

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Купренил, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пеницилламин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг пеницилламина.

Вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, краситель азорубин (Е 122).

Полный список вспомогательных веществ смотрите в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой фиолетово-розового цвета с гладкой поверхностью без пятен и сколов.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Купренил показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет при следующих состояниях:

- Болезнь Вильсона-Коновалова;
- Отравления медью, неорганическими соединениями ртути, свинца (при исключении дальнейшего попадания свинца через ЖКТ), золота, цинка, железа, цистиновый нефролитиаз (цистинурия);
- Системная склеродермия;
- Ревматоидный артрит.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Болезнь Вильсона-Коновалова*Взрослые

1,5-2 г в сутки в дробных дозах. После достижения ремиссии болезни дозу можно снизить до 0,75 г или 1 г в сутки. У пациентов с отрицательным балансом меди следует применять минимальную эффективную дозу пеницилламина.

Дозу 2 г в сутки применять в течение не более 1 года.

Цистинурия

Лучше всего установить минимальную эффективную дозу после количественного определения концентрации аминокислот в моче хроматографическим методом.

Растворение цистиновых камней

- Взрослые

1-3 г в сутки в дробных дозах. Следует удерживать концентрацию цистина в моче ниже 200 мг/л.

Предупреждение цистинового литиаза

- Взрослые

0,5-1 г в сутки до момента достижения концентрации цистина в моче ниже 300 мг/л.

Отравление свинцом

Взрослые

1-1,5 г в сутки в дробных дозах до момента достижения выделения свинца с мочой в пределах 0,5 мг в сутки.

Ревматоидный артрит

Взрослые

250 мг в сутки в течение первого месяца применения препарата. Затем дозу повышают каждые 4-12 недель на 250 мг до достижения ремиссии болезни. После этого применяют минимальную эффективную дозу, которая позволяет тормозить симптомы болезни. Если в течение 6 месяцев применения препарата терапевтический эффект не достигается, лечение следует прекратить.

Поддерживающая доза обычно составляет 500-750 мг в сутки. Нельзя превышать дозу 1,5 г лекарственного средства в сутки. После достижения ремиссии болезни, продолжающейся 6 месяцев, дозу лекарственного средства рекомендуется постепенно уменьшать на 250 мг каждые 12 недель.

Системная склеродермия

По 250 мг в сутки в течение первого месяца применения препарата. Затем дозу повышают каждые 4-12 недель на 250 мг до 1 г в сутки с последующим снижением до 250-500 мг в сутки. Эффект оценивается через 6-12 месяцев применения препарата.

Лица пожилого возраста

Болезнь Вильсона-Коновалова

20 мг/кг веса тела в сутки в дробных дозах. Дозу следует подобрать таким образом, чтобы достигнуть ремиссии болезни и удержать отрицательный баланс меди.

Цистинурия

Предупреждение цистинового литиаза

Назначают минимальную дозу до момента достижения концентрации цистина в моче ниже 200 мг/л.

Отравление свинцом

20 мг/кг веса тела в сутки в дробных дозах до момента достижения выделения свинца с мочой в пределах 0,5 мг в сутки.

Ревматоидный артрит

Начальная доза не должна превышать 250 мг в сутки в течение первого месяца применения препарата. Затем дозу можно повышать каждые 4-12 недель на 250 мг до достижения ремиссии болезни. Нельзя превышать дозу 1 г препарата в сутки.

Дети

Болезнь Вильсона-Коновалова

Обычно 20 мг/кг массы в сутки в двух или трех разделенных дозах за час до еды.

Для детей старше 12 лет обычная применяемая доза составляет от 750 мг до 1000 мг в сутки.

Цистинурия

Предупреждение цистинового литиаза

Назначают минимальную дозу (от 20 до 30 мг/кг массы тела в двух или трех разделенных дозах), которая позволяет достигнуть концентрации цистина в моче ниже 200 мг/л.

Отравление свинцом

Пеницилламин следует применять только при уровне свинца в крови <45 мкг/дл. Доза составляет 15–20 мг/кг/день, разделенная на 2–3 приема.

Ревматоидный артрит

Обычно от 15 до 20 мг/кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет от 2,5 до 5,0 мг/кг массы тела в сутки, ее можно постепенно увеличивать каждые 4 недели в течение 3-6 месяцев до минимальной эффективной дозы.

Способ применения

Препарат следует применять внутрь как минимум за 30 минут до еды, запивая водой, либо через 2 часа после приема пищи или других лекарственных средств.

При цистинурии

Внимание

Во время лечения рекомендуется пить большое количество жидкости - не менее 3 литров в сутки. Пациент должен выпивать 500 мл воды перед сном, а затем 500 мл ночью, когда моча более концентрированная и более кислая, чем в течение дня. Обычно чем больше жидкости выпивает пациент, тем ниже его потребность в пеницилламине.

Рекомендуется также диета с низким содержанием метионина, чтобы синтез цистина был как можно более низким. Ввиду низкого содержания белков, такая диета не рекомендуется детям в период роста и беременным женщинам.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к активной субстанции или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Агранулоцитоз, апластическая анемия (нарушения гемопоэза), тяжелая тромбоцитопения в анамнезе при использовании пеницилламина.

Почечная недостаточность умеренной или тяжелой степени.

Системная красная волчанка.

Применение у пациентов с хронической свинцовой интоксикацией, у которых рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта выявило наличие соединений, содержащих свинец. Терапию пеницилламином можно начинать после удаления таких соединений.

Не следует применять в комбинации с препаратами золота; аминохинолиновыми и цитостатическими препаратами; фенилбутазоном.

Беременность (за исключением применения при болезни Вильсона - Коновалова).

Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Купренил следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- при проведении хирургических вмешательств;
- при анемии;
- при протеинурии.

У некоторых пациентов, принимающих пеницилламин, наблюдались следующие нарушения: апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, синдром Гудпасчера, миастения гравис.

Следует соблюдать меры предосторожности при одновременном применении препарата Купренил и противовоспалительных или других средств, которые могут вызвать нарушения функции костного мозга.

Перед началом лечения пеницилламином необходимо провести общий анализ крови и подсчет тромбоцитов, а также оценить функцию почек.

Мониторинг показателей крови и тромбоцитов, а также анализ мочи для выявления гематурии и протеинурии, следует проводить с соответствующими интервалами. Анализы следует проводить еженедельно вначале, затем после каждого увеличения дозы в течение первых 6 месяцев использования препарата, затем ежемесячно.

Пациент должен быть проинформирован о возможности появления симптомов гранулоцитопении и/или тромбоцитопении, таких как лихорадка, боль в горле, озноб, петехии, кровотечение.

При появлении вышеупомянутых симптомов следует повторить указанные выше исследования.

Во время лечения может возникнуть протеинурия и/или гематурия, что может быть предвестником гломерулонефрита, который может привести к нефротическому синдрому. Такие пациенты должны быть под наблюдением. Симптомы протеинурии у некоторых пациентов могут исчезнуть во время приема препарата. В случае развития изолированной протеинурии, если она не нарастает и не превышает 1 г / сут, лечение пеницилламином продолжают, в других случаях – отменяют. При появлении протеинурии и гематурии врач должен убедиться, что симптомы повреждения клубочков связаны с лечением.

У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова или цистинурией, получающих лечение пеницилламином, и у которых наблюдаются изменения в моче, следует оценить риск продолжения лечения и его терапевтический эффект.

Во время применения пеницилламина у пациентов с цистинурией рекомендуется один раз в год проводить рентгенологическое исследование мочевыделительной системы для раннего выявления почечных камней. Цистиновые камни образуются очень быстро, иногда в течение 6 месяцев. Функцию почек следует контролировать 1 раз в 6 месяцев.

Несмотря на ограниченные данные о возникновении внутрипеченочного холестаза и

токсического гепатита, рекомендуется проводить исследование функции печени каждые 6 месяцев во время лечения пеницилламином.

Хотя острый бронхит встречается редко, пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать своему врачу, если у них возникнут такие симптомы, как одышка при физической нагрузке, необъяснимый кашель, хрипы. Следует рассмотреть необходимость выполнения функциональных тестов легких.

Описаны случаи миастенического синдрома, иногда прогрессирующего до миастении гравис. Птоз и диплопия со слабостью глазных мышц часто являются ранними симптомами миастении гравис. В большинстве случаев симптомы миастении гравис исчезают после отмены пеницилламина.

В случае развития на фоне лечения лихорадки, нарастания протеинурии, появления гематурии, поражения легких, печени, выраженных гематологических или неврологических нарушений, миастении, гематурии, волчаночноподобных реакций или других тяжелых побочных реакций препарат отменяют и при необходимости назначают глюкокортикостероиды.

При развитии пузырчатки лечение пеницилламином следует немедленно прекратить.

Для лечения пузырчатки применяют высокие дозы глюкокортикостероидов, вводимых отдельно или в некоторых случаях одновременно с иммунодепрессантом. Обычно лечение длится несколько недель или месяцев, в некоторых случаях лечение следует продолжать более года.

Пациенты, прекратившие терапию препаратами золота из-за серьезных побочных эффектов, могут подвергаться повышенному риску побочных эффектов во время терапии пеницилламином.

Если терапия прекращена по какой-либо причине, повторное лечение следует начинать с низких доз и постепенно увеличивать их до достижения эффективной терапевтической дозы.

Если пациенту рекомендовано лечение препаратами железа, их не следует принимать в течение двух часов после приема пенициллина (см. раздел 4.5).

При применении препарата Купренил необходимо компенсировать недостаток витамина В6 (см. раздел 4.5).

Меры предосторожности

Как правило, на второй или третьей неделе лечения у некоторых пациентов может развиваться лихорадка в ответ на пеницилламин. Лихорадка часто может сопровождаться сыпью. Немедленная аллергическая реакция в виде сыпи обычно исчезает в течение нескольких дней после отмены препарата и редко рецидивирует после возобновления приема низких доз. При появлении зуда и сыпи можно назначить антигистаминные препараты.

Гораздо реже, обычно через 6 месяцев или даже дольше, наблюдается так называемая отсроченная аллергическая реакция в виде сыпи, требующая отмены препарата. Развитие л

екарственной сыпи с лихорадкой, болью в суставах, увеличением лимфатических узлов и другими аллергическими симптомами обычно требует отмены препарата.

У пациентов с гиперчувствительностью к пенициллину может быть аллергия на пеницилламин (перекрестная чувствительность). Вероятность побочных эффектов, вызванных загрязнением пеницилламина следовыми количествами пенициллина в процессе производства, исключена, поскольку пеницилламин теперь производится синтетическим путем, а не путем деградации

пенициллина. Перед плановой операцией, в связи с влиянием пенициллина на коллаген и эластин, суточную дозу следует снизить до 250 мг. Лечение в более высокой дозе можно возобновить только после полного заживления послеоперационных ран.

Вспомогательные вещества

Азорубин

Данный лекарственный препарат содержит краситель азорубин, который может оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей и вызывать аллергические реакции.

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Купренил повышает потребность в витамине В6. Пеницилламин является антагонистом пиридоксина (витамина В6) и также увеличивает его выведение с мочой, что может способствовать развитию анемии или периферического неврита.

Препараты железа и антациды уменьшают всасывание препарата Купренил.

При одновременном применении пеницилламин уменьшает всасывание дигоксина.

Одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других нефротоксичных препаратов может повышать риск повреждения почек. Пеницилламин образует комплексы с тяжёлыми металлами, поэтому при приёме препаратов железа следует соблюдать двухчасовой перерыв между их приёмом и пеницилламином.

Препарат Купренил не следует применять одновременно с препаратами, угнетающими функцию костного мозга, такими как препараты золота, противомалярийные препараты (аминохолиновые препараты), цитостатики, оксифенилбутазон или фенилбутазон (см. раздел 4.3).

Пеницилламин может усиливать нарушения со стороны крови (угнетение костного мозга), наблюдаемые при применении клозапина.

Пероральное всасывание пенициллина может снижаться при одновременном применении цинка; всасывание цинка также может снижаться при одновременном применении пенициллина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность пенициллина для беременных женщин не установлена. Исследования на животных показали, что пенициллин вызывает пороки развития скелета плода и расщелину нёба при введении крысам в дозах, в шесть раз превышающих максимально рекомендуемую дозу для человека.

Применение лекарственного препарата у беременных женщин по показаниям

Болезнь Вильсона-Коновалова

Хотя у новорожденных, рожденных женщинами, получавшими пенициллин во время

беременности, отклонений в развитии не наблюдалось, рекомендуется уменьшить суточную дозу лекарственного препарата до 1 г. При планировании кесарева сечения рекомендуется уменьшить суточную дозу до 250 мг в течение последних 6 недель беременности и до заживления послеоперационных ран.

Ревматоидный артрит

Препарат не рекомендуется применять беременным женщинам с ревматоидным артритом, поскольку имеются сообщения о врожденных пороках развития у младенцев, рожденных женщинами, получавшими пеницилламин по поводу ревматоидного артрита во время беременности.

Цистинурия

Препарат не рекомендуется применять беременным женщинам с цистинурией.

Лактация

Данные о проникновении препарата в грудное молоко отсутствуют, поэтому пеницилламин не рекомендуется применять женщинам, кормящим грудью.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат не вызывает нарушений психофизических функций, способности к управлению автотранспортными средствами и обслуживанию движущихся механических устройств.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР) систематизированы в соответствии с Классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно определить на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Часто: инфекция мочевыводящих путей

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитопения, лимфаденопатия.

Нечасто: агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения.

Неизвестно: нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: воспаление зрительного нерва, миастения гравис.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко: шум в ушах.

Нарушения со стороны сосудов

Неизвестно: легочное кровоотечение, васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: хронический бронхит.

Неизвестно: воспалительные заболевания дыхательных путей, такие как бронхиолит, пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: стоматит.

Редко: изъязвление полости рта, панкреатит, рецидив язвенной болезни желудка.

Неизвестно: анорексия, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: холестатическая желтуха.

Заболевания кожи и подкожных тканей

Часто: крапивница, эритема, зуд.

Редко: эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырчатка, алопеция, эластическая псевдоксантома, перфоративный эластоз, дряблость кожи.

Неизвестно: дерматомиозит, синдром Стивенса - Джонсона, приобретенный буллезный эпидермолиз, пеницилламиновая дермопатия.

Заболевания мышечной, костной и соединительной ткани

Часто: артралгия.

Редко: волчаночноподобный синдром.

Неизвестно: полимиозит, ревматоидный артрит.

Заболевания почек и мочевыводящих путей

Часто: гломерулонефрит.

Редко: синдром Гудпасчера, гематурия.

Неизвестно: нефротический синдром.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: лихорадка.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Случаев передозировки не отмечено. Антидот неизвестен. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; базисные противоревматические средства; пеницилламин и подобные средства.

Код АТХ: M01CC01.

Механизм действия

Препарат Купренил обладает высокой комплексообразующей активностью по отношению к металлам, главным образом, меди, ртути, мышьяка, свинца, железа и кальция. Препарат уменьшает резорбцию меди из пищи и устраняет ее избыток из тканей.

Фармакодинамические эффекты

Оказывает влияние на различные звенья иммунной системы (подавление Т-хелперной функции лимфоцитов, торможение хемотаксиса нейтрофилов и выделения ферментов из лизосом этих клеток, усиление функции макрофагов). Обладает способностью нарушать синтез коллагена, расщепляя перекрестные связи между вновь синтезирующимися молекулами тропоколлагена. Пеницилламин является антагонистом пиридоксина; оказывает противовоспалительное действие.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Легко всасывается из пищеварительного тракта, достигая максимальной концентрации в крови в течение 1-3 часов.

Биотрансформация

Препарат образует с ионами тяжелых металлов хелаты - стойкие комплексные соединения, растворимые в воде и выводимые с мочой.

Элиминация

Препарат метаболизируется в печени.

В ЖКТ всасывается до 50% пеницилламина. Выведение препарата проходит в 2 фазы: период полувыведения ($T_{1/2}$) для первой составляет 1 час, для второй – достигает 90 ч. Около 70-80% адсорбированного препарата выводится в виде метаболитов (цистеин - пеницилламин, дисульфид) с мочой.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал картофельный

Лактозы моногидрат

Повидон-K25

Тальк

Магния стеарат

Оболочка:

Гипромеллоза

Макрогол-4000

Титана диоксид (Е 171)

Краситель азорубин (Е 122)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25° С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 15 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2 блистера помещают вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

По 100 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с герметизирующей прокладкой и с навинчивающейся крышкой зеленого цвета из полипропилена с защитой от вскрытия детьми (типа «нажать и повернуть»). Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000152)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Купренил доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.