

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**КУПРЕНІЛ®**  
**(CUPRENIL®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 250 мг пеніциламіну;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 4000, титану діоксид (Е 171), азорубін (Е 122).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Специфічні протиревматичні засоби. Код АТС М01С С01.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Ревматоїдне запалення суглобів із тяжким перебігом;  
хвороба Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація);  
цистинурія;  
отруєння свинцем.

**Противоказання.**

Підвищена чутливість на пеніциламін.  
Вагітність (крім хвороби Вільсона) і період годування груддю.  
Червоний вовчак.

Хворі, у яких у минулому при застосуванні пеніциламіну відзначалися апластична анемія чи агранулоцитоз.

Через можливість негативно вплинути на нирки пеніциламін протипоказаний хворим на ревматоїдне запалення суглобів із одночасною дисфункцією нирок, наявною чи в анамнезі.

Препарат протипоказаний хворим на хронічне отруєння свинцем, у яких у травному тракті рентгенологічно виявлено наявність речовин, що містять свинець. Застосування препарату можна розпочати після усунення цих речовин із травного тракту. Дослідження на тваринах свідчать, що пеніциламін може бути неефективним і небезпечним, якщо протягом його застосування має місце надмірне споживання свинцю.

Пеніциламін протипоказаний хворим, які лікуються препаратами золота, протималарійними засобами, цитостатиками, оксифенілбутазоном, які, як і пеніциламін, викликають побічні реакції з боку кровотворної системи і нирок.

Хворі, які припинили лікування препаратами золота через виникнення небажаних побічних ефектів під час лікування пеніциламіном.

**Спосіб застосування та дози.**

Доза залежить від показань. Купреніл® приймають не менше ніж за 30 хвилин до їди.

**Ревматоїдне запалення суглобів**

*Дорослим:* 125-250 мг на добу протягом місяця застосування препарату. Потім дозу підвищують кожні 4-12 тижнів на 125-250 мг до досягнення ремісії хвороби, після чого застосовують мінімальну ефективну дозу. Якщо протягом 12 місяців застосування препарату терапевтичний ефект не досягається, лікування слід припинити.

Підтримуюча доза зазвичай становить 500-750 мг на добу. Доза не має перевищувати 1,5 г лікарського засобу на добу. Після досягнення ремісії хвороби, що продовжується 6 місяців, дозу лікарського засобу рекомендується поступово зменшувати на 125-250 мг кожні 12 тижнів.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

*Пацієнтам літнього віку:* початкова доза не має перевищувати 125 мг на добу протягом 1-го місяця застосування препарату. Потім дозу можна збільшувати кожні 4-12 тижнів на 125 мг до досягнення ремісії хвороби. Доза не має перевищувати 1 г препарату на добу.

*Дітям:* зазвичай 15-20 мг/кг маси тіла на добу. Початкова доза становить 2,5-5 мг на добу, її можна підвищувати поступово кожні 4 тижні протягом 3-6 місяців до величини мінімальної ефективної дози.

#### Хвороба Вільсона

*Дорослим:* 1,5-2 г препарату на добу у дрібних дозах. Після досягнення ремісії хвороби дози можна зменшити до 0,75 г або 1,0 г на добу. У пацієнтів із негативним балансом міді слід застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату.

Дозу 2 г на добу застосовувати протягом не більше 1 року.

*Хворим літнього віку:* 20 мг/кг маси тіла на добу у дрібних дозах. Дозу слід підібрати так, щоб досягти ремісії хвороби і утримати негативний баланс міді.

*Дітям:* зазвичай 20 мг/кг маси тіла на добу у дрібних дозах.

Мінімальна доза – 500 мг на добу.

#### Цистинурія

Доцільно встановити мінімальну ефективну дозу після кількісного визначення концентрації амінокислот у сечі хроматографічним методом.

#### Розчинення цистонових каменів

*Дорослим:* 1-3 г на добу у дрібних дозах. Слід утримувати концентрацію цистину у сечі нижче 200 мг/л.

#### Запобігання цистоновому літіазу

*Дорослим:* 0,5-1 г на добу до моменту досягнення концентрації цистину у сечі нижче 300 мг/л.

*Хворим літнього віку:* призначають мінімальну дозу до моменту досягнення концентрації цистину у сечі нижче 200 мг/л.

*Примітка.* Протягом лікування рекомендується вживати велику кількість рідини – не менше ніж 3 л на добу. Хворому необхідно випити 0,5 л води перед сном, потім – 0,5 л вночі, коли сеча буде концентрована і більш кисла, ніж протягом дня. Зазвичай, чим більше рідини випиває хворий, тим нижча його потреба у пеніциламіні.

Рекомендується також дієта з дефіцитом метіонину, щоб утворення цистину було якомога нижчим, але через низький вміст білка така дієта не рекомендується дітям у період росту і вагітним жінкам.

#### Отруєння свинцем

*Дорослим:* 1-1,5 г на добу у дрібних дозах до досягнення виділення свинцю із сечею у межах 0,5 мг на добу.

*Хворим літнього віку:* 20 мг/кг маси тіла у дрібних дозах до моменту досягнення виділення свинцю із сечею у межах 0,5 мг на добу.

*Дітям:* 20 мг/кг маси тіла на добу.

#### **Побічні реакції.**

Дуже часті ( $\geq 1/10$ );

Часті ( $\geq 1/100$  але  $<1/10$ );

Нечасті ( $\geq 1/1000$  але  $<1/100$ );

Рідкісні ( $\geq 1/10000$  але  $<1/1000$ );

Дуже рідкісні ( $<1/10000$ ).

*З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння:*  
часті: запалення бронхів.

*З боку гепатобіліарної системи:*  
рідкісні: холестатична жовтяниця.

*З боку органа слуху:*

рідкісні: шум у вухах.

*З боку імунної системи:*

рідкісні: підвищена чутливість.

*З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:*

часті: біль у суглобах.

Рідкісні: псевдопаралітична міастенія, вовчакоподібний синдром.

*З боку крові та лімфатичної системи:*

часті: тромбоцитопенія, збільшення лімфатичних вузлів.

Рідкісні: агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія.

*З боку нирок та сечостатевої системи:*

часті: пошкодження ниркових клубочків, інфекція сечовивідних шляхів.

Рідкісні: синдром Гудпасчера.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

часті: кропив'янка, еритема, свербіж, ексфолюативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), пухирчатка.

*З боку органа зору:*

рідкісні: запалення зорового нерва.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

часті: запалення ротової порожнини.

Рідкісні: панкреатит, рецидив виразкової хвороби шлунка.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:*

часті: гарячка.

*Інфекції та інвазії:*

рідкісні: запалення бронхів.

### ***Передозування.***

Випадки гострого отруєння пеніциламіном не спостерігалися. Але у терапевтичних дозах препарат може викликати різні небажані побічні явища.

Можуть виникати гострі алергічні реакції, особливо на початку лікування.

Можливе виникнення перехресної сенсibiliзації з пеніциламіном.

Лікування – симптоматичне.

*Алергічні реакції:* припиняють застосування препарату і застосовують кортикостероїди, потім відновлюють застосування пеніциламіну, розпочинаючи з мінімальних доз, поступово досягаючи ефективних терапевтичних доз.

*Дефіцит заліза і вітаміну В<sub>6</sub>:* компенсують недостатність заліза та вітаміну В<sub>6</sub>.

*Порушення смаку:* 5-10 мг міді на добу у формі 5-10 крапель 4 % розчину CuSO<sub>4</sub> 5H<sub>2</sub>O у фруктовому соці у двох дрібних дозах. Мідь не можна застосовувати пацієнтам з хворобою Вільсона.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Препарат протипоказано застосовувати у період вагітності в усіх випадках, крім хвороби Вільсона,

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

коли слід продовжувати застосовувати Купреніл® у мінімально ефективних дозах (добова доза не більше 1000 мг; якщо планується кесарів розтин, рекомендується зменшити добову дозу до 250 мг протягом останніх 6 тижнів вагітності та до моменту загоєння операційних ран), та у період годування груддю.

**Діти.** Препарат у даній лікарській формі застосовують дітям віком від 3 років.

### **Особливості застосування.**

При застосуванні Купренілу® потрібен постійний лікарський контроль. При лікуванні препаратом необхідно кожні 2 тижні протягом перших 6 місяців його застосування, а потім кожен місяць, проводити загальний аналіз сечі, морфологічний аналіз крові з мазком, а також визначити кількість тромбоцитів. Хворих необхідно проінформувати про можливість появи таких симптомів гранулоцитопенії і/чи тромбоцитопенії як гарячка, фарингодинамія, озноб, петехіальні крововиливи, геморагія. При появі цих симптомів слід повторити вищезгадані дослідження.

Зазвичай на 2-му чи 3-му тижні з початку лікування у деяких хворих може спостерігатися гарячка як реакція на препарат. Гарячка може супроводжуватись висипом. Алергічна реакція третього типу у вигляді висипу зазвичай припиняється протягом кількох днів після відміни препарату і рідко з'являється при поновленні його застосування у низьких дозах.

При появі свербіжу і висипання можна застосовувати протигістамінні препарати.

Значно рідше, через 6 місяців чи пізніше, відзначається алергічна реакція пізнього типу у вигляді висипання, яка потребує відміни препарату.

Поява медикаментозного висипання з гарячкою, суглобним болем, збільшенням лімфатичних вузлів та іншими алергічними симптомами потребує, як правило, відміни лікарського засобу.

Хворі з алергією на пеніцилін можуть бути сенсibiliзовані до пеніциламіну (перехресна сенсibiliзація). Можливість виникнення побічних ефектів, викликаних забрудненням пеніциламіну слідовою кількістю пеніциліну у процесі виробництва, виключена, оскільки у теперішній час пеніциламін виробляється синтетично, а не шляхом розщеплення пеніциліну.

Через дію пеніциламіну на колаген і еластин перед запланованим хірургічним втручанням добову дозу препарату слід знизити до 250 мг. Лікування із застосуванням великих доз препарату можна поновити тільки після повного загоєвання операційних ран.

У деяких пацієнтів які приймають пеніциламін виникають такі розлади: апластична анемія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, синдром Гудпасчера і міастенія.

У період лікування препаратом можлива поява таких симптомів як протеїнурія і/чи гематурія, що може бути показником початку клубочкового нефриту, який може призвести до невротичного синдрому. Слід встановити нагляд за такими хворими. У деяких хворих симптоми протеїнурії можуть затихати під час застосування препарату, у той час, коли іншим хворим лікування пеніциламіном слід припинити. При появі протеїнурії і гематурії лікар має упевнитися, чи пов'язані вони з лікуванням.

Якщо при лікуванні пеніциламіном у хворих на хворобу Вільсона чи цистинурію спостерігаються зміни у сечі, слід оцінити співвідношення ризику подальшого застосування препарату і терапевтичної користі. При лікуванні цистинурії пеніциламіном рекомендується проводити 1 раз на рік рентгенологічне дослідження сечової системи для швидкого виявлення нефролітів. Цистонові камінці утворюються швидко, іноді протягом 6 місяців.

Незважаючи на малу кількість даних щодо випадків внутрішньопечінкового холестазу і токсичного гепатиту, рекомендується кожні 6 місяців протягом лікування препаратом проводити функціональні дослідження печінки.

Хоча облітеруючий бронхіоліт спостерігається рідко, слід застерегти хворих, щоб негайно повідомили лікаря про появу таких симптомів як задишка після фізичного навантаження, кашель неясної етіології, дихання зі свистом. Слід обдумати проведення функціонального дослідження легенів.

Описані випадки міастенічного синдрому, що іноді призводили до розвитку міастенії. Опущення

повік, диплопія з ослабленням м'язів очних яблук часто є ранніми симптомами міастенії і зникають після відміни пеніциламіну.

При появі пухирчатки лікування пеніциламіном слід припинити. Лікування пухирчатки – високі дози кортикостероїдів у монотерапії чи іноді у поєднанні з імуносупресивними засобами. Зазвичай лікування продовжується кілька тижнів чи місяців, а у деяких випадках – більше 1 року.

Якщо лікування було припинене з якихось причин, його слід поновлювати, розпочинаючи з низьких доз і поступово збільшувати їх до моменту досягнення ефективної терапевтичної дози.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Лікарській засіб вважається безпечним і не викликає порушення психофізичних вад при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Купреніл® підвищує потребу організму у вітаміні В<sub>6</sub>. Пеніциламін є антагоністом піроксину, збільшує виділення піридоксину із сечею, що може призвести до виникнення анемії чи периферичного невриту. Препарат утворює комплексні сполуки із важкими металами, тому при одночасному лікуванні препаратами заліза слід витримувати інтервал у 2 години між прийомом цих препаратів і пеніциламіну. Купреніл® не можна застосовувати разом з лікарськими засобами, які гальмують функцію кісткового мозку, такими як препарати золота, протималярійні засоби, цитостатики, оксифенілбутазон, фенілбутазон.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Пеніциламін – синтетичний препарат, продукт розпаду пеніциламіну; від цистеїну відрізняється наявністю двох метильних груп. Він утворює розчинні комплексні сполуки з іонами важких металів, які у подальшому виводяться з організму з сечею. Має високу комплексоутворюючу активність щодо іонів міді, ртуті, свинцю, заліза та кальцію. Здатність препарату утворювати хелатні сполуки з міддю робить його засобом вибору для лікування гепатолентикулярної дегенерації (хвороба Вільсона). Причиною хвороби є порушення метаболізму міді, що призводить до її накопичення у різних органах, – головному мозку, нирках, печінці, очному яблуці. Купреніл® знижує резорбцію міді з їжі і сприяє видаленню її з тканин організму. Крім того, препарат є ефективним засобом при тяжкій формі свинцевого отруєння, при отруєнні іншими важкими металами – залізом, ртуттю.

Механізм дії пеніциламіну при ревматоїдному запаленні суглобів невивчений, але, ймовірно, препарат підвищує активність лімфоцитів. Пеніциламін знижує концентрацію ревматоїдного фактора (IgM) і комплексів імуноглобулінів у сироватці крові і суглобній рідині з незначним зниженням загальної концентрації імуноглобулінів у сироватці крові.

*In vitro* пеніциламін гальмує активність Т-лімфоцитів, не впливаючи на В-лімфоцити.

Пеніциламін має протиуролітичну дію. У хворих на цистинурію пеніциламін утворює комплекси із цистином, унаслідок чого утворюється пеніциламінцистеїндисульфід, який розчиняється краще, ніж цистин, і легко виділяється нирками. В результаті цього концентрація цистину в сечі значно зменшується, що має велике значення у профілактиці цистонових каменів. При правильному лікуванні наявні цистонові камені поступово розчиняються.

*Фармакокінетика.*

Пеніциламін легко резорбується з травного тракту, досягає максимальної концентрації у крові через 2 години. Купреніл® метаболізується у дві фази: період напіввиведення першої фази становить 1 годину, другої – 5 годин. Препарат проникає майже в усі тканини організму. Приблизно 80 % Купренілу® виводиться з калом та сечею протягом 48 годин.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки, вкриті оболонкою, фіолетово-рожевого кольору, круглі, з однорідною поверхнею без плям та пошкоджень.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 6 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

*Термін придатності.* 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у щільно закритій оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С, у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

100 таблеток у банці, у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

АТ ТЕВА КУТНО.

**Місцезнаходження.**

Вул. Сенкевича 25, 99-300 Кутно, Польща.