

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**CUPRIMINE^{MD}**
Capsules de pénicillamine, USP
250 mg

Agent de chélation

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. West
Laval, Québec
H7L 4A8

Date de révision:
12 décembre 2019

Numéro de contrôle: 231720

CUPRIMINE^{MD} est une marque déposée de Bausch Health Companies Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Table des Matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....3

- RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT3
- INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3
- CONTRE-INDICATIONS6
- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS6
- RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....12
- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES14
- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....15
- SURDOSAGE.....18
- ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE18
- STABILITÉ ET CONSERVATION19
- PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....19

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....20

- INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES20
- PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE21
- TOXICOLOGIE22
- RÉFÉRENCES24

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR27

PrCUPRIMINE^{MD}
Capsules de pénicillamine, USP
250 mg

PARTIE I. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Capsules à 250mg	Lactose <i>La liste complète se trouve à la section Présentation, Composition et Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les indications de CUPRIMINE (capsules de pénicillamine, USP) sont les suivantes :

- Traitement de la maladie de Wilson
- Intoxication chronique au plomb
- Cystinurie, et
- Polyarthrite rhumatoïde évolutive sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu à un essai adéquat par le traitement classique.

Selon les données cliniques disponibles, CUPRIMINE n'est pas un médicament utile dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. À cause de la toxicité élevée de cet agent, la pénicillamine devrait toujours être utilisée avec discernement.

Maladie de Wilson

Le traitement a deux objectifs :

- (1) Réduire l'apport et l'absorption du cuivre alimentaire.
- (2) Favoriser l'excrétion du cuivre déposé dans les tissus.

Pour atteindre le second objectif, on utilise un agent chélateur du cuivre. La pénicillamine est le seul de ces agents qui soit efficace lorsqu'il est pris par voie orale.

Chez les patients qui présentent des symptômes, ce traitement produit normalement une amélioration neurologique marquée, l'atténuation des anneaux de Kayser-Fleischer et une amélioration graduelle de la dysfonction hépatique et des troubles psychiques.

D'après l'expérience clinique actuelle, ce médicament permet de prolonger la vie.

On peut ne pas observer d'amélioration visible pendant un à trois mois de traitement.

Occasionnellement, les symptômes neurologiques peuvent même s'aggraver au début du traitement par CUPRIMINE. Malgré ce fait, il est déconseillé d'arrêter le traitement. Bien qu'une interruption temporaire puisse engendrer une amélioration clinique des symptômes neurologiques, elle comporte le risque accru de développer une réaction de sensibilité une fois que le traitement est repris (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

On a traité des patients asymptomatiques pendant plus de dix ans. On peut prévenir indéfiniment les symptômes et les signes de la maladie, si le traitement quotidien par CUPRIMINE peut être continué.

Intoxication chronique au plomb

CUPRIMINE doit être considéré comme un traitement d'appoint, s'accompagnant d'un contrôle rigoureux de l'exposition au plomb de l'environnement.

Chez les enfants présentant une intoxication chronique au plomb, on ne devrait administrer CUPRIMINE que si ces enfants sont asymptomatiques, si leurs taux de plomb dans le sang entier se situent entre 50 et 80 mcg/décilitre (1 dL = 100 mL), et :

- a) Si leur taux de protoporphyrine érythrocytaire se situe au-dessus de 400 à 500 mcg/dL d'érythrocytes, par dosage à l'aide d'une la méthode standard de mesure de la protoporphyrine érythrocytaire libre (en gardant à l'esprit le fait que les valeurs diffèrent compte tenu de la méthode utilisée).
- b) S'ils excrètent des quantités excessives d'acide δ -aminolévulinique (valeur normale = jusqu'à 2 mg/m²/jour) ou de coproporphyrine (valeur normale = 2 mcg/kg/jour), ou les deux.

Quand on utilise CUPRIMINE pour traiter l'intoxication chronique au plomb chez les enfants, il est essentiel de déterminer à intervalles réguliers au cours du traitement les taux de plomb dans le sang total.

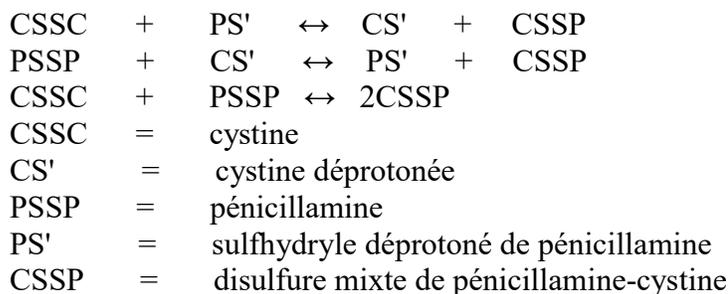
L'administration de CUPRIMINE est recommandée chez les adultes présentant une intoxication chronique au plomb.

Cystinurie

Le traitement classique vise à maintenir la cystine urinaire suffisamment diluée pour prévenir la formation de calculs, à maintenir l'urine suffisamment alcaline pour dissoudre autant de cystine que possible, et à réduire la production de cystine à l'aide d'une alimentation à faible teneur en méthionine (le plus important précurseur alimentaire de la cystine). Les patients doivent boire assez de liquides pour garder la gravité spécifique de l'urine en dessous de 1,010, consommer assez d'aliments alcalins pour maintenir le pH urinaire entre 7,5 et 8, et suivre un régime alimentaire à faible teneur en méthionine. Ce type de régime n'est pas recommandé chez les enfants en pleine croissance et il est probablement contre-indiqué chez les femmes enceintes, à cause de sa faible teneur en protéines (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Quand ces mesures s'avèrent insuffisantes pour maîtriser la formation récurrente de calculs, on peut administrer CUPRIMINE à titre de traitement d'appoint. Chez les patients qui refusent d'observer le traitement classique, CUPRIMINE peut être un substitut utile, car il est capable de garder les taux cystine excrétée à des niveaux près de la normale, pouvant ainsi entraver la formation de calculs et prévenir les conséquences graves de la pyélonéphrite et de la dysfonction rénale que certains patients risquent de développer.

Selon *Bartter* et ses collègues, le processus par lequel la pénicillamine interagit avec la cystine pour former un disulfure mixte de pénicillamine-cystine est le suivant :



Dans ce processus, on présume que la forme déprotonée de pénicillamine, PS', est le facteur actif qui permet l'échange du disulfure.

Polyarthrite rhumatoïde

Puisque CUPRIMINE peut provoquer des réactions indésirables graves, son utilisation en présence de polyarthrite rhumatoïde devrait être réservée aux patients souffrant de la forme évolutive sévère de la maladie, qui n'ont pas répondu à un essai adéquat par le traitement classique. Même dans ce cas, il faut considérer soigneusement le rapport bienfaits/risques. Il se peut qu'on ait besoin de prendre d'autres mesures en association avec CUPRIMINE, comme le repos, la physiothérapie et l'administration de salicylates et de corticostéroïdes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Personnes âgées

On a mené peu d'études cliniques sur CUPRIMINE chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Celles dont on dispose n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer adéquatement si leur réponse est différente de celles de sujets plus jeunes. Une analyse des études cliniques menées sur la pénicillamine chez les personnes âgées (> 65 ans) a permis de constater une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'éruptions cutanées mineures et sévères, ainsi que de sérieuses anomalies du goût comparativement aux patients plus jeunes ayant participé à une étude clinique. En général, la dose administrée aux patients âgés devrait être évaluée avec prudence, en commençant avec une dose se situant à l'extrémité basse de la plage posologique, compte tenu de la fréquence de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence de maladies concomitantes et/ou de la prise d'autres médicaments, qui sont plus fréquentes dans cette population.

On sait que ce médicament est fortement excrété par les reins; le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus grand chez les patients dont la fonction rénale est affaiblie. Puisque

les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale affaiblie, on doit choisir très attentivement la dose qui leur sera administrée; un suivi étroit de la fonction rénale est recommandé.

Enfants

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient qui entre dans sa composition. La liste complète se trouve à la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- Femmes enceintes. Les exceptions à cette contre-indication sont notamment le traitement de la maladie de Wilson ainsi que certains cas de cystinurie (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Bien qu'on n'ait pas signalé d'études sur les effets du médicament sur le lait maternel, menées chez les animaux et les humains, les mères sous traitement par la pénicillamine ne devraient pas allaiter leurs nourrissons.
- Des patients ayant des antécédents d'anémie aplasique ou d'agranulocytose reliés au traitement par la pénicillamine ne devraient pas reprendre ce traitement (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).
- En raison du risque de lésions rénales, la pénicillamine ne devrait pas être administrée aux patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, qui ont des antécédents d'insuffisance rénale ou en présentent d'autres signes.
- CUPRIMINE (capsules de pénicillamine, USP) ne devrait pas être administré en cas d'intoxication chronique au plomb, si une radiographie révèle la présence de substances contenant du plomb dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par CUPRIMINE peut être amorcé une fois que toutes ces substances ont été éliminées du tractus gastro-intestinal. D'après les études menées chez l'animal, CUPRIMINE peut être inefficace, voire dangereux, si une ingestion excessive de plomb par voie orale se poursuit durant l'administration du médicament.
- La pénicillamine ne devrait pas être administrée aux patients qui reçoivent une aurothérapie, des antipaludéens ou des médicaments cytotoxiques, de l'oxyphenbutazone ou de la phénylbutazone, puisque ces médicaments sont aussi associés à des réactions indésirables hématologiques et rénales graves, similaires à celles à la pénicillamine. Les patients ayant abandonné un traitement par des sels d'or à cause d'une réaction toxique majeure peuvent être exposés à un plus grand risque de réactions indésirables graves à la pénicillamine, sans que ces réactions soient nécessairement du même type.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation de la pénicillamine a été associée à des décès dus à certaines maladies comme l'anémie aplasique, l'agranulocytose, la thrombopénie, le syndrome de Goodpasture et la myasthénie grave.

En raison du risque de réactions indésirables hématologiques et rénales graves pouvant survenir à tout moment, on devrait procéder systématiquement à des analyses d'urine, à une numération globulaire avec formule leucocytaire, à un dosage de l'hémoglobine et à un décomptage direct des plaquettes, toutes les deux semaines pendant au moins les six premiers mois de traitement par la pénicillamine et tous les mois, par la suite. On doit demander aux patients de signaler immédiatement l'apparition de tout signe ou symptôme de granulopénie et/ou de thrombopénie, comme de la fièvre, un mal de gorge, des frissons, la formation d'ecchymoses ou des saignements. Les analyses de laboratoire mentionnées ci-dessus devraient alors être répétées rapidement.

La leucopénie et la thrombopénie ont été signalées chez environ 5 % des patients sous traitement par la pénicillamine. La leucopénie peut être observée au niveau de certains types de granulocytes, et elle pourrait ou non s'accompagner de l'élévation du nombre d'éosinophiles. Une baisse confirmée du nombre total de leucocytes sous la barre des 3 500 cellules dicte l'abandon du traitement par la pénicillamine. La thrombopénie, lorsqu'elle fait partie du tableau clinique de l'anémie aplasique, peut avoir une base idiosyncrasique, avec une baisse du nombre de mégacaryocytes ou leur absence dans la moelle. Dans d'autres cas, on peut présumer que la thrombopénie a une base immunitaire puisqu'on a signalé que le nombre de mégacaryocytes dans la moelle était normal ou même, parfois, élevé. Un nombre de plaquettes inférieur à 100 000 cellules, même en l'absence de saignements, exige un arrêt tout au moins temporaire de l'administration de la pénicillamine. Une baisse graduelle du nombre de plaquettes ou de leucocytes lors de trois analyses successives exige également l'arrêt temporaire du traitement à la pénicillamine, même si les valeurs restent dans l'intervalle normal.

Carcinogénèse, mutagenèse et tumorigénèse

On n'a pas réalisé d'études de carcinogénèse à long-terme sur les effets de la pénicillamine chez l'animal. On a signalé que cinq sur dix souris hybrides NZB, prédisposées à des maladies auto-immunes, ont développé une leucémie lymphoïde après six mois de traitement par voie intrapéritonéale, avec une dose de 400 mg/kg de pénicillamine, administrée cinq jours par semaine.

Système endocrinien et métabolisme

En raison de leurs restrictions diététiques, les patients atteints de la maladie de Wilson ou de cystinurie devraient recevoir 25 mg/jour de pyridoxine durant le traitement, puisque la pénicillamine augmente les besoins en cette vitamine. Les patients pourraient aussi tirer profit d'une préparation multivitaminique, même si rien ne prouve qu'un déficit en une autre vitamine que la pyridoxine soit associée à la pénicillamine. Les préparations multivitaminiques administrées aux patients atteints de la maladie de Wilson ne doivent pas contenir de cuivre.

Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde dont la nutrition est déficiente devraient aussi recevoir un supplément quotidien de pyridoxine. On ne devrait pas leur administrer de suppléments minéraux, puisqu'ils pourraient inhiber la réponse à la pénicillamine.

Un déficit en fer pourrait se développer, particulièrement chez les enfants et chez les femmes ayant leurs règles. Dans le cas de la maladie de Wilson, ce déficit pourrait être le résultat de l'ajout des effets d'une alimentation pauvre en cuivre, qui est probablement aussi pauvre en fer, et de ceux de la pénicillamine aux effets des saignements et de la croissance. Dans le cas de la cystinurie, une alimentation pauvre en méthionine pourrait contribuer au déficit en fer, puisqu'une telle alimentation est nécessairement pauvre en protéines. Si besoin est, on peut administrer pendant un court laps de temps un supplément de fer, mais seulement deux heures après la prise de la pénicillamine, puisqu'il a été révélé que le fer administré par voie orale réduisait l'efficacité de la pénicillamine.

Système gastro-intestinal

L'hypogueusie (ou diminution de la perception du goût) c'est manifesté chez certains patients. Elle pourrait durer de deux à trois mois ou plus et pourrait évoluer vers une perte totale du goût; cependant, cette réaction est généralement spontanément résolutive malgré la poursuite du traitement par la pénicillamine. Cette altération du goût est rare chez les patients atteints de la maladie de Wilson.

Certains patients pourraient développer des ulcérations orales qui, dans certains cas, prennent l'apparence d'une stomatite aphteuse. La stomatite récidive normalement à la reprise du traitement, mais disparaît souvent si on réduit la dose. On a aussi signalé, bien que rarement, une chéilite angulaire, une glossite et une gingivostomatite. Ces lésions orales sont fréquemment reliées à la dose et elles pourraient empêcher des majorations additionnelles de la dose de pénicillamine ou dicter l'arrêt du traitement par ce médicament.

Système génito-urinaire

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, chez lesquels la protéinurie reste modérée, peuvent continuer de prendre la pénicillamine avec prudence, à condition qu'on puisse effectuer des analyses quantitatives des protéines urinaires à des intervalles d'une à deux semaines. La posologie de la pénicillamine ne devrait pas être augmentée dans de telles circonstances. Une protéinurie qui excède 1g/24 heures, ou une protéinurie qui augmente graduellement, dicte soit l'arrêt de la prise du médicament soit la réduction de la posologie. Chez certains patients, on a signalé que la protéinurie se résorbait une fois qu'on diminuait la posologie.

En présence de maladie de Wilson ou de cystinurie, les risques de la poursuite du traitement à la pénicillamine par les patients qui manifestent des anomalies urinaires potentiellement graves doivent être évalués contre les bienfaits thérapeutiques escomptés.

Quand la pénicillamine est utilisée en traitement de la cystinurie, on recommande une radiographie annuelle permettant de dépister les calculs rénaux. Les calculs de cystine se forment rapidement, parfois en l'espace de six mois.

Une fois le traitement par la pénicillamine abandonné, jusqu'à un an et même plus peut s'écouler avant que toute anomalie urinaire disparaisse.

Le syndrome de Goodpasture est rare. Le développement d'anomalies urinaires associées à l'hémoptysie et la présence d'infiltrats pulmonaires visibles à la radiographie dictent l'arrêt immédiat du traitement à la pénicillamine.

Une protéinurie et/ou une hématurie peut survenir en cours de traitement, et elles peuvent être des signes précurseurs d'une glomérulopathie membraneuse, qui peut évoluer vers un syndrome néphrotique. Une observation étroite de ces patients est de mise. Chez certains patients, la protéinurie disparaît malgré la poursuite du traitement; chez d'autres, l'administration de la pénicillamine doit être arrêtée. Quand un patient développe une protéinurie ou une hématurie, le médecin doit évaluer s'il s'agit d'un signe de glomérulopathie induite par la pénicillamine ou si ces anomalies sont sans lien avec la pénicillamine.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, on devrait arrêter le traitement par la pénicillamine si une hématurie macroscopique inexpliquée ou une hématurie microscopique persévérante se développe.

Système hépatique/biliaire/pancréatique

En raison des rares cas de cholestase intra-hépatique et d'hépatite toxique signalés, on recommande de procéder à des tests d'exploration de la fonction hépatique tous les six mois, pendant toute la durée du traitement.

Système immunitaire

Si une fièvre d'origine médicamenteuse se développe chez les patients recevant la pénicillamine, il faut arrêter ce traitement. Chez les patients atteints de la maladie de Wilson, on peut essayer d'administrer du chlorhydrate de trientine (là où elle est disponible) ou des composés de zinc, tels que le sulfate de zinc. Chez les patients atteints de cystinurie, chez qui ces options thérapeutiques de rechange sont inappropriées, il faudrait arrêter temporairement le traitement à la pénicillamine, jusqu'à ce que cette réaction disparaisse. On peut alors reprendre le traitement avec une petite dose de pénicillamine, qu'on augmentera graduellement jusqu'à ce que la posologie désirée soit atteinte. Chez les patients manifestant des réactions toxiques pour une deuxième ou une troisième fois, il pourrait s'avérer nécessaire, et souvent utile, d'administrer un traitement par des corticostéroïdes par voie systémique.

Dans le cas d'une fièvre d'origine médicamenteuse chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il faudrait arrêter l'administration de la pénicillamine et opter pour d'autres solutions de rechange, puisque d'autres traitements existent et que l'expérience nous apprend que la réaction fébrile risque de réapparaître chez un pourcentage élevé des patients lorsque l'on reprendra le traitement par la pénicillamine.

La plupart des formes de pemphigus se sont manifestées durant le traitement à la pénicillamine. Le pemphigus vulgaire et le pemphigus foliacé ont été signalés le plus fréquemment, habituellement comme une complication tardive du traitement. Les caractéristiques du pemphigus foliacé, similaires à celles de la séborrhée, pourraient faire obstacle à un diagnostic

précoce. Si l'on soupçonne la présence d'un pemphigus, on devrait arrêter le traitement par CUPRIMINE. Le traitement consiste à administrer des doses élevées de corticostéroïdes seuls ou, dans certains cas, accompagnés d'un immunosuppresseur. Ce traitement pourrait être nécessaire pendant quelques semaines ou quelques mois seulement, mais parfois il faudrait le poursuivre pendant plus d'une année.

Certains patients peuvent manifester une fièvre d'origine médicamenteuse, sous la forme d'une réponse fébrile marquée à la pénicillamine, habituellement durant la deuxième ou la troisième semaine suivant le début du traitement. La fièvre d'origine médicamenteuse peut parfois s'accompagner d'une éruption cutanée maculaire.

Il faudrait observer la peau et les muqueuses pour dépister les réactions allergiques. On a signalé des éruptions précoces et tardives. Les éruptions précoces surviennent durant les premiers mois de traitement, et elles sont plus communes. Il s'agit habituellement d'une éruption prurigineuse généralisée, érythémateuse, maculopapuleuse ou morbilliforme, qui ressemble à une éruption allergique pouvant survenir avec d'autres médicaments. L'éruption précoce disparaît généralement en l'espace de quelques jours après l'arrêt de l'administration de la pénicillamine, et elle récidive rarement si l'on reprend le traitement à une dose plus faible. Le prurit et l'éruption précoce peuvent souvent être maîtrisés grâce à l'administration simultanée d'antihistaminiques. Moins souvent, une éruption plus tardive peut apparaître, parfois après six mois ou plus de traitement, et elle dicte l'abandon de la pénicillamine. Elle est habituellement localisée sur le tronc, s'accompagne d'un prurit intense et ne répond généralement pas au traitement par des corticostéroïdes topiques. Une éruption tardive peut prendre quelques semaines à disparaître après l'arrêt du traitement à la pénicillamine et récidiver une fois que le traitement est repris.

L'apparition d'une éruption médicamenteuse accompagnée de fièvre, d'arthralgie, de lymphadénopathie ou d'autres manifestations allergiques dicte habituellement l'arrêt du traitement par la pénicillamine.

On signale chez quelques patients des résultats positifs au test d'anticorps antinucléaires (AAN), et certains d'entre eux pourraient manifester un syndrome semblable au lupus érythémateux, similaire au lupus induit par d'autres médicaments. Ce syndrome pseudolupique n'est pas associé à une hypocomplémentémie et pourrait survenir en l'absence d'une néphropathie. Des résultats positifs au test d'AAN ne dictent pas l'arrêt du traitement par le médicament; cependant, le médecin devrait garder à l'esprit le risque qu'un syndrome pseudolupique puisse se développer dans le futur.

Système nerveux

On a signalé l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques pendant le traitement par CUPRIMINE (*voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES*). Occasionnellement, les symptômes neurologiques s'aggravent durant la phase initiale du traitement par CUPRIMINE (*voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE*). On a aussi signalé un syndrome myasthénique évoluant parfois vers une myasthénie grave. Dans la majorité des cas, les symptômes de myasthénie régressent après l'arrêt du traitement par la pénicillamine.

Considérations périopératoires

En raison des effets de la pénicillamine sur le collagène et l'élastine, on recommande de diminuer la posologie jusqu'à 250 mg/jour lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. On ne reprendra le plein traitement qu'une fois que la plaie sera complètement cicatrisée.

Système respiratoire

On a rapporté de rares cas de bronchiolite oblitérante. On devrait demander au patient de signaler immédiatement des symptômes pulmonaires tels qu'une dyspnée d'effort, une toux inexplicable ou une respiration sifflante. Si de tels symptômes apparaissent, on devrait procéder à des tests d'exploration de la fonction pulmonaire.

Sensibilité et résistance

Une fois que l'administration de la pénicillamine a été amorcée pour traiter la maladie de Wilson ou la cystinurie, elle devrait en principe se poursuivre quotidiennement. Des interruptions, ne serait-ce que de quelques jours, ont été suivies de réactions d'hypersensibilité lors de la reprise du traitement.

Les patients allergiques à la pénicilline peuvent théoriquement manifester une sensibilité croisée à la pénicillamine. Le risque de telles réactions causées par une contamination de la pénicillamine par des traces de pénicilline est écarté, car la pénicillamine est maintenant un médicament synthétique au lieu d'être un produit de dégradation de la pénicilline.

Peau

La pénicillamine augmente les taux de collagène soluble. Chez le rat, cette augmentation se traduit par l'inhibition d'une guérison normale ainsi que par la diminution de la résistance à la traction de la peau intacte. Chez l'homme, cette augmentation pourrait se traduire par une friabilité accrue de la peau, particulièrement aux endroits soumis à la pression ou au traumatisme, comme les épaules, les coudes, les orteils, et les fesses. Il y a risque d'épanchements de sang prenant la forme de zones purpuriques, s'accompagnant d'un saignement externe, si la peau est fissurée, ou de vésicules contenant du sang foncé. Aucun de ces types n'est évolutif. Il n'y a pas d'association apparente avec des saignements ailleurs sur le corps; par ailleurs on n'a pas signalé d'association avec des anomalies de la coagulation. On peut poursuivre le traitement par la pénicillamine en présence de ces lésions, qui pourraient ne pas réapparaître si la posologie est réduite.

D'autres effets signalés, probablement causés par l'action de la pénicillamine sur le collagène, sont la formation excessive de rides et l'apparition de petites papules blanches au niveau des ponctions veineuses et du siège des incisions chirurgicales.

Populations particulières

Femmes enceintes

La pénicillamine s'est avérée tératogène chez le rat quand elle a été administrée à des doses six fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain. Des anomalies squelettiques, des fentes palatines et une toxicité fœtale (résorption) ont été signalées. On a un rapport de cas sur une femme atteinte de polyarthrite rhumatoïde, traitée avec moins de 1

gramme de pénicillamine par jour durant la grossesse, qui a donné naissance (par césarienne) à un nourrisson qui a présenté un retard de croissance, un visage aplati avec voûte nasale élargie, des oreilles placées bas, un cou court avec des plis lâches et une peau sur tout le corps particulièrement flasque.

On n'a mené aucune étude contrôlée sur l'utilisation de la pénicillamine chez des femmes enceintes. Même si des grossesses normales ont été signalées, on a aussi rapporté des cas de *cutis laxa* (en latin, peau extensible formant des plis flasques) congénital ainsi que des malformations de naissance associées, chez les nourrissons de mères ayant suivi un traitement à la pénicillamine durant la grossesse. La pénicillamine devrait être utilisée chez les femmes en âge de procréer seulement si les bienfaits escomptés chez la mère dépassent les risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer qui prennent la pénicillamine devraient être mises au courant de ce risque et suivies de près pour un dépistage précoce de la grossesse.

Maladie de Wilson

Selon l'expérience clinique¹, le traitement par la pénicillamine poursuivi pendant la grossesse protège la mère contre une récurrence de la maladie de Wilson et l'arrêt de ce traitement peut avoir chez elle des effets délétères.

Si la pénicillamine est administrée durant la grossesse à des patientes atteintes de la maladie de Wilson, il est recommandé que la dose quotidienne soit limitée à 1g. Si une césarienne est planifiée, la dose quotidienne devrait être limitée à 250 mg durant les six dernières semaines de la grossesse ainsi que durant la période postopératoire, jusqu'à la cicatrisation complète de la plaie.

Cystinurie

Si possible, on ne devrait pas administrer la pénicillamine durant la grossesse à des femmes atteintes de cystinurie (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Il existe des rapports cliniques sur des femmes atteintes de cystinurie sous pénicillamine, qui ont donné naissance à des enfants présentant des anomalies généralisées des tissus connectifs, et qui sont morts à la suite d'une chirurgie abdominale. Si les calculs continuent à se former chez ces patientes, les bienfaits de la pénicillamine doivent être évalués par rapport aux risques auxquels est exposé le fœtus.

Femmes qui allaitent

Voir CONTRE-INDICATIONS.

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité de CUPRIMINE (capsules de pénicillamine, USP) dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie.

Personnes âgées

Voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et Réactions indésirables signalées après la commercialisation.

¹ Scheinberg IH, Sternlieb I. N Engl J Med 1975;293:1300-1302.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Sommaire des réactions indésirables au médicament

La pénicillamine est un médicament qui entraîne souvent des réactions indésirables, dont certaines peuvent être mortelles. Par conséquent, les patients recevant la pénicillamine doivent rester sous une étroite surveillance médicale pendant toute la durée de l'administration du médicament (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Études cliniques et réactions indésirables signalées après la commercialisation

Puisque les études cliniques sont conduites dans des conditions très particulières, le taux des réactions indésirables rapporté dans les études cliniques pourrait ne pas refléter celui observé dans la pratique et ne devrait pas être comparé au taux observé lors des études cliniques menées sur un autre médicament. Les informations relatives aux réactions indésirables observées pendant les études cliniques sont utiles pour reconnaître celles reliées au médicament et pour obtenir des taux approximatifs.

Les fréquences rapportées (%) de la plupart des réactions indésirables observées le plus souvent chez les patients atteints de **polyarthrite rhumatoïde** se fondent sur les 17 études cliniques représentatives qu'on trouve dans la littérature (1 270 patients).

Réactions allergiques

On a signalé les réactions allergiques suivantes : prurit généralisé, éruptions cutanées précoces et tardives (5 %), réactions de type pemphigoïde, ainsi que éruptions liées au médicament pouvant s'accompagner de fièvre, d'arthralgie ou de lymphadénopathie (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Certains patients pourraient manifester un syndrome pseudolupique, semblable au lupus induit par d'autres agents pharmacologiques (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'urticaire et la dermatite exfoliative se sont manifestées.

On a aussi signalé des cas de thyroïdite tout comme d'hypoglycémie en association avec des anticorps anti-insuline. Ces réactions sont extrêmement rares.

Quelques patients peuvent développer une polyarthralgie migratoire, souvent accompagnée d'une synovite (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Système gastro-intestinal

Anorexie, douleurs épigastriques, nausées, vomissements et diarrhée occasionnelle (17 %).

On a signalé des cas isolés de réactivation d'un ulcère gastroduodéal, ainsi que des cas de dysfonction hépatique et de pancréatite. Une cholestase intrahépatique et une hépatite toxique ont été signalées à de rares occasions. On a quelques rapports d'une hausse des taux de phosphatase alcaline sérique, de lacticodeshydrogénase et de résultats positifs au test de floculation à la céphaline et de turbidité au thymol.

Certains patients peuvent se plaindre d'un engourdissement, de la diminution ou de la perte complète de la perception du goût (12 %) ou peuvent développer des ulcérations orales. On a signalé, bien que rarement, des cas de chéilite angulaire, de glossite et de gingivostomatite (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Les effets gastro-intestinaux sont normalement réversibles après l'arrêt du traitement.

Système hématologique

La pénicillamine peut provoquer une dépression de la moelle osseuse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). On a aussi signalé des cas de leucopénie (2 %) et de thrombopénie (4 %). Des décès sont survenus comme conséquence de la thrombopénie, de l'agranulocytose et de l'anémie aplasique et sidéroblastique.

Des cas de purpura thrombotique thrombopénique, d'anémie hémolytique, d'aplasie érythrocytaire, de monocytose, de leucocytose, d'éosinophilie et de thrombocytose ont aussi été rapportés.

Système rénal

Les patients sous pénicillamine peuvent développer une protéinurie (6 %) et/ou une hématurie qui, chez certains, peut évoluer vers un syndrome néphrotique causé par une néphropathie glomérulaire extra membraneuse à immunocomplexes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Système nerveux central

On a signalé des acouphènes, une névrite optique et des neuropathies sensorielles périphériques et motrices (incluant la polyradiculoneuropathie, notamment le syndrome de Guillain-Barré). Les neuropathies périphériques peuvent ou non s'accompagner de faiblesse musculaire. On a signalé des troubles visuels et psychiques, des troubles mentaux, ainsi que de l'agitation et de l'anxiété.

Système neuromusculaire

Myasthénie grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) et dystonie.

Les effets secondaires qui ont été rarement rapportés sont notamment la thrombophlébite; l'hyperpyrexie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*); la perte de cheveux ou alopecie; le lichen plan (*voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS*); la polymyosite; la dermatomyosite; l'hyperplasie mammaire; l'élastose perforante serpiginieuse; la nécrolyse épidermique toxique; l'anétodermie (atrophie cutanée maculaire); et le syndrome de Goodpasture, une glomérulonéphrite sévère d'issue fatale associée à une hémorragie alvéolaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Des vasculites rénales mortelles ont aussi été signalées. L'alvéolite allergique, la bronchiolite oblitérante, la pneumopathie interstitielle et la fibrose pulmonaire ont été rapportées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère, dont certains prenaient la pénicillamine. On a aussi signalé des cas d'asthme bronchique.

On a signalé une augmentation de la friabilité de la peau, la formation de plis excessifs ainsi que l'apparition de petites papules blanches au niveau des ponctions veineuses et des sièges des incisions chirurgicales (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

L'action de chélation du médicament peut entraîner l'augmentation de l'excrétion d'autres métaux lourds, tels que le zinc, le mercure et le plomb.

Réactions indésirables signalées après la commercialisation (depuis mai 2003)

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées depuis mai 2003, grâce à l'expérience clinique acquise après la commercialisation :

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale

Troubles vasculaires : angéite

Troubles cutanés et sous-cutanés : syndrome des ongles jaunes

Personnes âgées

Durant la surveillance post-commercialisation, les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées chez les personnes âgées (de 65 ans et plus) étaient reliées à des anomalies du goût, à des affections de la peau et des tissus sous-cutanés, à des troubles du sang et du système lymphatique (incluant l'anémie), à l'insuffisance médullaire et à la thrombopénie. Les réactions indésirables sont plus fréquentes chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

CUPRIMINE ne devrait pas être administré aux patients qui reçoivent des sels d'or, des antipaludéens ou des médicaments cytotoxiques, de l'oxyphenbutazone ou de la phénylbutazone (voir CONTRE-INDICATIONS). On peut poursuivre l'administration d'autres médicaments, tels que les salicylates, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticostéroïdes systémiques pendant le traitement par la pénicillamine. Une fois qu'une amélioration s'installe, on peut retirer lentement les analgésiques et les anti-inflammatoires dans la mesure où les symptômes le permettent. Le sevrage stéroïdien doit se faire graduellement, et on doit parfois attendre de nombreux mois avant qu'on puisse abandonner complètement les corticostéroïdes.

Interactions médicament-aliments

Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a établi aucune interaction avec les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La pénicillamine peut modifier la biodistribution du gluceptate marqué au technétium Tc-99m.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les médecins qui envisagent de prescrire la pénicillamine devraient se familiariser avec ses effets toxiques, sa posologie et ses bienfaits thérapeutiques. La pénicillamine ne devrait jamais être prescrite à la légère. Le médecin doit garder sous observation étroite chacun des patients. Il doit aussi leur demander de signaler sans tarder tout symptôme pouvant évoquer une toxicité.

Dose recommandée et adaptation posologique

Tous les patients sous CUPRIMINE (capsules de pénicillamine, USP) doivent prendre ce médicament à jeun, au moins une heure avant les repas ou deux heures après les repas, et au moins une heure avant ou après la prise de tout autre médicament, de nourriture ou de lait, afin d'assurer une absorption maximale de la pénicillamine et de réduire la probabilité d'inactivation par sa liaison à des métaux.

Maladie de Wilson

La posologie optimale peut être déterminée par la mesure de l'excrétion urinaire de cuivre et le dosage du cuivre libre dans le sérum. L'urine doit être recueillie dans un contenant en verre sans cuivre; on devrait procéder à une analyse quantitative du cuivre avant, et immédiatement après, le début du traitement par CUPRIMINE.

Durant la première semaine de traitement par la pénicillamine, il est de la plus grande utilité de procéder au dosage du cuivre dans les urines de 24 heures. En l'absence d'une réaction indésirable au médicament, il faudrait administrer pendant au moins 3 mois une dose se situant entre 0,75 g et 1,5 g, ce qui devrait entraîner initialement une cuprurie en 24 heures supérieure à 2 mg. Par la suite, la méthode la plus fiable de surveillance du traitement d'entretien est le dosage du cuivre libre dans le sérum, qui équivaut à la différence entre la mesure quantitative du cuivre total et du cuivre cérulo-plasmine. Chez les patients dont le traitement est adéquat, on devrait trouver normalement 10 mcg de cuivre libre/dL de sérum. Il est rarement nécessaire de dépasser une dose de 2 g/jour. Si le patient ne tolère pas le traitement par CUPRIMINE, on peut essayer comme solution de rechange du chlorhydrate de trientine (là où cet agent est disponible) ou des composés de zinc, tels que le sulfate de zinc.

Chez les patients qui ne tolèrent pas une dose initiale d'au moins 1 g/jour, l'administration en traitement initial d'une dose de 250 mg/jour qu'on augmentera graduellement jusqu'à la dose

nécessaire permet une meilleure maîtrise des effets du médicament, et pourrait aider à réduire l'incidence des réactions indésirables.

Intoxication chronique au plomb

On ne doit administrer CUPRIMINE qu'une fois que toutes les substances contenant du plomb ont été évacuées du tractus gastro-intestinal. Pour administrer le médicament aux enfants, on fera dissoudre le contenu des capsules (pendant cinq minutes au maximum avant l'administration) dans une petite quantité de purée de fruits ou de jus de fruit réfrigérés.

La posologie recommandée chez l'**enfant** est de 30 à 40 mg/kg/jour, ou de 600 à 750 mg/m²/jour, sans dépasser 750 mg par jour. On peut administrer CUPRIMINE aux enfants en une seule dose ou en deux doses, à prendre au moins deux heures avant les repas. Le traitement devrait continuer jusqu'à ce que le taux de plomb dans le sang total reste en dessous de 40 mcg/dL pendant deux mois consécutifs et qu'au moins une des conditions suivantes soit remplie :

- a. Le taux de protoporphyrine érythrocytaire diminue jusqu'à moins de 3 à 5 fois la moyenne normale;
- b. L'excrétion de l'acide δ -aminolévulinique diminue jusqu'à la limite supérieure de la normale;
- c. L'excrétion de la coproporphyrine diminue jusqu'à la limite supérieure de la normale.

La posologie recommandée chez l'**adulte** est de 900 à 1 500 mg par jour, en trois doses scindées, pendant une à deux semaines, suivies de 750 mg par jour en doses scindées, jusqu'à ce que les taux de plomb soient réduits à 60 mcg/dL, ou jusqu'à ce que l'excrétion urinaire de plomb reste sous la barre des 500 mcg/L pendant deux mois consécutifs. Toutes les doses doivent être administrées au moins deux heures avant les repas.

Cystinurie

Il est recommandé que CUPRIMINE soit utilisé conjointement au traitement classique. En réduisant la cystine urinaire, on diminue la cristallurie et la formation de calculs. Dans certains cas, on a signalé la diminution de la taille des calculs déjà formés, et même leur dissolution.

La dose habituelle de CUPRIMINE pour traiter la cystinurie chez l'adulte est de 2 g /jour, l'intervalle posologique se situant entre 1 et 4 g/jour. Chez les enfants, la dose peut se baser sur 30 mg/kg/jour. La dose quotidienne totale devrait être divisée en quatre prises. S'il est impossible de diviser la dose quotidienne en quatre prises égales, la dose la plus élevée devrait être prise au coucher. Si des réactions indésirables dictent une réduction de la posologie, il est important de retenir la dose du coucher.

En commençant par une posologie de 250 mg/jour qu'on augmentera graduellement, on peut mieux maîtriser les effets du médicament, réduire ainsi l'incidence des réactions indésirables.

En plus de prendre CUPRIMINE, les patients devraient boire abondamment. Il est particulièrement important de boire environ une pinte (1/2 litre) de liquide au coucher et une autre pinte (1/2 litre), en une seule fois, durant la nuit, quand l'urine est plus concentrée et acide

que durant la journée. Plus l'apport en liquides est grand, plus la dose nécessaire de CUPRIMINE sera faible.

On doit individualiser la posologie, de façon à administrer une dose qui limite l'excrétion de la cystine à 100 - 200 mg/jour chez les patients sans antécédents de calculs, et en dessous de 100 mg en présence de calculs et/ou de douleurs. Par conséquent, il faut prendre en considération autant l'anomalie tubulaire inhérente que la taille du patient, son âge et son rythme de croissance, son alimentation et sa consommation d'eau.

Le test standard de nitroprussiate de cyanure s'est avéré utile comme mesure qualitative de la dose efficace. Ajouter 2 mL de préparation fraîche de cyanure de sodium à 5 % à 5 mL d'un aliquote des urines de 24 heures sans protéines et laisser reposer pendant dix minutes. Ajouter 5 gouttes de préparation fraîche de nitroprussiate de sodium à 5 %, et mélanger. La cystine va rendre le mélange de couleur magenta. Si le résultat est négatif, on peut présumer que l'excrétion de la cystine est inférieure à 100 mg/g de créatinine.

Même si la pénicillamine est rarement excrétée à l'état inchangé, elle va quand même faire virer le mélange au magenta. Si on ne peut affirmer avec certitude laquelle des substances a entraîné cette réaction, on peut effectuer un test au chlorure ferrique pour éliminer tout doute. On ajoute à l'urine du chlorure ferrique à 3 %, goutte-à-goutte. La pénicillamine va immédiatement faire virer l'urine au bleu, mais cette couleur s'estompera rapidement. La cystine ne va entraîner aucun changement de couleur.

Polyarthrite rhumatoïde

En présence de polyarthrite rhumatoïde, le début de la réponse thérapeutique au CUPRIMINE peut ne pas se manifester avant deux ou même trois mois. Chez les patients qui répondent au traitement, les premiers signes de suppression des symptômes, comme la douleur, la sensibilité au toucher et l'enflure, se font généralement sentir en l'espace de trois mois.

La durée optimale du traitement n'a pas été déterminée. La rémission, si elle s'installe, peut durer de quelques mois à quelques années, mais elle dicte habituellement la poursuite du traitement.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde doivent prendre CUPRIMINE à jeun, au moins une heure avant les repas et au moins une heure avant ou après la prise de n'importe quel autre médicament, ou la consommation d'aliments ou de lait, pour favoriser l'absorption maximale et pour réduire la probabilité que la pénicillamine soit inactivée par liaison aux métaux.

Si on a interrompu le traitement par CUPRIMINE à cause de réactions indésirables ou d'autres raisons, le médicament devrait être repris avec prudence, en commençant par la dose la plus faible qu'on augmentera lentement.

Traitement initial

On recommande initialement en présence de polyarthrite rhumatoïde une dose quotidienne unique de 250 mg, qu'on augmentera à intervalles d'un à trois mois, de 250 mg/jour, selon la réponse au traitement et la tolérance du patient.

Si l'on obtient une rémission satisfaisante des symptômes, on devrait poursuivre l'administration de la dose associée à la rémission (*voir* Traitement d'entretien). En l'absence d'une amélioration et de signes de toxicité potentiellement sérieux après deux ou trois mois de traitement avec des doses de 500 à 750 mg/jour, on peut augmenter la dose de 250 mg/jour, à deux ou trois mois d'intervalle, jusqu'à l'obtention d'une rémission satisfaisante (*voir* Traitement d'entretien) ou l'apparition de signes de toxicité (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En l'absence de signes d'amélioration perceptibles après trois à quatre mois de traitement avec une posologie de 1 000 à 1 500 mg/jour, on peut considérer que le patient ne répondra pas au médicament, et le traitement par CUPRIMINE devrait être abandonné.

Traitement d'entretien

On doit individualiser la posologie d'entretien de CUPRIMINE, et procéder probablement à des adaptations posologiques tout au long du traitement. De nombreux patients répondent de manière satisfaisante à une posologie se situant entre 500 et 750 mg/jour. Chez certains patients cette posologie peut être plus basse.

Des changements dans les taux du médicament administré en traitement d'entretien pourraient ne pas se traduire par des effets cliniques ou par la modification de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, pendant deux à trois mois après l'adaptation de la posologie.

Chez certains patients, on devrait par la suite augmenter la dose d'entretien pour obtenir une suppression maximale de la maladie. Chez ceux qui répondent au traitement, mais présentent des signes de suppression incomplète de la maladie après les six à neuf premiers mois de traitement, la posologie quotidienne de CUPRIMINE peut être augmentée de 250 mg/jour, à des intervalles de trois mois. Il est peu courant qu'on utilise dans la pratique actuelle une dose supérieure à 1g/jour, bien qu'on ait parfois dû administrer jusqu'à 1,5g/jour.

Prise en charge des exacerbations

Durant le traitement, on peut observer chez certains patients une exacerbation de l'activité de la maladie après une bonne réponse initiale. Cette exacerbation peut être spontanément résolutive et disparaître en l'espace de douze semaines. Pour prendre en charge une telle exacerbation, on peut ajouter habituellement au régime thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens. On ne devrait envisager l'augmentation de la dose d'entretien que si un véritable phénomène « d'échappement » est confirmé (prouvé par l'impossibilité de maîtriser la crise dans ce laps de temps).

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une polyarthralgie migratoire induite par la pénicillamine est extrêmement difficile à distinguer d'une exacerbation de la maladie. L'abandon du traitement ou une réduction substantielle de la dose de CUPRIMINE pendant une période allant jusqu'à plusieurs semaines permettra habituellement de déterminer lequel de ces processus est responsable de l'arthralgie.

Durée du traitement

On n'a pas déterminé la durée optimale du traitement par CUPRIMINE en présence de polyarthrite rhumatoïde. Si les patients ont été en rémission pendant au moins six mois, on peut

essayer de réduire la dose graduellement et par étapes, par des paliers de 250 mg/jour, à environ trois mois d'intervalle.

Fréquence des prises

Selon l'expérience clinique, le patient peut prendre jusqu'à 500 mg/jour en une dose unique. Une posologie supérieure à 500 mg/jour devrait être administrée en doses scindées.

Dose manquée

Si le patient ne prend pas sa dose à l'heure habituelle, il devrait sauter cette dose, et prendre la dose suivante comme d'habitude.

SURDOSAGE

Il n'y a aucun cas connu d'intoxication aiguë par la pénicillamine. Cependant, on peut noter une grande variété de réactions indésirables aux doses thérapeutiques. La pénicillamine peut causer une réaction de sensibilité aiguë en début de traitement. On peut aussi observer une réaction de sensibilité croisée.

Traitement

En général, le traitement du surdosage ciblera les symptômes.

Réactions allergiques

En cas de réactions allergiques, on devrait arrêter rapidement le traitement par la pénicillamine et administrer des glucocorticoïdes; par la suite on peut reprendre la pénicillamine à petites doses, qu'on augmentera graduellement jusqu'à la dose désirée.

Déficits en fer et en pyridoxine

Administrer des suppléments de fer et de pyridoxine.

Altération du goût

On peut administrer de 5 à 10 mg de cuivre par jour, sous la forme de 5 à 10 gouttes de solution de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ à 4 %, dans du jus de fruits, deux fois par jour. (Ne pas donner de cuivre aux patients atteints de la maladie de Wilson.)

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Comme agent de chélation, la pénicillamine élimine le cuivre et le plomb de l'organisme. Dans la chélation du cuivre, d'après les études *in vitro* qui indiquent qu'un atome de cuivre se lie à deux molécules de pénicillamine, il semblerait que 1 gramme de pénicillamine devrait permettre l'excrétion d'environ 200 mg de cuivre; cependant, la quantité réelle excrétée est d'environ 1 % de cette valeur. On ne sait pas comment le plomb est chélaté. Il pourrait se lier à la pénicillamine de la même façon que le cuivre.

En présence de cystinurie, la pénicillamine réduit aussi la cystine excrétée en excès. Cette réduction a lieu, au moins en partie, par échange de disulfure entre la pénicillamine et la cystine, ce qui induit la formation de disulfure de pénicillamine-cystine, une substance qui est beaucoup plus soluble que la cystine et qui est facilement excrétée.

La pénicillamine entrave la réticulation des molécules de tropocollagène et la scinde quand elle est nouvellement formée.

Le mode d'action de la pénicillamine en présence de polyarthrite rhumatoïde n'est pas connu, même si l'agent semble supprimer l'activité de la maladie. Contrairement aux immunosuppresseurs cytotoxiques, la pénicillamine diminue considérablement le facteur rhumatoïde IgM, mais ne produit pas de baisse notable des taux sériques absolus des immunoglobulines. De plus, *in vitro*, la pénicillamine diminue l'activité des lymphocytes T mais pas celle des lymphocytes B, contrairement aux immunosuppresseurs cytotoxiques qui agissent sur les deux types de lymphocytes.

In vitro, la pénicillamine se dissocie des macroglobulines (facteur rhumatoïde), bien que le lien entre cette activité et son effet sur la polyarthrite rhumatoïde ne soit pas connu.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à 15 – 30°C. Gardez le contenant hermétiquement fermé.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque capsule contient 250 mg de pénicillamine et les ingrédients non médicinaux suivants :

- Jaune de quinéloïne,
- Gélatine,
- Lactose,
- Stéarate de magnésium,
- Dioxyde de titane

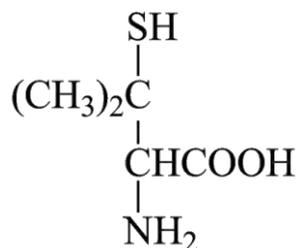
Les capsules de CUPRIMINE à 250 mg ont une coiffe opaque ivoire et un corps opaque ivoire, portant respectivement l'inscription ATON 705 et CUPRIMINE, imprimée radialement. Flacons de 100 capsules.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Pénicillamine
Nom chimique :	3-mercapto-D-valine
Formule moléculaire :	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S
Masse moléculaire :	149,21 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Description :	La pénicillamine est une poudre cristalline blanche ou pratiquement blanche
Solubilité :	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther, l'acétone le benzène, et le tétrachlorure de carbone. Bien que sa configuration soit en D, elle est lévogyre, selon les mesures habituelles : [α] _D 25° = -63° ± 5° (C = 1, 1N NaOH). La pénicillamine réagit facilement avec l'aldéhyde formique ou l'acétone pour former un acide thiazolidine-carboxylique. On ne connaît pas la méthode permettant de déterminer la biodisponibilité de la pénicillamine; on sait cependant qu'elle est une substance très soluble.

ÉTUDES CLINIQUES

On ne possède pas d'informations à cet égard.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie générale

La D-pénicillamine a été testée *in vivo* et *in vitro* pour déterminer ses effets pharmacologiques généraux; on n'a décelé qu'une faible activité pharmacologique, sinon aucune.

Effets sur le système nerveux central (SNC)

La D-pénicillamine n'a exercé aucun effet sur le comportement ou sur le SNC lors d'une batterie de tests de dépistage chez la souris à des doses de 4 à 324 mg/kg. Le composé n'a eu aucun effet analgésique à une dose orale de 128 mg/kg chez des rats rendus hyperesthésiques avec de la levure de bière. Dans deux programmes de renforcement, la D-pénicillamine n'a exercé aucun effet notable sur la réponse des rats ni dans le cas du programme d'enchaînement ou ni dans celui de renforcements continuels.

Effets gastro-intestinaux

À une dose par voie orale de 16 à 21 mg/kg, la D-pénicillamine n'a entraîné qu'une faible inhibition de l'acidité de titrage chez les chiens présentant une fistule gastrique chronique, sans modifier le volume gastrique. Au cours de ces études, 3 des 5 chiens ont vomi. À une dose par voie orale de 32 mg/kg, le composé n'a eu aucun effet sur la sécrétion gastrique chez des rats dont on avait ligaturé le pylore. La D-pénicillamine (30 mg/kg par voie orale), administrée à des rats, n'a pas eu d'effet protecteur contre les ulcères induits par le stress.

Études sur l'activité cardiovasculaire et rénale

À une dose de 100 mg/kg, administrée par voie orale, la D-pénicillamine n'a entraîné une augmentation de l'excrétion des électrolytes de 5 heures que dans une des trois études, et elle a été considérée comme inactive. Chez les rats présentant une hypertension rénale, la D-pénicillamine administrée par voie orale (80 mg/kg) ou intrapéritonéale (40 mg/kg) n'a pas eu d'effet sur la pression systolique. La pénicillamine n'a aucun effet protecteur notable sur l'arythmie produite par un infarctus coronarien induit expérimentalement chez les chiens ni sur le taux de mortalité induite par ouabaïne chez les lapins. La pénicillamine était essentiellement inactive *in vitro* dans la prévention de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène dans des échantillons de sang humain et de cochons d'Inde (cobayes). La D-pénicillamine n'a aucune activité fibrinolytique *in vitro*, selon la mesure de la lyse des caillots de fibrine humaine.

On a noté une activité bactériostatique de type pénicilline dans trois échantillons de D-pénicillamine, telle que mesurée par l'inhibition de *S. lutea*. La D-pénicillamine n'a aucun effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique *in vitro* ni sur la dopamine β -hydroxylase *in vitro* chez les

souris, selon la mesure des concentrations de norépinephrine ou de dopamine dans le cœur et le cerveau.

MICROBIOLOGIE

On ne possède aucune information à cet égard.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË (DL₅₀)

Espèces	Sexe	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris – Carworth			
Farm - CF ₁	F	orale	10,8
	F	intraveineuse	5,27
Rats - Charles River			
Wistar	M	orale	14
	F	orale	10,5
	M	intrapéritonéale.	3,51
	F	intrapéritonéale	3,34
Lapin	F	intraveineuse	> 0,8

Toxicité subaiguë

L'administration pendant 1 à 4 semaines d'une dose moyenne de D-pénicillamine de 50 mg/kg à des rats ou d'une dose élevée de 250 mg/kg n'a produit aucun effet sur l'inhibition de la synthèse de l'ARN dans le noyau des cellules ni m'a modifié la synthèse des protéines acellulaires, alors que le L-isomère à la même dose a entraîné une inhibition proportionnelle à la dose.

Des lapins atteints d'une arthrite allergique induite expérimentalement ont présenté des signes d'inhibition de la maturation de la myélopoïèse dans la moelle osseuse après 40 jours de traitement d'association de D-pénicillamine à 30 mg/kg avec un complexe de vitamine B. De plus, on a observé des changements légèrement toxiques dans le foie et des lésions sévères dans les reins ressemblant à une glomérulonéphrite proliférative membraneuse.

Le déroulement des études subaiguës par voie orale chez le chien a été compliqué par des vomissements. On n'a pas noté de changements pathologiques reliés au traitement avec une dose orale de 25 mg/kg, administrée deux fois par jour, pendant 14 semaines. L'administration par voie intraveineuse d'une à 10 doses de 50 à 600 mg/kg/jour n'a pas été tolérée, provoquant le ptyalisme, des vomissements, une anorexie totale, la perte de poids, ainsi que la mort des animaux ou la nécessité de les sacrifier. Aucun changement pathologique relié au traitement n'a été noté.

Toxicité chronique

Dans le cadre d'études de toxicité chronique par suite de l'administration par voie orale, on a donné à des rats mâles et femelles de la D-pénicillamine à des doses de 25, 125, 500, et 625 mg/kg/jour pendant six mois. On a administré à des groupes additionnels d'animaux, recevant la même dose, de la pyridoxine comme supplément à l'alimentation puisque la pénicillamine provoque un déficit en pyridoxine chez les animaux. Le supplément de pyridoxine a permis de prévenir cette carence, comme il a été déterminé par le test de stimulation par le tryptophane. Chez les rats recevant la dose la plus élevée, on a observé une hernie abdominale, le ramollissement des os (sans lien avec la teneur de calcium), un changement de couleur de la peau du scrotum, ainsi qu'une peau friable et facile à blesser. Les effets ont été attribués à une augmentation du taux de collagène soluble avec une diminution correspondante de la résistance à la traction. Aux doses élevées, on a aussi noté une diminution du gain de poids. On avait aussi constaté antérieurement une prolongation réversible de la durée des saignements pendant les études de toxicité subaiguë menées chez le rat.

On a donné à des singes Rhésus mâles et femelles des doses de D-pénicillamine par voie orale de 30, 60, 90 et 180 mg/kg/jour, pendant 6 mois.

À la quatrième semaine d'administration du médicament, un tiers des singes traités avec 60, 90 ou 180 mg/kg/jour a manifesté des signes marqués de toxicité. Les signes de toxicité ont été notamment l'anorexie, des extrémités pâles, des selles trop liquides, de l'œdème, une augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, une élévation marquée du taux d'azote uréique sérique, une hypoalbuminémie, une baisse des taux sériques de sodium et de chlorure, une faiblesse musculaire et une hyperkaliémie. On a sacrifié à la quatrième semaine les singes ayant présenté des signes de toxicité grave, et on a arrêté l'administration du médicament à ces doses pendant neuf jours.

Un autre singe traité avec 90 mg/kg/jour est mort à la seizième semaine, après avoir manifesté les signes ci-dessus. Les survivants des groupes sous 90 et 180 mg/kg/jour ont présenté des selles molles, une perte de poids, de l'anémie, de la leucopénie, de l'hypogammaglobulinémie et une baisse de l'activité de la phosphatase alcaline. Les études de pathologie ont indiqué des changements reliés au traitement chez les animaux n'ayant pas survécu à la néphrose tubulaire rénale, à la déplétion des éléments lymphoïdes dans la rate, les ganglions lymphatiques et le thymus, à l'atrophie érythroïde et à l'hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse ainsi qu'à l'hypertrophie de la zone fasciculée des surrénales. L'incidence et la gravité de la nécrose tubulaire rénale ont contribué au mauvais état ou à la mort de ces animaux. Chez ces singes, des taux élevés d'IgG étaient déposés dans les glomérules.

Les singes survivants ont présenté une hyperplasie des éléments lymphoïdes de la rate, des ganglions lymphatiques, du thymus et de la moelle osseuse. Une infiltration focale des cellules lymphoïdes dans plusieurs organes a été observée à toutes les doses.

Une étude de 11 semaines chez les singes comparant la D-pénicillamine dérivée synthétiquement à celle dérivée par fermentation a donné des résultats similaires à l'étude de 27 semaines. Aucune

différence sur le plan de la toxicité n'a été observée entre le produit dérivé synthétiquement et celui dérivé par fermentation.

Tumorigenèse

On n'a pas conduit d'études de carcinogenèse à long terme avec la pénicillamine chez l'animal. On a rapporté que cinq des dix souris hybrides NZB prédisposées à des maladies auto-immunes ont développé une leucémie lymphocytaire après 6 mois de traitement par voie intrapéritonéale avec une dose de 400 mg/kg de pénicillamine, administrée 5 jours par semaine.

Tératogenèse

La pénicillamine s'est révélée tératogène chez les rats à des doses plusieurs fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain. On a signalé des anomalies squelettiques, des fissures palatines et des toxicités fœtales (résorptions).

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrews FM, Golding DN, Freeman AM, Golding JR, Day AT, Hill AGS, Camp AV, *et al.* Controlled Trial of D (-)Penicillamine in Severe Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1973;1:275-80.
2. Bartter FC, Lotz M, Thier S, Rosenberg LE, Potts JT. Cystinuria. Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. *Ann Intern Med* 1965; 62:796-822.
3. Brooks OM. Pharmacokinetics of D-penicillamine, *Aust. N.Z. J. Med* 1982; 12(5):554.
4. Chisolm JJ Jr. Treatment of Lead Poisoning. *Mod Treatment* 1971;8:593-612.
5. Chisolm JJ Jr, Brown DH. Micro-Scale Photofluorometric Determination of "Free Erythrocyte Porphyrin" (Protoporphyrin IX). *Clin Chem* 1975;21:1669-82.
6. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated Antineutrophil Cytolplasmic Antibody-positive Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):405-13.
7. 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.
8. Dixon A St J, Davies J, Dormandy TL, Hamilton EBD, Holt PJJ, Mason RM, Thompson M, Weber JCP, Zutshi DW. Synthetic D(-)Penicillamine in Rheumatoid Arthritis: Double-Blind Controlled Study of a High and Low Dosage Regimen. *Ann Rheum Dis* 1975;34:416-21.
9. Dubost JJ, Fraysse P, Ristori JM, Rampon S. Yellow Nail Syndrome with Bronchiectasis Following D-penicillamine Therapy for Rheumatoid Arthritis. Report of two Cases. *Sem Hop* 1988;64(23):1548-51.
10. Frimpter GW. Medical Management of Cystinuria. *Am J Med Sci* 1968;255:348-57.
11. Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA, Bouza P. D-penicillamine-induced Crescentic Glomerulonephritis in a Patient with Scleroderma. *Nephron* 2000;84(1):101-2.
12. 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 North Am* 1968;52:989-1001.
13. 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.
14. 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 Res* 1992;37(1-2):78-80.

15. Hinkle GH, Basmadjian GP, Peek C, Barker KK, Ice RD. Effects of Concurrent Drug Therapy on Technetium Tc-99m Gluceptate Biodistribution. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:1930-1933.
16. Huskisson EC, Hart FD. Penicillamine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:402-4.
17. Huskisson EC, Gibson TJ, Balme HW, Berry H, Burry HC, Grahame R, Hart FD, *et al.* Trial Comparing D-Penicillamine and Gold in Rheumatoid Arthritis. Preliminary Report. *Ann Rheum Dis* 1974;33:532-5.
18. Ilchyshyn A, Vickers CFH. Yellow Nail Syndrome Associated with Penicillamine Therapy. *Acta Derm Venereol.* (Stockh) 1983;63:554-5.
19. Jaffe IA. D-Penicillamine. *Bull Rheum Dis* 1977-78;28:6.
20. Kean WF, Anastassiades TP, Dwosh IL, Ford PM, Kelly WG, Dok CM. Efficacy and Toxicity of D-Penicillamine for Rheumatoid Disease in the Elderly. *J Am Geriatric Soc.* 1982;30(2):94-100.
21. Kean WF, Bellarny 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.
22. Lehuède G, Toussirot E, Despau J, Michel F, Wendlin D. Yellow Nail Syndrome Associated with Thiol Compound Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine* 2002;69(4):406-8.
23. Lotz M, Potts JT, Bartter FC. Rapid, Simple Method for Determining Effectiveness of D-Penicillamine Therapy in Cystinuria. *Br Med J* 1965;2:521.
24. Lubach D, Marghescu S. Yellow Nail Syndrome Caused by D-penicillamine. *Der Hautarzt* 1979;30:547-9.
25. MacDonald WB, Fellers FX. Penicillamine in the Treatment of Patients with Cystinuria. *J Am Med Assoc* 1966;197:396-402.
26. Mathieson PW, Peat DS, Short A, Watts RA. Coexistent Membranous Nephropathy and ANCA-positive Crescentic Glomerulonephritis in Association with Penicillamine. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(5):863-6.
27. Mjølnerød OK, Rasmussen Dommerud SA, Gjerluldsen ST. Congenital Connective-Tissue Defect Probably due to D-Penicillamine Treatment in Pregnancy. *The Lancet* 1971;1:673.
28. 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, éd. Laboratory Diagnosis of Liver Diseases. St. Louis, Warren H. Green, Inc., 1968;193-5.

29. Nanke Y, Akama H, Terai C, Kamatani N. Rapidly Progressive Glomerulonephritis with D-penicillamine. *Am J Med Sci* 2000;320(6):398-402.
30. Netter P, Bannwarth B, Pere P, Nicolas A. Clinical Pharmacokinetics of D-penicillamine. *Clin Pharmacokinet* 1987;13(5):317-333.
31. Osman A, Patel RB, Schuna A, Sundstrom WR, Welling PG. Reduction in Oral Penicillamine Absorption by Food, Antacid, and Ferrous Sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33(4):465-470.
32. Reuner U, Kunath B. 37-Years Treatment of Wilson Disease. *Z Gastroenterol* 2001;39(3):259.
33. Sassa S, Granick JL, Granick S, Kappas A, Levere RD. Studies in Lead Poisoning -I. Microanalysis of Erythrocyte Protoporphyrin Levels by Spectrofluorometry in the Detection of Chronic Lead Intoxication in the Subclinical Range. *Biochem Med* 1973;8:149-59.
34. Sassa S, Granick JL, Granick S, Kappas A, Levere RD. Studies in Lead Poisoning -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.
35. Scheinberg IH, Sternlieb I. The Long-Term Management of Hepatolenticular Degeneration (Wilson's Disease). *Am J Med* 1960;29:316-33.
36. Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in Penicillamine-Treated Patients with Wilson's Disease. *N Engl J Med* 1975;293:1300-2.
37. 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.
38. Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's Disease in Asymptomatic Patients. *N Engl J Med* 1968;278:352-9.
39. Sternlieb I, Scheinberg IH. Penicillamine Therapy for Hepatolenticular Degeneration. *J Am Med Assoc* 1967;189:748-54.
40. Walshe JM. Treatment Wilson's Disease with Penicillamine. *Lancet* 1960;1:188-92.
41. Walshe JM, Yealland M. Chelation Treatment of Neurological Wilson's Disease. *Q J Med* 1993;86(3):197-204.

42. Wiesner RH, Carlson GL, Dickson ER, Go VLW. The Pharmacokinetics of D-Penicillamine in Health and Primary Biliary Cirrhosis (PBC). *Gastroenterology* 1980;79(5, Part 2):1066.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

PrCUPRIMINE^{MD} Capsules de pénicillamine, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée après l'autorisation de mise en marché de CUPRIMINE au Canada et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du CUPRIMINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Indications :

CUPRIMINE (capsules de pénicillamine USP) est indiqué dans le traitement de troubles suivants :

- Maladie de Wilson (une maladie qui se caractérise par la rétention du cuivre);
- Intoxication chronique au plomb;
- Cystinurie (accumulation de calculs de cystine dans les reins et la vessie), et
- Polyarthrite rhumatoïde sévère évolutive qui ne répond pas au traitement classique.

CUPRIMINE n'est pas efficace dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (arthrite chronique qui affecte la colonne vertébrale).

Effets de ce médicament :

La pénicillamine est un agent de chélation qui se lie au cuivre et au plomb en favorisant leur élimination. La pénicillamine réduit l'excès de cystine excrété en présence de cystinurie. Le mode d'action de la pénicillamine en présence de polyarthrite rhumatoïde n'est pas connu, même si elle semble supprimer l'activité de la maladie.

Quand est-il déconseillé de l'utiliser? :

CUPRIMINE ne doit pas être administré aux patients :

- qui sont allergiques à la pénicillamine ou à tout ingrédient qui entre dans la préparation (*voir* Ingrédients non médicinaux importants);
- qui souffrent de troubles rénaux sévères;
- qui ont des antécédents de troubles de sang ou de moelle osseuse à la suite d'un traitement à la pénicillamine;
- qui allaitent ou ont l'intention d'allaiter;
- qui sont enceintes (CUPRIMINE peut être utilisé dans le traitement de la maladie de Wilson chez les femmes enceintes. Veuillez consulter un professionnel de la santé);
- qui ont reçu des sels d'or, des antipaludéens, ou des médicaments pour traiter le cancer, de la phénylbutazone et de l'oxyphenbutazone;
- qui ont des traces de plomb dans le tractus gastro-intestinal;

Ingrédient médicinal :

Pénicillamine.

Ingrédients non médicinaux importants:

Jaune de quinéoloïne, gélatine, lactose, stéarate de magnésium et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont : Capsules.

Chaque capsule contient 250 mg de pénicillamine. Les capsules de CUPRIMINE de 250 mg sont opaques, de couleur ivoire, et portent l'impression radiale « ATON 705 » sur la coiffe et « CUPRIMINE » sur le corps. Toutes les capsules contiennent une poudre blanche ou presque blanche.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser CUPRIMINE, parlez-en à votre médecin ou pharmacien si l'un des facteurs suivants s'applique dans votre cas :

- Si vous souffrez actuellement ou avez souffert par le passé d'un trouble médical, particulièrement au niveau des reins ou du sang;
- Si vous allez subir une intervention chirurgicale ou envisagez d'en subir une;
- Si vous êtes allergique à la pénicilline, car, dans ce cas, vous pourrez aussi être allergique à la pénicillamine;
- Si vous souffrez d'une maladie musculaire (comme la myasthénie grave);
- Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.

Il y a risque de carence de vitamine B6 et de fer pendant un traitement par CUPRIMINE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez informer votre médecin de tout médicament que vous prenez ou projetez d'en prendre, incluant les médicaments en vente libre, les vitamines ou les suppléments.

Vous ne devriez pas prendre CUPRIMINE si vous prenez :

- des sels d'or;
- des antipaludéens;
- des agents cytotoxiques (médicaments anticancéreux);
- des antiacides, du fer;
- de l'oxyphenbutazone ou de la phénylbutazone.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Il est important de prendre CUPRIMINE en respectant les recommandations de votre médecin. CUPRIMINE doit être pris à jeun, au moins une heure avant un repas complet ou deux heures après un repas complet. Ne prenez pas d'autres médicaments, des aliments ou du lait au moins une heure après avoir pris CUPRIMINE. Prenez le médicament avec un grand verre d'eau et buvez beaucoup d'eau pendant votre traitement par ce médicament.

Surdose :

Si vous prenez plus que la dose prescrite par votre médecin, prévenez-le ou contactez votre pharmacien immédiatement.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, ne remplacez pas la dose manquée par une double dose. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous avez besoin d'explications ou d'informations supplémentaires, parlez-en à votre pharmacien ou à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET LEUR PRISE EN CHARGE

N'importe quel médicament peut avoir des effets indésirables et inattendus, qu'on appelle effets secondaires.

Les effets secondaires les plus communs sont la perte d'appétit, les maux d'estomac, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la perte de sensibilité, l'altération ou la perte de la perception du goût et les infections de la bouche ou de la langue.

Certains patients peuvent aussi manifester des réactions allergiques (comme l'enflure, des difficultés respiratoires graves, des éruptions ou des démangeaisons).

Chez certains patients on note des saignements ou la formation d'ecchymoses au moindre traumatisme, ainsi que la présence du sang dans l'urine.

Les autres effets secondaires sont notamment la fatigue, le gain de poids, les douleurs articulaires, les ampoules, la fièvre, l'urticaire, le jaunissement de la peau et des yeux, une vision floue et/ou la perte d'acuité visuelle, les bourdonnements dans les oreilles, la perte de cheveux, et la faiblesse musculaire.

Prévenez sans tarder votre médecin ou pharmacien si l'un de ces symptômes ou n'importe quel autre symptôme inhabituel survient.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effets inattendus lors de la prise de CUPRIMINE, veuillez communiquer avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre pharmacien ou médecin		Arrêtez de prendre votre médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Réactions allergiques (enflure, difficultés respiratoires graves, éruptions ou démangeaisons).		✓
	Saignements et apparition d'ecchymoses au moindre traumatisme, sang dans l'urine.		✓
	Perte d'appétit, douleurs d'estomac, nausées, vomissements et diarrhée.	✓	
	Perte de sensibilité, altération ou perte de la perception du goût, infections de la bouche ou de la langue.	✓	
Peu fréquents	Fatigue, gain de poids, douleurs articulaires		✓
	Ampoules, urticaire, fièvre		✓
	Jaunissement de la peau et des yeux		✓
	Vision floue et/ou perte d'acuité visuelle, bourdonnements dans les oreilles, perte des cheveux et faiblesse musculaire		✓

MODE DE CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver à 15 – 30°C. Gardez le contenant hermétiquement fermé.

CONSERVEZ HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; où
- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie complète du produit, destinée aux professionnels de la santé, à l'adresse <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> ou en communiquant avec le promoteur : Bausch Health, Canada Inc., 1 800 361-4261

Ce dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 12 décembre 2019