dosis divididas ajustando la dosis al nivel mínimo necesario para controlar la enfermedad.

Niños (de 5 años o mayores)
20 mg/kg/día dividido en dos o tres dosis.
Adolescentes (de 12 a <18 años)
la dosis habitual de mantenimiento es de 750 mg a 1000 mg diarios.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con insuficiencia renal
Deben tomarse precauciones adicionales para controlar los efectos adversos en pacientes con Enfermedad de Wilson e insuficiencia renal.

**Intoxicación por metales pesados:**
Adultos
Se recomienda una dosis diaria inicial de 1000 a 1500 mg de penicilamina para los pacientes con intoxicación por metales pesados hasta que los niveles en orina sean menores de 50 mcg/L.

Si el tratamiento se prolonga, la dosis diaria no debe superar los 40 mg de penicilamina por kilogramo de peso corporal.

Niños de 5 años o mayores
Las dosis en niños serán de 20-25 mg/kg/día. En caso necesario se podrá administrar una dosis de hasta 100 mg/kg/día, hasta una dosis diaria máxima de 1050 mg de penicilamina.

**Cistinuria:**
La dosis se debe ajustar según la cantidad urinaria de cistina. Si el paciente va a ser sometido a una operación quirúrgica reducir la dosis a 250 mg/día, restituyendo el tratamiento solamente cuando la herida esté completamente cicatrizada.

(i) Disolución de cálculos de cistina
Adultos
1000 mg a 3000 mg diarios, en dosis divididas. Los niveles de cistina en la orina no deben superar los 200 mg/litro.

(ii) Prevención de los cálculos de cistina
Adultos
De 500 mg a 1000 mg al acostarse. Mantenimiento de una ingesta adecuada de líquidos (no menos de 3 litros/día es importante). Los niveles de cistina en la orina no deben superar los 300 mg/litro.

Niños de 5 años o mayores
20 a 30 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas, administradas 1 hora antes de las comidas, ajustada para mantener el nivel de cistina en la orina por debajo de 200 mg/litro.

*Poblaciones especiales*

*Personas de edad avanzada*
Utilizar la dosis mínima para mantener los niveles de cistina en la orina por debajo de 200 mg/litro.

*Pacientes con insuficiencia renal*
Si la insuficiencia renal está presente al inicio del tratamiento, la dosis inicial debe ser menor, pero será necesario administrar suficiente penicilamina para alcanzar niveles de cistina en la orina que no superen los 300 mg/litro. La dosis de mantenimiento debe revisarse a intervalos de no más de cuatro semanas.

*Población pediátrica*
La seguridad y eficacia de penicilamina en niños menores de 5 años de edad no ha sido establecida. No hay datos disponibles.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración
Tomar preferentemente con el estómago vacío, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas, ya que los alimentos interfieren con su absorción.
Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, penicilinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Insuficiencia renal moderada o grave. Agranulocitosis, anemia aplásica o trombocitopenia grave debido a penicilamina. Lupus eritematoso.

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se procurará, siempre que sea posible, mantener la pauta de administración. 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 (Vitamina B6), ya que penicilamina aumenta las necesidades de esta vitamina.

Por su efecto sobre el colágeno y la elastina, puede provocar un retraso en la cicatrización de las heridas y por consiguiente se deberá reducir la dosis en los períodos pre y post-operatorios.

Existe la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes con deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Durante el tratamiento, y sobre todo al comienzo del mismo, deberán realizarse análisis periódicos de sangre y orina.

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

Se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia renal; puede ser necesario modificar la dosis.

Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas hematológicas y renales graves en cualquier momento, se debe realizar semanalmente un hemograma completo y un análisis de orina durante al menos los primeros 2 meses de tratamiento (o después de cualquier cambio en la dosis) y repetirse mensualmente a partir de entonces. En la cistinuria o la enfermedad de Wilson, pueden ser adecuados intervalos más prolongados.

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.

No debe administrarse a pacientes en tratamiento con sales de oro, antipalúdicos, citotóxicos, oxifenbutazona o fenilbutazona, por potenciarse la toxicidad de estos fármacos. (Ver sección 4.5)

Se recomienda suspender la lactancia materna durante el tratamiento con penicilamina o evitar la administración de penicilamina durante la lactancia. (Ver sección 4.6)

Se debe tener precaución en pacientes embarazadas; puede ser necesario ajustar la dosis o suspender el tratamiento. (Ver sección 4.6).



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda el uso de anticonceptivos durante el tratamiento con penicilamina en hombres y mujeres y tras la interrupción del tratamiento. (Ver sección 4.6)

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes mayores de 65 años pueden ser más propensos a desarrollar toxicidad hematológica con la penicilamina. Asimismo, estos pacientes son más propensos a desarrollar insuficiencia renal dependiente de la edad.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- Antiácidos (sales de aluminio y magnesio): hay estudios en los que se ha registrado disminución de la absorción de penicilamina, por formación de complejos poco solubles con posible disminución de su actividad terapéutica. Se recomienda espaciar la administración al menos 2 horas.
- Digoxina: hay algún estudio en el que se ha registrado disminución de los niveles plasmáticos de digoxina, con posible pérdida de su actividad terapéutica. No se ha establecido el mecanismo.
- Indometacina: hay un estudio en el que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de penicilamina en un 26%, con posible potenciación de su toxicidad. No se ha establecido el mecanismo.
- Isoniazida: la penicilamina puede potenciar el efecto de la isoniazida.
- Levodopa: hay algún estudio en el que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de levodopa, que puede ayudar a un mejor control de parkinsonismo, aunque también a una potenciación de la toxicidad del fármaco.
- Sales de hierro: evitar la administración concomitante de penicilamina y sales de hierro, ya que puede haber disminución en la absorción de ambos fármacos.
- No debe administrarse a pacientes en tratamiento con sales de oro, antipalúdicos, o citotóxicos, oxifenbutazona o fenilbutazona, por potenciarse la toxicidad de estos fármacos.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres
Se recomienda la anticoncepción durante el tratamiento con penicilamina en hombres y mujeres y tras la interrupción del tratamiento durante 3 meses y 5 días en hombres y 6 meses y 5 días en mujeres, ya que no es posible descartar su potencial genotóxico.

Embarazo
Penicilamina puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.
No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos sobre el uso de penicilamina en mujeres embarazadas. Se han descrito casos aislados de defectos congénitos en recién nacidos de madres que recibieron tratamiento con penicilamina durante el embarazo..
Se recomienda evitar el uso de penicilamina, si es posible, en mujeres embarazadas con cistinuria.

En el caso de pacientes embarazadas afectadas por Enfermedad de Wilson, si se decide administrar penicilamina, se recomienda limitar la dosis diaria a 1 gramo. Si se proyecta realizar una cesárea, se recomienda limitar la dosis diaria a 250 mg durante las 6 últimas semanas de embarazo y en el postoperatorio hasta la cicatrización completa.

Se debe informar a la embarazada de los posibles efectos adversos de la administración de penicilamina durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si la penicilamina se excreta en la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Se recomienda suspender la lactancia materna durante el tratamiento con penicilamina o evitar la administración de penicilamina durante la lactancia.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de la penicilamina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes son las relacionadas con el sistema digestivo y las cutáneas. También se dan frecuentemente casos de proteinuria y de disminución del apetito.

Las reacciones adversas pueden ser atenuadas en frecuencia y en gravedad si la posología es progresiva y las dosis de mantenimiento bajas.

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas al medicamento clasificadas según su frecuencia y de acuerdo al Sistema de Clasificación por Órganos y sistemas.

Estimación de frecuencias:
Muy frecuente (≥1/10)
Frecuente (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)
Rara (≥1/10000 a <1/1000)
Muy rara (<1/10000)
Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacción adversa | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Frecuencia | | | | | |
| | Muy Frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Rara | Muy rara | Desconocida |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | Trombocitopenia, anemia hemolítica, púrpura, leucopenia[1] | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Apetito disminuido | | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | | Neuritis óptica | | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Acúfenos | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y | | | | Neumonitis, bronquiolitis | | |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacción adversa | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Frecuencia | | | | | |
| | Muy Frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Rara | Muy rara | Desconocida |
| mediastínicos | | | | | | |
| Trastornos Gastrointestinales | | Hipogeusia, disgeusia, náuseas, vómitos | | Diarrea, úlceras bucales | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción maculopapular, erupción eritematosa, urticaria | | Síndrome de las uñas amarillas, alopecia | | Pseudoxantoma elástico, elastosis perforante |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Debilidad muscular, artralgia | Polimiositis | | Lupus eritematoso inducido por fármacos, miastenia grave |
| Trastornos renales y urinarios | | Proteinuria | Síndrome nefrótico, glomerulonefritis membranosa[2] | | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | | Aumento del tamaño de la mama | | |

[1]Trastornos de la sangre y del sistema linfático que son reversibles con la suspensión del tratamiento
[2]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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

**4.9. 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.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorios y antirreumáticos: penicilamina, código ATC: M01CC01.

Mecanismo de acción
La penicilamina es un agente quelante de los metales pesados. Sus acciones farmacológicas están relacionadas con su capacidad de inhibir la síntesis de colágeno, de formar complejos con los metales pesados, de despolarizar proteínas de elevado peso molecular a través de la rotura de puentes disulfuro y de formar un complejo soluble con la cisteína.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La penicilamina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal cuando se administra en ayunas. Se absorbe de forma rápida tras su administración oral pero incompleta, siendo su biodisponibilidad del 40-70%. Presenta además un perfil bifásico con un primer pico a los 60-80 minutos y un segundo pico entre los 110 y 140 min.
Varios estudios farmacocinéticos han demostrado que la comida reduce la absorción de penicilamina. Además, puede interaccionar también con otros medicamentos (sulfato de hierro, antiácidos, etc.), por lo que no se recomienda hacer coincidir las tomas de penicilamina junto con la de dichos fármacos.
Tras la administración oral de una dosis de 250 mg la concentración plasmática máxima (Cmax) de penicilamina es próxima a 1 μg/ml. Estudios que por sus métodos analíticos permiten diferenciar los niveles de penicilamina libre y sus metabolitos registran concentraciones plasmáticas totales superiores, cercanas a 4 μg/ml (0,81 μg/ml de penicilamina y 2,18 μg/ml de metabolitos).

Distribución
El perfil bifásico de penicilamina no parece que esté relacionado con un proceso de recirculación enterohepática sino más bien con un proceso de liberación gradual desde los tejidos. Su unión a proteínas plasmáticas es alta, más del 80%, principalmente albúmina.

Metabolismo
La penicilamina sufre biotransformación hepática por oxidación transformándose en penicilamina disulfuro y cisteína-penicilamina disulfuro. Menos importantes son los metabolitos metilados S-metilpenicilamina y N-metilpenicilamina.

Eliminación
La excreción del fármaco es rápida y se realiza principalmente por la orina en forma de metabolitos reducidos. Menos del 2% de la dosis se elimina inalterada por la orina. Un 20% de la dosis se almacena en el organismo liberándose lentamente y el resto se convierte en S-metilpenicilamina.
Tanto la penicilamina como sus metabolitos mayores se eliminan del plasma de forma bifásica similar. La semivida biológica inicial (fase alfa) oscila entre 0,86 y 4,41 h para la penicilamina y de 0,81-4,41 h para sus metabolitos. Durante la fase final (fase beta) la semivida (t ½) es de 3,4-9,45 h para la penicilamina y de 5,6-21,7 h para sus metabolitos mayores.
Tras la administración oral se ha evidenciado una excreción renal del 21% de promedio en las primeras 24h.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha demostrado que la penicilamina es teratogénica en ratas cuando se administra en dosis varias veces superiores a las recomendadas para uso humano.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se conoce el valor LD50 para la penicilamina. En los estudios, algunas ratas murieron tras la administración oral de 10.000 mg/kg, pero las inyecciones intraperitoneales de una dosis de 660 mg/kg no causaron ninguna muerte.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Cupripen 50 mg comprimidos:
Hidrógeno fostato de calcio dihidrato
Estearato magnésico
Talco
Silice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina

Cupripen 250 mg cápsulas duras:
Contenido de las cápsulas:
- Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:
- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Amarillo de quinoleína (E104)

### 6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

### 6.3. Periodo de validez

5 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Cupripen 50 mg comprimidos:
Conservar por debajo de 30ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Cupripen 250 mg cápsulas duras:
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/PVC
Cupripen 50 mg comprimidos se presenta en un envase conteniendo 30 comprimidos.
Cupripen 250 mg cápsulas se presenta en un envase conteniendo 30 cápsulas.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Rubió, S. A.
C/ Industria, 29
Polígono Industrial Comte de Sert
08755 Castellbisbal – Barcelona
España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cupripen 50 mg comprimidos: 54.830
Cupripen 250 mg cápsulas: 53.172

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:
Cupripen 50 mg comprimidos: marzo 1980
Cupripen 250 mg cápsulas duras: octubre de 1975

Fecha de la última renovación:
Cupripen 50 mg comprimidos: mayo de 2008
Cupripen 250 mg cápsulas duras: mayo de 2008

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios