



## Информационна листовка

### CUPRENIL КУПРЕНИЛ Филм таблетки

#### Състав

<i>Лекарствено вещество</i>	D- Penicilamine	250 mg
<i>Помощни вещества</i>	Картофено нишесте, поливинилпирилодон, талк, магнезиев стеарат	
<i>Обвивка</i>	Оксиметилпропилцелулоза, полиоксиетиленгликол, титанов двуокис, оцветител Е-122	

#### Свойства и действие

Купренил притежава висока комплексобразуваща активност. С йоните на тежките метали, в частност : мед, живак, арсен, олово, злато, желязо, калций и цинк образува устойчиви , разтворими във вода комплекси, които се изхвърлят от организма главно чрез урината.

Лесно се резорбира от храносмилателния тракт като достига максимална концентрация в кръвта след 2 часа.

Пенициламин прониква в почти всички тъкани.

Подлага се на двуфазен метаболизъм: периодът на полуелиминиране на първата фаза е 1 час, а на втората- 5 часа.

Около 80% се изхвърля с фекалиите и урината в течение на 48 часа.

#### Показания

- Тежък активен ревматоиден артрит, включовениални форми
- Болест на Уилсън (хепатолентикуларна дегенерация)
- Цистинурия
- Отравяне с олово

#### Противопоказания

- Свръхчувствителност към пеницилин и пенициламин
- Системен Lupus erythematodes
- Бременност и кърмене
- Myasthenia gravis
- Тежки дерматози
- Бъбречна недостатъчност при пациенти с ревматоиден артрит



- Нефропатия, придружена с хематурия и протеинурия
- Заболявания на кръвта (агранулоцитоза, апластична анемия, значителна тромбоцитопения), възникващи при предшестващо лечение с пенициламин.

#### **Нежелани лекарствени реакции**

Рискът от НЛР при лечение с пенициламин, може да бъде намален, ако дозата се определя индивидуално, постепенно се покачва до най-ниската ефективна и се извършва строг контрол на функцията на гръбначния мозък, черния дроб и бъбреците по време на продължително лечение.

- **Хематологични**

*Често:* тромбоцитопения, левкопения.

*По-рядко:* апластична анемия, агранулоцитоза, еозиофилия, тромботична тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия, сидеробластна анемия, потискане функцията на костния мозък.

*Много рядко:* моноцитоза, левкоцитоза и тромбоцитоза.

- **Дерматологични**

*Често:* общи сърбежи, еритематозни пристъпи и макулопапуларни обриви.

*По-рядко:* уртикария, ексфолиативен дерматит, кутис лакса, повишена кожна ронливост, пемфигус (вулгарис, фолиативен, еритематозен или херпетичен) дерматопатия, прогресираща дегенерация на еластичната тъкан (elastosis perforans serpiginosa) пемфигоид на слизестата мембрана и мукозен пемфигоид.

*Рядко:* пурпурни или везикуларни кръвоизливи, лихен планус, системен лупус еритематодес, дерматомиозис, токсична епидермална некролиза, спонтанна тъканна петниста атрофия, синдром на жълтия нокът (промяна в цвета и ониходистрофия).

- **Храносмилателен тракт**

*Често:* нарушени вкусови възприятия (понякога временна пълна загуба на вкуса)

*По-рядко:* анорексия, гадене, повръщане, диспепсия, язви в устната кухина, понякога диария.

*Рядко:* глосит, стоматит, афтозен стоматит.

*Изолирани случаи* на панкреатит (животозастрашаващи), остър колит, рецидиви на пептични язви, нарушена чернодробна функция под формата на повишена продукция на алкална фосфатаза и млечна дихидрогеназа, рядко холестатична жълтеница и токсичен хепатит.

- **Бъбреци**

*Често:* протеинурия.

*По-рядко:* нефритен синдром, хематурия.

*Рядко:* тежък и понякога с фатален край гломерулонефрит с кръвене в алвеолите (синдром на Goodpasture), възпаление на бъбречните съдове.

- **Опорнодвигателна система**

Миастения



*Рядко:* дерматомиозит, полимиозит, включително миокардно възпаление със сърдечен блок, артралгия, ноталгия.

- **Нервна система**

Обратим оптичен неврит, шум в ушите, периферна невропатия (включително полирадикулоневропатия и синдром на Guillain-Barre)

- **Дихателна система**

Синдром на Goodpasture, облитериращ бронхиолит, интерстициална пневмония

- **Други НЛР**

Треска, лимфаденопатия, тромбофлебит, аденофталмия, хипермастия при жени и мъже.

### **Лекарствени и други взаимодействия**

- *Лекарствени продукти с миелотоксичен и нефротоксичен ефект*

D-пенициламин увеличава миело- и нефротоксичния ефекти на златните соли, антималяричните продукти, цитостатиците и имunosупресорите (такива като азатиоприн), оксифенбутазон и фенилбутазон. Тези лекарствени продукти да не се прилагат едновременно с купренил. Съществуват противоречиви мнения по отношение увеличената токсичност на D-пенициламин при пациенти, лекувани със златни соли. Някои автори препоръчват шест месечен интервал между лечението с двата лекарствени продукта, за да се намали токсичният риск, докато за други, предишно лечение със златни соли няма ефект върху токсичността на D-пенициламин.

- *Лекарствени продукти, съдържащи желязо*

Железните съединения намаляват резорбцията на D-пенициламин от храносмилателния тракт. Прилагането на железен сулфат намалява неговата бионаличност с 35%. Да се спазва най-малко двучасов интервал между приема на железни съединения и купренил. При пациенти, лекувани дълго време с D-пенициламин и приемачи лекарствени продукти, съдържащи желязо, токсичността на D-пенициламин може да се увеличи след края на приема им.

- *Антиацидни продукти, съдържащи магнезий и алуминий*

Смес от магнезиев оксид, алуминиев оксид и симетикон, намалява резорбцията на D-пенициламин от храносмилателния тракт и неговата бионаличност до 60%. Да се спазва най-малко двучасов интервал между прилагането на тези продукти и D-пенициламин.

- *Индометацин*

При пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с D-пенициламин (250 mg дневно), прилагането на индометацин в единични дози от 50 mg, увеличава риска от токсичност.



- *Пиридоксин*  
Продължителна терапия с D- пенициламин може да доведе до дефицит на витамин В6 (препоръчва се приемане доза от 25mg дневно).
- *Хлорохин.*  
Еднократното прилагане на хлороцин в доза 250mg при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с D- пенициламин, увеличава риска от неговата токсичност.
- *Пробенецид*  
Пробенецид намалява ефективността на D- пенициламин при пациенти с цистинурия.  
Двата продукта не бива да бъдат използвани едновременно при пациенти с хиперурикемия при цистинурия.

#### **Дозировка и начин на приложение**

Купренил се приема минимум 30 мин. преди хранене .

Дозата зависи от показанията.

#### Тежък активен ревматоиден артрит

##### *Възрастни*

125-500 mg в денонощие през първия месец. До достигане ремисия дозата се повишава всеки 4-12 седмици със 125-250 mg. След това се прилага минималната ефективна доза, позволяваща потискане симптомите на болестта. Ако в течение на 12 месеца не се достигне терапевтичен ефект, лечението се прекратява.

Поддържащата доза обикновено е 500-750 mg в денонощие. Да не се превишава дозата от 1.5 g в денонощие. След достигане на ремисия, продължаваща 6 мес., дозата постепенно да се намалява със 125-250 mg всеки 12 седмици.

##### *Хора в напреднала възраст*

Началната доза да не превишава 125 mg в денонощие през първия месец. След това може да се повишава на всеки 4-12 седмици със 125 mg до достигане ремисия. Да не се надвишава дозата от 1 g в денонощие.

#### Болест на Уилсон

Продуктът да се прилага на гладен стомах : от 30 мин. до 1 час преди хранене или 2 часа след вечеря.

##### *Възрастни*

1.5- 2.0 g, разделени в две дози. След достигане на ремисия дозата може да се снижи до 0.75-1.0 g в денонощие. При пациенти с отрицателен баланс на медта да се прилага минимална доза пенициламин.

##### *Хора в напреднала възраст*

20 mg/ kg тегло в денонощие , разделени в две дози. Дозата да се подбере по такъв начин, че да се достигне ремисия на болестта и да се задържи отрицателен баланс на медта.

##### *Деца*

Обикновено 20 mg/kg тегло в денонощие, разделени в две дози.



Минимална доза 500 mg в денонощие.

Цистинурия:

Преди всичко да се установи минималната ефективна доза чрез количествено определяне (хроматографски) концентрацията на аминокиселините в урината

*Разтваряне на цистинови камъни*

*Възрастни*

1-3 g в денонощие, разделени на дози.

Да се поддържа концентрацията на цистина в урината под 200 mg/l.

*Профилактично*

*Възрастни*

0.5-1.0 g в денонощие до момента то достигане концентрация на цистина в урината под 300 mg/l.

*Хора в напреднала възраст*

Назначават се минимална доза до момента на достигане концентрация на цистина в урината под 200 mg/l.

*Деца*

Назначават се минимална доза, позволяваща да се достигне концентрация на цистина в урината под 200 mg/l.

*Забележка:* Препоръчва се по време на лечението да се пият големи количества течности- не по-малко от 3 литра в денонощие. Пациентът да изпива 500 ml вода преди сън, а след това 500 ml през нощта, когато урината е по- концентрирана и кисела, отколкото през деня.

Обикновено, колкото повече течности изпива пациентът, толкова по- ниски са потребностите му от пенициламин.

Препоръчва се също диета, бедна на метионин, за да бъде по- ниско производството на цистин. Предвид ниското съдържание на белтъци, такава диета не се препоръчва на деца в периода на растеж и на бременни жени.

Отравяне с олово

*Възрастни*

1-1.5 g в денонощие , разделени на дози до момента на достигане отделяне на олово с урината в границите 0.5 mg в денонщие.

*Хора в напреднала възраст*

20 mg/kg тегло в денонощие , разделени на дози до момента на достигане отделяне на олово с урината в границите на 0.5 mg в денонощие.

*Деца*

20 mg/kg тегло в денонощие.

**Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

- При лечение с продукта всеки две седмици в течение на първите 6 месеца , а след това всеки месец да се провежда общо изследване на урината, морфологично изследване на кръвта с намазка и определение на тромбоцитите.
- Пациентът да бъде информиран за възможна поява на симптоми на гранулоцитопения и/или тромбоцитопения, такива като: треска, болки в



гърлото, петехиални кръвоизливи, хеморагия. При възникване на тези симптоми, незабавно да се уведоми лекарят.

- В хода на лечението могат да се появят белтък и /или кръв в урината, което бе могло да бъде симптом на започваща протеинурия. За тези синдроми трябва да се уведоми лекарят. При някои пациенти симптомите на протеинурия могат да затихват в хода на приемането на продукта, докато при други – да се задържат и тогава лечението с купренил трябва да се прекрати.
- При пациенти с цистинурия или болест на Уилсон, лекувани с пенициламин, при които са се появили изменения в урината, да се направи преценка на съотношението риск/полза. При приемащи купренил пациенти с цистинурия, се препоръчва един път годишно рентгенологично изследване за навременно откриване бъбречни камъни. Цистиновите камъни се образуват много бързо, понякога за 6 месеца.
- Независимо от немногочислените данни относно случаи на холестаза и токсичен хепатит, при прилагане на продукта се препоръчва на всеки 6 месеца да се провеждат функционални изследвания на черния дроб.
- Без отлагане трябва да се уведоми лекарят за поява на симптоми като задух след физическо усилие, необяснима кашлица или свирещо дишане. Да се проведе функционално изследване на черния дроб.
- Описани са случаи на миастеничен синдром, понакога водещ до развитие на *Myasthenia gravis*. Отпускане на клепачите, диплопия с отслабени мускули на очните ябълки често са ранни признаци на миастенията. В много случаи тези симптоми са обратими и изчезват с прекратяване приема на пенициламина.
- Обикновено на втората или третата седмица от началото на лечението у някои пациенти може да се наблюдава треска, съпътствана от обрив. Тези явления отзвучават няколко дни след спиране на продукта. В случай на сърбеж и алергична реакция (обрив) може да се приложат антихистаминни средства.
- Значително по-рядко след изтичане на 6 мес.или по-късно може да се появи алергична реакция от късен тип, под формата на обрив, който изисква спиране на продукта. Появата на обрив и треска, болка в ставите, увеличени лимфни възли и др. алергични реакции изисква, като правило , отменяне на пенициламина.
- Пациенти с повишена чувствителност към пеницилина и др.β- лактамни антибиотици могат да бъдат сенсibiliзирани към пенициламина ( кръстосана сенсibilизация ). Възможността от НЛР, предизвикани от онечиствания на пенициламин в процеса на производство с минимални количества пеницилин е изключена, поради синтетичния начин на производство.
- Предвид влиянието на пенициламина върху колагена и еластина , преди планирани хирургични интервенции дневната доза купренил да се намали до 250 mg.
- Терапията с прилагане пълна доза може да се възобнови само след окончателното зарастване на операционната рана.

### **Бременност и кърмене**

#### *Бременност*

Отсъстват контролирани изследвания при бременни жени.



Изпитания върху плъхове показват, че приемането на пенициламин в доза 6 пъти превишаваща максималната за хора, предизвиква дефекти на скелета и разцепване небцето при плода. Прилагането на продукта зависи от показанията.

- При ревматоидно ставно възпаление и цистинурия да не се прилага, поради данни за малформации при новородените.
- При болестта на Уилсон да се прилага само, ако очакваната полза за майката превишава потенциалните рискове за плода. В тези случаи се препоръчва снижение на денонощната доза до 1 g.
- Преди планирано цезарово сечение се препоръчва намаляване денонощната доза до 250 mg, през последните 6 седмици от бременността и до момента на зарастване на раната.

#### **Кърмене**

Няма изследвания за отделяне на лекарствения продукт в млякото, поради което не се препоръчва назначаването на кърмачки.

#### **Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

В литературата няма информация за влияние на D-пенициламин върху психомоторните способности, способността за шофиране и работата с машини. При някои пациенти, лекувани продължително с D-пенициламин се появява **оптичен неврит**, вероятно свързан с дефицит на витамин B6, резултатът е зрителни нарушения. D-пенициламин може да причини и **миастения**, симптом на която е диплопията. Появата на тези нарушения по време на терапията с Купренил е **контраиндикация** за шофиране и работа с машини.

#### **Срок на годност**

2 години

#### **Специални условия на съхранение**

Да се пази от светлина и влага.

Да се съхранява под 25 ° C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

#### **Опаковка**

100 филм таблетки в пластмасов флакон, опакован в картонена кутия с всички необходими означения и информационна листовка.

#### **Име и адрес на производителя**

Polfa Kutno SA.

25 Sienkiewicza Street

99-300 Kutno

Poland

#### **Дата на последна редакция**

