

24.04.2020

НД РБ

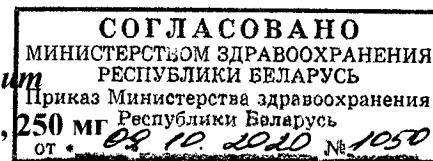
927 - 2020 Информация для пациента

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

КУПРЕНИЛ

Пеницилламин/Penicillaminum

таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг



Прочитайте внимательно этот листок-вкладыш перед тем, как начать применение препарата!

Храните этот листок-вкладыш. Вам может потребоваться перечитать его опять. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, пожалуйста, проконсультируйтесь с Вашим врачом.

Общая характеристика

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, фиолетово-розового цвета, круглые, с однородной поверхностью, без пятен и повреждений

Состав:

1 таблетка содержит:

пеницилламин	250,0 мг
картофельный крахмал	43,75 мг
лактоза моногидрат	166,25 мг
Повидон (поливинилпирролидон)	25,00 мг
тальк	10,00 мг
магния стеарат	5,00 мг

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 4000, титана двуокись E171, лак азорубиновый E122

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: Специфические противоревматические средства. Пеницилламин и его аналоги.

Фармакологические свойства

Купренил является лекарственным средством, обладающим высокой комплексообразующей активностью по отношению к металлам. Действие препарата заключается в захвате ионов металлов, главным образом меди, ртути, мышьяка, свинца, железа и кальция. Это препарат выбора при болезни Вильсона (гепато-лентикулярная дегенерация). Причиной болезни является неправильный метаболизм меди, которая накапливается в разных органах: мозге, почках, печени, глазном яблоке. Препарат уменьшает резорбцию меди из пищи и устраняет ее избыток из тканей.

Положительные результаты достигаются также при лечении ревматоидного воспаления суставов. Механизм действия пеницилламина при ревматоидном артрите не известен. Пеницилламин снижает концентрацию иммуноглобулинов (IgM), комплексов в сыворотке и синовиальной жидкости с небольшим снижением концентрации общего сывороточного иммуноглобулина. В экспериментальных исследованиях *in vitro* пеницилламин ингибирует активность Т-лимфоцитов, не влияя на активность В-лимфоцитов.

У пациентов с цистинурией пеницилламин образует комплексы с цистином, что приводит к образованию пеницилламин-цистеин дисульфида, который лучше растворяется в воде, чем цистин, и легко выводится почками из организма. В результате концентрация цистина в моче значительно снижается, что имеет большое значение в профилактике образования цистиновых камней.

927 - 2020

Показания к применению

- тяжелый активный ревматоидный артрит, при отсутствии эффекта от терапии препаратами первой линии;
- болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация);
- Цистинурия

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Дозы и способ применения

Внутрь. Режим дозирования зависит от заболевания.

Купренил применяют не менее чем за 30 минут до приема пищи.

Применение у детей и подростков

Таблетки Купренил на части не делятся. Из-за содержания в таблетке 250 мг пенициллина данное средство не может быть назначено детям до 12 лет для начальной терапии и на этапе подбора дозы.

При болезни Вильсона

Взрослые: суточная доза от 1500 мг до 2000 мг в сутки, разделенная на разовые дозы. После получения ремиссии суточная доза может быть снижена до 750-1000 мг. У пациентов с отрицательным балансом меди следует использовать минимальную эффективную дозу пенициллина. Дозу 2000 мг в сутки не следует назначать в течение более одного года.

Применение у пациентов пожилого возраста. Суточная доза 20 мг/кг, разделенная на разовые дозы. Дозу пенициллина следует подобрать так, чтобы достичь ремиссии болезни и удержать отрицательный баланс меди.

Применение у детей: средняя терапевтическая доза составляет 20 мг/кг в сутки, разделенная на 2 или 3 приема за один час до еды. Для детей старше 12 лет средняя терапевтическая доза обычно составляет от 0,75 г до 1 г в сутки.

При лечении цистинурии

Взрослые: суточная доза от 500 до 1000 мг в сутки до достижения концентрации цистина в моче менее чем 300 мг/л.

Применение у пациентов пожилого возраста. Следует назначать минимальную дозу до достижения концентрации цистина в моче менее 200 мг/л.

Применение у детей: от 20 до 30 мг/кг в сутки, разделенная на 2 или 3 приема за один час до еды до достижения концентрации цистина в моче менее 200 мг/л.

Внимание

Во время лечения рекомендован прием жидкости в количестве не менее 3 литров в сутки.

Пациент должен выпивать 500 мл воды перед сном, а затем 500 мл ночью, поскольку ночью моча более концентрированная и более кислая, чем в течение дня. Как правило, чем больше пациент пьет жидкости, тем меньшая доза пенициллина может быть ему назначена.

Кроме того, рекомендуется диета с низким содержанием метионина и цистина. Такая диета не может быть рекомендована детям в период роста или женщинам во время беременности из-за низкого содержания белка.

При лечении тяжелого активного ревматоидного артрита

Взрослые: суточная доза от 125 мг до 250 мг в первый месяц назначения.

Далее доза может быть увеличена на 125-250 мг каждые 4 недели в течение 12 недель до достижения ремиссии. Следует использовать минимальную эффективную дозу, которая позволяет достигнуть ингибирования симптомов болезни. Прием лекарственного средства должен быть прекращен, если необходимый эффект не достигнут в течение 12 месяцев лечения.

Средняя терапевтическая доза составляет от 500 мг до 750 мг в сутки. После получения ремиссии продолжительностью шесть месяцев рекомендуется постепенное снижение дозы на 125-250 мг каждые 12 недель.

9 27 - 2020

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗАПРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь. 1500

Не следует использовать дозу лекарственного средства, превышающую 1500 мг в сутки.

Применение у пациентов пожилого возраста. Начальная доза не должна превышать 125 мг ежедневно в течение первого месяца приема. Доза может быть увеличена на 125 мг каждые 4 недели в течение 12 недель до достижения ремиссии.

Не следует использовать дозу лекарственного средства, превышающую 1000 мг в сутки.

Применение у детей: средняя терапевтическая доза составляет от 15 до 20 мг/кг в сутки.

Начальная доза должна быть ниже (от 2,5 до 5,0 мг/кг в день), доза постепенно повышается каждые 4 недели в течение периода от 3 до 6 месяцев.

Побочное действие

Побочные явления приведены, начиная с самых частых, согласно следующей шкале:

- очень частые ($\geq 1/10$);
- частые ($\geq 1/100$ но $< 1/10$);
- нечастые ($\geq 1/1000$ но $< 1/100$);
- редкие ($\geq 1/10000$ но $< 1/1000$);
- очень редкие ($< 1/10000$), не известны (на основании доступных данных частота не может быть определена)

Инфекции и инвазии

Редкие: воспаление бронхов.

Расстройства иммунной системы

Частые: аллергические реакции.

Расстройства крови и лимфатической системы

Частые: тромбоцитопения, увеличение лимфатических узлов.

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

Общие расстройства и расстройства в месте введения

Частые: лихорадка.

Мышечно-скелетные расстройства и нарушения соединительной ткани

Частые: суставные боли.

Редкие: миастения, волчанкоподобный синдром.

Заболевания почек и мочевых путей

Частые: повреждение почечных клубочков, инфекция мочевых путей.

Редкие: синдром Гудпасчера.

Расстройства дыхательной системы, грудной клетки и средостения

Частые: воспаление бронхов.

Расстройства кожи и подкожной клетчатки

Частые: крапивница, эритема, зуд.

Редкие: эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырьчатка.

Заболевания печени и желчных путей

Редкие: холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны органа зрения

Редкие: воспаление зрительного нерва.

Заболевания уха и лабиринта

Редкие: шум в ушах.

Желудочно-кишечные расстройства

Частые: воспаление полости рта.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к пенициллину, пеницилламину или другим ингредиентам, входящим в состав лекарственного средства;
- беременность и период кормления грудью;
- системная красная волчанка;
- миастения гравис;
- почечная недостаточность;
- ослабление деятельности кроветворной системы;
- агранулоцитоз или апластическая анемия в связи с лечением пеницилламином;
- у больных, принимавших раньше препараты золота, после которых появилась протеинурия;
- сопутствующее применение с препаратами золота, противомаларийными лекарственными препаратами, противоопухолевыми средствами, оксифенбутазоном или фенилбутазоном;
- больные, страдающие ревматоидным артритом с ухудшением работы почек в настоящем или прошлом;
- больные, страдающие хроническим отравлением свинцом, у которых на рентгенографии желудочно-кишечного тракта обнаружено наличие соединений свинца. Терапия пеницилламином может начинаться после устранения таких соединений.

Передозировка

В случае острой передозировки необходима безотлагательная медицинская помощь и устранение еще нерезорбированного лекарственного средства, применение стандартной процедуры и тщательное наблюдение с назначением симптоматической терапии.

Симптомы передозировки: повышение температуры тела, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, редко - рвота, диарея, изменение вкусовых ощущений, отсутствие аппетита), внезапная мышечная слабость, нарушение функции почек, отеки, аллергические реакции, проявляющиеся кожными высыпаниями.

Аллергические реакции: прекращают применение пеницилламина и применяют кортикостероиды, затем возобновляют применение пеницилламина, начиная с минимальных доз лекарственного средства и постепенно повышая их до момента достижения эффективной терапевтической дозы.

Дефицит железа и витамина В₆: компенсируют дефицит железа и витамина В₆.

Нарушение вкуса: от 5 до 10 мг меди в сутки в форме 5-10 капель 4% раствора $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ во фруктовом соке, разделенные на два приема.

Медь нельзя назначать пациентам с болезнью Вильсона.

Меры предосторожности

В случае пропуска дозы препарата Купренил следует принять очередную дозу в обычное время. Не следует в таком случае применять двойную дозу для восполнения пропущенной дозы.

У некоторых больных, получающих пеницилламин, наблюдались апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, синдром Гудпасчера и миастения гравис.

При применении лекарственного средства требуется постоянный врачебный надзор: полное исследование крови (включая уровень тромбоцитов) и мочи каждые три дня,

927 - 2020

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
неврологические

потом каждую неделю; контроль функции почек; исследования каждый месяц.

Пациентам должно быть поручено оперативно сообщать о развитии признаков и симптомов гранулоцитопении и/или тромбоцитопении, таких как лихорадка, боль в горле, озноб, синяки или кровотечения. В случае появления этих симптомов нужно незамедлительно повторить вышеперечисленные лабораторные исследования. Лейкопения имеет гранулоцитарную природу и может быть либо связана с увеличением эозинофилов либо не иметь взаимосвязи с увеличением эозинофилов. Подтвержденное уменьшение уровня лейкоцитов ниже $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ является основанием для прекращения терапии.

Тромбоцитопения может быть характерной причиной снижения или отсутствия мегакариоцитов в мозгу, когда она является частью апластической анемии. В других случаях тромбоцитопения предположительно имеет иммунную причину, так как число мегакариоцитов в мозге, как сообщается, находится в норме, а иногда и увеличивается. Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, даже в отсутствие клинических кровотечений, требует по крайней мере временного прекращения приема пенициллина.

Прогрессивное снижение как тромбоцитов так и лейкоцитов в трех последовательных определениях, в случае даже если значения находятся в пределах нормы, также требует по крайней мере временного прекращения приема пенициллина.

Протеинурия и гематурия, которые могут быть симптомами начала гломерулонефрита, могут возникнуть во время терапии пенициллинами. Больные, у которых имеются такие симптомы, должны находиться под тщательным наблюдением. Если возникает протеинурия и гематурия, врач должен удостовериться, что симптомы гломерулонефрита связаны с применением пенициллина.

Для пациентов с ревматоидным артритом, у которых развивается умеренная степень протеинурии, терапия пенициллинами может быть продолжена при условии, что будет проводиться количественное 24-часовое определение белка в моче с интервалом от 1 до 2 недель. Дозу пенициллина не следует увеличивать в соответствии с этими обстоятельствами. Протеинурия, которая превышает 1 г/24 часа или постепенно усиливается, требует либо прекращения приема препарата, либо снижения дозы. Как сообщается, у некоторых пациентов протеинурия исчезла после уменьшения дозировки.

У пациентов с ревматоидным артритом прием пенициллина должен быть прекращен, если развиваются необъяснимая макрогематурия или стойкая микроскопическая гематурия.

Если возникают изменения в моче у больных цистинурией и болезнью Вильсона, следует произвести оценку риска лечения пенициллинами.

Больным цистинурией, получающих пенициллин, рекомендуется делать рентгенографию один раз в год для определения возникновения камней в почках.

Следует производить анализы на проверку функции печени с 6-месячными интервалами в связи с риском возникновения внутрипеченочного холестаза и токсического гепатита.

Синдром Гудпасчера наблюдается редко. Появление патологических изменений в анализах мочи, а также кровохарканья и инфильтратов в легких на рентгенограмме требует немедленного прекращения приема пенициллина.

Несмотря на то, что острый бронхит встречается редко, пациенты должны быть предупреждены о необходимости немедленно сообщить врачу о появлении таких симптомов, как одышка при физической нагрузке, кашель, хрипы. У таких больных должно быть проведено обследование легких.

Сообщалось о миастеническом синдроме. Симптомы ранней миастении включают в себя птоз и двоение в глазах. Миастенический синдром обычно исчезает спонтанно, когда пенициллин отменяется.

927 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь № 10/00010-20 от 10.01.2020

Во время лечения пеницилламином могут наблюдаться различные формы пузырчатки. О случаях пузырчатки вульгарной и пузырчатки листовидной сообщается чаще, как правило, на поздних стадиях лечения. Наличие симптомов себореи может затруднять раннюю диагностику пузырчатки листовидной. При подозрении на пузырчатку лечение пеницилламином должно быть прекращено.

Лихорадка может возникать у некоторых больных обычно на второй и третьей неделе лечения пеницилламином. Лихорадка может сопровождаться сыпью. В случае развития лихорадочного состояния у пациентов с болезнью Вильсона или цистинурией прием препарата следует прекратить до исчезновения этого состояния. После пеницилламина следует применять в меньших дозах с постепенным их увеличением до достижения желаемых. Системная стероидная терапия может быть необходима и обычно полезна для пациентов с повторным развитием лихорадочного состояния.

В случае развития лихорадочного состояния у пациентов с ревматоидным артритом прием пеницилламина следует прекратить, так как существуют другие альтернативные схемы лечения, а повторное назначение пеницилламина приводит у большого количества пациентов к рецидиву.

Следует наблюдать за проявлением аллергических реакций на коже и слизистых оболочках, так как встречаются ранние и поздние сыпи. Ранние сыпи наблюдаются в течение первых нескольких месяцев приема препарата и являются более распространенными. Обычно это общая зудящая, эритематозная, розеолизная или кореподобная сыпь, сходная с аллергическими сыпями от других препаратов. Ранняя сыпь обычно исчезает через день после прекращения приема пеницилламина и изредка возвращается при повторном приеме препарата в меньших дозах. Зуд и раннюю сыпь часто можно устранить сопутствующим приемом антигистаминных средств. Менее распространенные поздние сыпи наблюдаются обычно после шести и более месяцев приема препарата. В этом случае следует прекратить прием пеницилламина. Этот вид сыпей обычно появляется на туловище, сопровождается сильным зудом и обычно не восприимчив к местной кортикостероидной терапии. Поздние сыпи могут исчезать в течение нескольких недель после прекращения приема пеницилламина и обычно возобновляются в случае повторного назначения.

Появление сыпи на фоне лихорадки, артралгии, лимфаденопатии или других аллергических реакций требует отмены пеницилламина.

У определенных пациентов может быть положительным тест на антинуклеарные антитела и у некоторых из них может развиваться синдром красной волчанки, схожий с аналогичным после приема других лекарственных средств. Синдром красной волчанки не связан с гипокомплементемией и может быть без нефропатии. Положительный тест на антинуклеарные антитела не является обязательным условием прекращения приема лекарственного средства, однако врачу следует иметь в виду возможность развития синдрома красной волчанки в будущем.

У некоторых пациентов может развиваться оральные язвы, которые в некоторых случаях имеют вид афтозных стоматитов. Стоматиты обычно возобновляются при провокационной пробе, но часто исчезают при снижении дозы. Очень редко сообщалось о хейлозе, глоссите, гингивостоматите. Патологические состояния полости рта дозозависимы и могут устраняться снижением дозы или отменой препарата.

У некоторых пациентов может развиваться гипогевзия (притупление или уменьшение вкусового восприятия). Это может длиться два, три или более месяцев и выражается в общей потере вкуса; однако исчезает, несмотря на продолжение приема пеницилламина. Такое ослабление вкуса является редким у пациентов с болезнью Вильсона.

Пеницилламин не следует принимать совместно с препаратами золота, противомаларийными и цитотоксическими препаратами, оксифенбутазоном или фенилбутазоном, так как они имеют схожие серьезные гематологические и ренальные побочные эффекты.

927 - 2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь № 30/001-13/34

Пациенты, у которых терапия препаратами золота вызывает серьезных токсических эффектов, могут быть подвержены серьезным побочным эффектам от пенициллина, но не обязательно такого же типа. В случае отмены препаратов золота, из-за отсутствия эффекта, пенициллин можно применять по истечении 6 месяцев.

Больные, у которых есть аллергия на пенициллин, могут реагировать аналогично и на пенициллин (перекрестная чувствительность).

Пациентам с болезнью Вильсона или цистинурией следует принимать 25 мг/день пиридоксина вследствие увеличения потребности в этом витамине при лечении пенициллином. Пациенты могут принимать и поливитаминные комплексы, однако нет доказательства того, что недостаток любого другого витамина может быть связан с приемом пенициллина. При болезни Вильсона мультивитаминные комплексы не должны содержать меди.

Пациенты с ревматоидным артритом, получающие несбалансированную и/или дефицитарную диету, также должны получать суточную добавку пиридоксина. Не следует дополнительно принимать минеральные вещества, так как они могут блокировать действие пенициллина. Может развиваться дефицит железа особенно у детей и женщин во время менструации. При болезни Вильсона это может быть связано с тем, что диета с низким содержанием меди также имеет низкое содержание железа. При цистинурии диета с низким содержанием метионина может вызвать дефицит железа. Если необходимо, то железо следует назначать короткими курсами, но промежуток времени между приемом железа и пенициллина должен составлять не менее двух часов, так как оральный прием железа снижает эффективность пенициллина.

Пенициллин вызывает увеличение количества растворимого коллагена. У крыс это приводит к торможению нормального заживления кожи, а также уменьшению прочности неповрежденной кожи. У человека препарат может быть причиной повышенной рыхлости кожи на участках, особенно тех, которые подвергаются давлению или травмам, таких как плечи, локти, колени, пальцы ног и ягодицы. Могут возникать кровоизлияния в виде пурпурных участков с внешними кровотечениями при разрыве кожи или в виде пузырьков, содержащих темную кровь. Оба типа являются прогрессивными. Было установлено, что нет явной связи с кровотечением в других частях организма и нарушением свертываемости. Лечение пенициллином можно продолжать в присутствии этих поражений. Они могут не повторяться при уменьшении дозы. В других сообщениях о последствиях, связанных с действием пенициллина на коллаген, указываются на чрезмерные складки кожи и развитие маленьких белых папул на местах венепункции и хирургического вмешательства.

Ввиду влияния пенициллина на коллаген и эластин, любые хирургические вмешательства (включая стоматологические) в период применения лекарственного средства следует производить с осторожностью, рекомендуется уменьшить дозировку до 250 мг перед запланированным хирургическим вмешательством. Лечение не следует возобновлять до тех пор, пока не будет достигнуто полное выздоровление.

Пациентам с нарушением функции почек следует соответственно снижать дозу лекарственного средства и применять его с осторожностью.

Лекарственное средство содержит лактозу и не должно назначаться пациентам с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозо-галактозы. В связи с наличием лака азорубинового (E122) лекарственное средство может вызывать аллергические реакции.

Беременность и лактация

Контролируемые исследования у беременных женщин отсутствуют.

Испытания на животных показывают, что пенициллин после применения у крыс доз, в шесть раз превышающих дозы, рекомендуемые у людей, вызывает у плода дефекты скелета и расщепление неба. Отсутствуют данные, касающиеся проникновения

927 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

лекарственного средства в молоко кормящих матерей. Назначение препарата в период беременности и кормления грудью противопоказано. Назначение препарата женщинам в период беременности может быть рассмотрено врачом только в случае болезни Вильсона, когда прием пенициллина может быть продолжен в минимально эффективных дозах (суточную дозу рекомендовано ограничить до 750 мг; если планируется кесарево сечение, рекомендуется уменьшить суточную дозу до 250 мг в течение последних 6 недель беременности и до момента заживления операционных ран).

**Влияние на способность к вождению автотранспортных средств
и обслуживанию движущихся механических устройств**

Препарат не оказывает влияния на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию движущихся механических устройств.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Купренил является антагонистом витамина В₆, увеличивает выведение пиридоксина с мочой, может способствовать развитию анемии или периферического неврита.

При назначении препаратов железа должен соблюдаться двухчасовой перерыв между приемом данных препаратов и пенициллина.

Пенициллин не следует назначать одновременно с лекарственными средствами, которые подавляют функцию костного мозга, такими как, препараты золота, противомалярийные препараты, цитостатики, оксифенилбутазон или фенилбутазон (см. раздел «Противопоказания»).

Препарат нельзя применять с лекарственными средствами, которые могут вызывать повреждение костного мозга.

Препарат образует с тяжелыми металлами стойкие комплексные соединения.

Условия хранения

Препарат следует хранить в плотно закрытой упаковке, при температуре от 15 до 25 °С. Препарат следует хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

Полиэтиленовая банка с защитной мембраной и с полипропиленовой навинчивающейся крышкой, содержащая 100 таблеток вместе с листком - вкладышем помещена в картонную коробку.

Производитель, адрес

ТЕВА Оперативн Поланд Ср.з.о.о. ул. Могильска 80, 31-546 Краков, Польша

Представительство производителя в Республике Беларусь:

Телефон/факс: +375(17) 218-14-84;

Для обращений, связанных с возникновением нежелательных реакции,

e-mail: Safety.Belarus@tevapharm.com;

Для запроса медицинской информации e-mail: medinfo.belarus@teva.by.