ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КУПРЕНІЛ®
(CUPRENIL®)

Склад:
діюча речовина: пеніциламін;
1 таблетка містить пеніциламіну 250 мг;
допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), азорубін (Е 122).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: фіолетово-рожевого кольору, круглі, вкриті таблетки із гладкою поверхнею, без плям та пошкоджень.

Фармакотерапевтична група. Специфічні протиревматичні засоби. Код АТХ М01С С01.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка. Пеніциламін − синтетичний препарат, продукт розпаду пеніциліну; 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, зокрема, 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 чинить 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.

Клінічні характеристики.
Показання.
- Тяжкий активний ревматоїдний артрит;
- хвороба Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація);
- цистинурія;
- отруєння свинцем.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.
- Системний червоний вовчак.
- Вагітність (крім випадків наявності у вагітної хвороби Вільсона) і період годування груддю.
- Апластична анемія або агранулоцитоз в анамнезі, пов'язані із пеніциламіном.
- Ревматоїдне запалення суглобів із одночасною або наявною в анамнезі дисфункцією нирок, через можливість негативного впливу пеніциламіну на нирки.
- Хронічне отруєння свинцем у разі рентгенологічно підтвердженої наявності свинцю у травному тракті. Застосування препарату можна розпочати після видалення свинцю із травного тракту. Дослідження на тваринах свідчать, що пеніциламін може бути неефективним і небезпечним, якщо протягом його застосування відбувається надмірне надходження свинцю в організм.
- Одночасне застосування препаратів золота, протималярійних засобів, цитостатиків, оксифенілбутазону, які, як і пеніциламін, викликають побічні реакції з боку кровотворної системи і нирок.
- Помірна або тяжка ниркова недостатність.
- Тяжка тромбоцитопенія, пов’язана з пеніциламіном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Купреніл® підвищує потребу організму у вітаміні B_6.

Пеніциламін є антагоністом піридоксину, 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 пригнічують функцію кісткового мозку, такими як препарати золота, протималярійні засоби, цитостатики, оксифенілбутазон, фенілбутазон.

Антациди зменшують всмоктування препарату.

Пероральна абсорбція дигоксину може зменшуватися при одночасному застосуванні з пеніциламіном.

Одночасне застосування пеніциламіну та НПЗП або інших нефротоксичних засобів може підвищувати ризик порушення ниркової функції.

Пеніциламін може потенціювати дискразію крові, зумовлену клозапіном.

Пероральна абсорбція пеніциламіну може зменшуватися при одночасному застосуванні з цинком; абсорбція цинку теж може зменшуватись внаслідок прийому пеніциламіну.

Повідомлялося про реактивацію флебіту при одночасному застосуванні пеніциламіну та діазепаму.

Повідомлялося про неочікувану гіпоглікемію у пацієнтів з діабетом І типу через 6-8 тижнів після застосування пеніциламіну для лікування ревматоїдного артриту. Пацієнти потребували зниження дози інсуліну. Дане явище може мати імунологічну природу.

Пробенецид може зменшувати терапевтичні ефекти пеніциламіну відносно цистинурії. Припускається, що сумісне застосовування пеніциламіну та пробенециду пацієнтам з гіперурикемією є недоцільним.

Особливості застосування.

При застосуванні Купренілу® потрібен постійний контроль з боку лікаря. 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 визначати 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 свербежу і висипання можна застосовувати антигістамінні препарати.
Значно рідше (через 6 місяців або пізніше після початку застосування препарату) 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 сенсибілізовані до пеніциламіну (перехресна сенсибілізація). Можливість виникнення побічних ефектів, викликаних забрудненням пеніциламіну слідовою кількістю пеніциліну у процесі виробництва, виключена, оскільки нині 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 загоювання 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, тоді як 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 пацієнтів з хворобою Вільсона чи цистинурією 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 камені 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.
Особливо ретельний контроль необхідний за пацієнтами літнього віку. Підвищена токсичність спостерігалася в даній категорії пацієнтів незалежно від функції нирок.
Можлива оборотна втрата смаку. Мінеральні добавки для подолання цього явища не рекомендуються.

Погіршення неврологічної симптоматики хвороби Вільсона (дистонія, ригідність, тремор, дизартрія) реєструвалися після застосування пеніциламіну. Це може бути наслідком перерозподілу міді з печінки в мозок.
Можливе збільшення грудей, як у жінок, так і у чоловіків, як рідкісне ускладнення лікування пеніциламіном. Даназол успішно застосовують для лікування цього явища, якщо воно не зникає після припинення лікування.
Одночасне застосування НПЗП та інших нефротоксичних препаратів може збільшити ризик ушкодження нирок.
Якщо пацієнту рекомендовано лікування пероральними препаратами заліза, дигоксину, антацидами, необхідно зробити 2-годинний інтервал після прийому пеніциламіну.
Антигістамінні препарати, призначення стероїдів, або тимчасове зниження дози контролює ризик алергічних реакцій.
У разі відміни препаратів золота, через відсутність ефективності, застосування Купренілу® можна розпочинати через 6 місяців.
Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні Купренілу® та протизапальних засобів чи інших засобів, які можуть спричинювати порушення функції кісткового мозку.
У хворих на ревматоїдний артрит терапію пеніциламіном потрібно припинити, якщо розвивається незрозуміла макрогематурія або стійка мікрогематурія.
У деяких пацієнтів може спостерігатися позитивний результат тесту на антинуклеарні антитіла (АНА), а у деяких з них може бути діагностовано червоний вовчак. Вовчак як синдром, аналогічний медикаментозному вовчаку, може бути пов'язаний з іншими лікарськими засобами. Червоний вовчак як синдром не пов'язаний з гіпокомплементемією, може бути і без нефропатії. Формування позитивного АНА тесту не є обов'язковою умовою припинення лікування. Однак слід мати на увазі можливість розвитку червоного вовчака, як синдрому, в майбутньому.
У деяких пацієнтів можуть розвиватись виразки ротової порожнини, які іноді мають вигляд афтозного стоматиту. Також повідомлялося про хейліт, глосит і гінгівостоматит. Ці виразки ротової порожнини часто пов'язані з дозою і можуть перешкоджати подальшому зростанню дозування та не потребують відміни препарату.
Слід застосовувати з обережністю пацієнтам з легким ступенем ниркової недостатності.
Після будь-якої зміни дозування слід проводити повний аналіз крові (включаючи рівень тромбоцитів) та сечі.
Лікування слід припинити, якщо спостерігається падіння кількості лейкоцитів чи тромбоцитів або з'являється прогресуюча або серйозна протеїнурія чи гематурія.
У зв'язку з тим, що пеніциламін підвищує потребу організму у вітаміні B_6, пацієнтам можна призначати піридоксин щоденно в дозі 25 мг протягом тривалого часу, особливо якщо вони знаходяться на обмежувальній дієті.
Цей лікарський засіб містить лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід призначати цей лікарський засіб. Куприніл® містить азорубін (Е 122), який може викликати алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. Пеніциламін викликає ураження скелета та розщеплення піднебіння у щурів у разі застосування доз, у шість разів вищих за найвищу дозу, рекомендовану для людини.

Застосування в період вагітності залежно від показань:

Ревматоїдний артрит в активній фазі. Цей лікарський засіб не рекомендований вагітним жінкам із ревматоїдним артритом, оскільки повідомлялося про уроджені дефекти у дітей, матері яких проходили лікування ревматоїдного артриту із застосуванням пеніциламіну в період вагітності.

Цистинурія. Цей лікарський засіб не рекомендований вагітним жінкам із цистинурією,

оскільки повідомлялося про уроджені дефекти у дітей, матері яких проходили лікування цистинурії із застосуванням пеніциламіну в період вагітності.
Хвороба Вільсона. Незважаючи на те, що дефекти розвитку в новонароджених, матері яких проходили лікування із застосуванням пеніциламіну в період вагітності, не спостерігалися, рекомендується знизити добову дозу до 1000 мг. У разі планування кесарева розтину добову дозу лікарського засобу слід знизити до 250 мг протягом останніх шести тижнів вагітності та після операції до повного загоєння післяопераційної рани.
Годування груддю.
Даних про виділення лікарського засобу в грудне молоко немає. Препарат не рекомендується застосовувати у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Лікарській засіб вважається безпечним і не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.
Доза залежить від показань. Купренил® приймають не менше ніж за 30 хвилин до їди.
Ревматоїдний артрит та ювенільний ревматоїдний артрит
Дорослим – 125-250 мг на добу протягом 1-го 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.
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/кг маси тіла на добу, її можна підвищувати поступово кожні 4 тижні протягом 3-6 місяців до досягнення мінімальної ефективної дози.
Хвороба Вільсона
Дорослим – 1,5-2 г препарату на добу за кілька прийомів. Після досягнення ремісії хвороби дозу можна зменшити до 0,75 г або 1,0 г на добу. Пацієнтам із негативним балансом міді слід застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату.
Дозу 2 г на добу застосовувати протягом не більше 1 року.
Пацієнтам літнього віку – 20 мг/кг маси тіла на добу за кілька прийомів. Дозу слід підібрати так, щоб досягти ремісії хвороби і утримати негативний баланс міді.
Дітям – зазвичай 20 мг/кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми за 1 годину до прийому їжі. Мінімальна доза − 500 мг на добу.
Цистинурія
Доцільно встановити мінімальну ефективну дозу після кількісного визначення концентрації амінокислот у сечі хроматографічним методом.
Розчинення цистинових каменів
Дорослим – 1-3 г на добу за кілька прийомів. Слід утримувати концентрацію цистину у сечі нижче 200 мг/л.
Профілактика цистинових каменів
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.
Дітям – від 20 до 30 мг/кг/добу за 2-3 прийоми, за 1 годину до прийому їжі. Дозу слід коригувати до досягнення концентрації цистину в 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 низьким вмістом метіоніну, 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 за кілька прийомів до зниження рівня свинцю в сечі до 0,5 мг/добу.
Пацієнтам літнього віку – 20 мг/кг маси за кілька прийомів до зниження рівня свинцю в сечі до 0,5 мг/добу.
Дітям цей лікарський засіб слід застосовувати, якщо концентрація свинцю в крові становить менше 45 мг/дл. Загальна добова доза повинна становити від 15 до 20 мг/кг за 2-3 прийоми.

Діти. Препарат в даному дозуванні застосовують дітям віком від 12 років згідно з показаннями описаними в розділі «Спосіб застосування та дози».

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 сенсибілізації 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 B_6: компенсують недостатність заліза та вітаміну B_6.
Порушення смаку: призначають по 5-10 мг міді на добу у формі 5-10 крапель 4 % розчину $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ у фруктовому соці у двох дрібних дозах. Мідь не можна застосовувати пацієнтам з хворобою Вільсона.

Побічні реакції.
Дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 - <1/10); нечасто (≥ 1/1000 - <1/100); рідко (≥ 1/10000 - <1/1000); дуже рідко (<1/10000), невідомо (неможливо вирахувати на підставі наявних даних).
З боку дихальної системи
Часто: бронхіт.
З боку гепатобіліарної системи
Рідко: холестатична жовтяниця.
З боку органів слуху
Рідко: шум у вухах.
З боку імунної системи
Рідко: реакції гіперчутливості.
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини
Часто: артралгія.
Рідко: міастенія гравіс *(Myasthenia gravis),* вовчакоподібний синдром.
З боку крові та лімфатичної системи
Часто: тромбоцитопенія, збільшення лімфатичних вузлів.

Рідко: агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія.
З боку нирок та сечовидільної системи
Часто: пошкодження ниркових клубочків, інфекція сечовивідних шляхів.
Рідко: синдром Гудпасчера.
З боку шкіри та підшкірної клітковини
Часто: висипання, кропив'янка, еритема, свербіж, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), пухирчатка, набряк.
З боку органів зору
Рідко: неврит зорового нерва.
З боку шлунково-кишкового тракту
Часто: стоматит.
Рідко: панкреатит, рецидив виразкової хвороби шлунка.
Загальні розлади
Часто: гарячка.
Інфекції та інвазії
Рідко: запалення бронхів.
Також при застосуванні пеніциламіну можуть спостерігатися нижчеперелічені побічні реакції:
З боку травного тракту: виразки ротової порожнини, анорексія, нудота, блювання, діарея, афтозний стоматит, глосит, повна втрата або спотворення смакових відчуттів, гострий коліт, ілеальні виразки, стеноз, еластоз.
З боку шкіри: еластична псевдоксантома, слабкість шкіри, пеніцилініндукований червоний вовчак, порушення обміну колагену і еластину (пемфігоїд, дерматоміозит, негативний вплив на волосся, збільшення ламкості шкіри, геморагічне ураження, зморшки і в'ялість шкіри), оральний червоний плоский лишай, алопеція, синдром Стівенса-Джонсона, бульозний епідермоліз, вовчакоподібні реакції (еритематозний висип, поява антинуклеарних антитіл до ДНК).
З боку опорно-рухової системи: ревматоїдний артрит, септичний артрит, біль у попереку, спині, поліміозит (рідко з залученням серця), дерматоміозит.
З боку крові та лімфи: агранулоцитоз і апластична анемія з летальним наслідком, мієлотоксичність та мієлосупресія, тромбоцитопенічна пурпура, еозинофілія.
З боку нервової системи: погіршення неврологічних симптомів Вільсона (дистонія, ригідність, дизартрія), зворотний поліневрит (пов'язаний з дефіцитом піридоксину), поліневрит, сенсорні і моторні невропатії, міастенія (включаючи птоз, диплопію, загальну слабкість, слабкість дихальних м'язів).
З боку гепатобіліарної системи: внутрішньопечінковий холестаз, гепатотоксичність.
З боку сечовидільної системи: нефрит, гематурія, протеїнурія, гломерулонефрит, нефротичний синдром.
З боку респіраторної системи: алергічний альвеоліт, інтерстиціальний пневмоніт, дифузний фіброзивний альвеоліт, легеневі кровотечі, риніт, синусит.
З боку серцево-судинної системи: блокада серця, синдром Адама-Стокса, міокардит з летальним наслідком.
З боку репродуктивної системи: збільшення молочних залоз з розвитком галактореї (у жінок).
З боку органів зору: блефарит.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 ºС у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 100 таблеток у банці; по 1 банці в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польща.