

## **Состав**

*действующее вещество:* пеницилламин;

1 таблетка содержит пеницилламина 250 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал картофельный, повидон, тальк, магния стеарат, гипромеллоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171), азорубин (Е 122).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* фиолетово-розовые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гладкой поверхностью, без пятен и повреждений.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Специфические противовоспалительные средства. Код АТХ М01С С01.

## **Фармакодинамика**

Пеницилламин - синтетический препарат, продукт распада пенициллина; от цистеина отличается наличием двух метильных групп. Он образует стабильные растворимые комплексные соединения с ионами тяжелых металлов, которые выводятся из организма с мочой. Имеет высокую комплексообразующих активность в отношении ионов меди, ртути, свинца, железа и кальция. Способность лекарственного средства образовывать хелатные соединения с медью делает его средством выбора для лечения гепатолентикулярная дегенерации (болезни Вильсона). Причиной болезни является нарушение метаболизма меди, что приводит к ее накоплению в различных органах: головном мозге, почках, печени, глазном яблоке. Лекарственное средство Купренил® снижает всасывание меди из пищи и способствует удалению ее из тканей организма. Кроме того, препарат является эффективным средством при тяжелой форме свинцового отравления, при отравлении другими тяжелыми металлами, в частности железом, ртутью.

Механизм действия пеницилламину при ревматоидном воспалении суставов не изучен. Пеницилламин снижает концентрацию ревматоидного фактора (IgM) и комплексов иммуноглобулинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости с

незначительным снижением общей концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови.

*In vitro* пеницилламин тормозит активность Т-лимфоцитов, не влияя на В-лимфоциты.

Пеницилламин оказывает протиуролитическое действие. У больных цистинурии пеницилламин образует комплексы с цистином, вследствие чего образуется пеницилламин-цистеина дисульфид, который растворяется лучше, чем цистин, и легко выделяется почками. В результате этого концентрация цистина в моче значительно уменьшается, что имеет большое значение в профилактике цистиновых камней. При правильном лечении цистиновые камни постепенно растворяются.

### **Фармакокинетика**

Пеницилламин легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигает максимальной концентрации в крови через 2 часа. Лекарственное средство Купренил® метаболизируется в две фазы: период полувыведения первой фазы составляет 1 час, второй - 5 часов. Препарат проникает почти во все ткани организма. Примерно 80% Купренил® выводится с калом и мочой в течение 48 часов.

### **Показания**

- Тяжелый активный ревматоидный артрит.
- Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация).
- Цистинурия.
- Отравление свинцом.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Системная красная волчанка.
- Беременность (кроме случаев наличия у беременной болезни Вильсона) и период кормления грудью.
- Апластическая анемия или агранулоцитоз в анамнезе, связанные с пеницилламином.
- Ревматоидное воспаление суставов с одновременным или имеющейся в анамнезе дисфункцией почек - из-за возможности негативного влияния пеницилламину на почки.

- Хроническое отравление свинцом в случае рентгенологически подтвержденной наличия свинца в желудочно-кишечном тракте. Применение препарата можно начать после удаления свинца из желудочно-кишечного тракта. Дослідження на животных свидетельствуют, что пеницилламин может быть неэффективным и опасным, если в течение его применения происходит избыточное поступление свинца в организм.
- Одновременное применение препаратов золота, противомаларийных средств, цитостатиков, оксифенилбутазону, фенилбутазоном, которые, как и пеницилламин, вызывают побочные реакции со стороны кроветворной системы и почек.
- Умеренная или тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелая тромбоцитопения, связанная с пеницилламином.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Лекарственное средство Купренил® повышает потребность организма в витамине В6.

Пеницилламин является антагонистом пиридоксина, увеличивает выделение пиридоксина с мочой, что может привести к возникновению анемии или периферического неврита.

Препарат образует комплексные соединения с тяжелыми металлами, поэтому при одновременном лечении препаратами железа следует выдерживать интервал в 2:00 между приемом этих препаратов и пеницилламину.

Купренил® нельзя применять вместе с лекарственными средствами, которые подавляют функцию костного мозга, такими как препараты золота, противомаларийные средства, цитостатики, оксифенилбутазон, фенилбутазон.

Антациды уменьшают всасывание препарата.

Пероральная абсорбция дигоксина может уменьшаться при одновременном применении с пеницилламином.

Одновременное применение пеницилламина и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или других нефротоксических средств повышает риск нарушения функции почек.

Пеницилламин может усиливать дискразию крови, обусловленную клозапином.

Пероральная абсорбция пеницилламина может уменьшаться при одновременном применении с цинком; абсорбция цинка тоже может уменьшаться вследствие

приема пеницилламину.

Сообщалось о реактивации флебита при одновременном применении пеницилламина и диазепама.

Сообщалось о неожиданную гипогликемию у пациентов с диабетом I типа через 6-8 недель после применения пеницилламина для лечения ревматоидного артрита. Пациенты нуждались снижении дозы инсулина. Данное явление может иметь иммунологическую природу.

Пробенецид может уменьшать терапевтические эффекты пеницилламина относительно цистинурии. Предполагается, что совместное применение пеницилламина и пробенецида пациентам с гиперурикемией нецелесообразно.

### **Особенности применения**

При применении Купренил® нужен постоянный контроль со стороны врача. При применении препарата необходимо каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев его применения, а затем каждый месяц проводить общий анализ мочи, морфологический анализ крови с мазком, а также определять количество тромбоцитов. Больных необходимо проинформировать о возможности появления таких симптомов нейтропении и тромбоцитопении, как лихорадка, боль в горле, озноб, петехиальные кровоизлияния, кровотечения. При появлении этих симптомов следует повторить вышеупомянутые исследования.

Обычно на 2-м или 3-й неделе от начала лечения у некоторых больных может наблюдаться лихорадка как реакция на лекарственное средство. Лихорадка может сопровождаться сыпью. Аллергическая реакция третьего типа в виде сыпи обычно прекращается в течение нескольких дней после отмены препарата и редко появляется при возобновлении его применения в низких дозах.

При появлении зуда и сыпи можно применять антигистаминные препараты.

Значительно реже (через 6 месяцев или позже после начала применения препарата) отмечается аллергическая реакция позднего типа в виде сыпи, которая требует отмены препарата.

Появление медикаментозного сыпи с лихорадкой, болью в суставах, увеличением лимфатических узлов и другими аллергическими симптомами требует, как правило, отмены препарата.

Больные с аллергией на пенициллин могут быть сенсibilизированные к пеницилламину (перекрестная сенсibilизация). Возможность возникновения

побочных эффектов, вызванных загрязнением пеницилламину следовой количеством пенициллина в процессе производства, исключена, поскольку сейчас пеницилламин производится синтетически, а не путем расщепления пенициллина.

За действия пеницилламину на коллаген и эластин перед плановым хирургическим вмешательством суточную дозу препарата следует снизить до 250 мг. Лечение с применением больших доз препарата можно возобновить только после полного заживления послеоперационных ран.

У некоторых пациентов, принимающих пеницилламин, возникают такие нарушения: апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, синдром Гудпасчера и миастения.

В период лечения возможно появление таких симптомов, как протеинурия и гематурия, что может быть признаком начала гломерулонефрита, который может привести к нефротического синдрома. Следует установить надзор за такими больными. У некоторых больных симптомы протеинурии могут исчезать без отмены препарата, тогда как другим больным лечение пеницилламином следует прекратить. При появлении протеинурии и гематурии врач должен удостовериться, что симптомы поражения клубочков связанные с лечением.

Если при лечении пеницилламином у пациентов с болезнью Вильсона или цистинурии наблюдаются изменения в моче, следует оценить соотношение риска дальнейшего применения препарата и терапевтической пользы. При лечении цистинурии пеницилламином рекомендуется проводить 1 раз в год рентгенологическое исследование почек и мочевыделительной системы для быстрого выявления нефролитив. Цистиновые камни образуются быстро, иногда в течение 6 месяцев.

Несмотря на малое количество данных о случаях внутрипеченочного холестаза и токсического гепатита, рекомендуется каждые 6 месяцев в течение всего периода применения лекарственного средства проводить функциональные исследования печени.

Хотя острый бронхит наблюдается редко, следует предостеречь больных, чтобы немедленно сообщили врачу о появлении таких симптомов, как одышка при физической нагрузке, кашель неясной этиологии, свистящее дыхание. Следует рассмотреть необходимость проведения функционального исследования легких.

Описаны случаи миастенического синдрома, иногда приводили к развитию миастении. Опущение век, диплопия с ослаблением мышц глазных яблок часто являются ранними симптомами миастении. Симптомы миастении в большинстве

случаев исчезают после отмены пеницилламину.

При появлении пузырьчатки лечения пеницилламином следует прекратить.

Лечение пузырьчатки: высокие дозы кортикостероидов в монотерапии или иногда в сочетании с иммуносупрессивными средствами. Обычно лечение продолжается несколько недель или месяцев, а в некоторых случаях - более 1 года.

Пациенты, прекративших лечение препаратами золота из-за наличия тяжелых побочных реакций, относятся к группе повышенного риска возникновения побочных реакций при лечении пеницилламином.

Если лечение пеницилламином было приостановлено по каким-то причинам, его следует возобновлять с низких доз и постепенно увеличивать их до достижения эффективной терапевтической дозы.

Особенно тщательный контроль необходим пациентам пожилого возраста.

Повышенная токсичность наблюдалась в этой категории пациентов независимо от функции почек.

Возможна обратная потеря вкуса. Минеральные добавки для преодоления этого явления не рекомендуются.

Ухудшение неврологической симптоматики болезни Вильсона (дистония, ригидность, тремор, дизартрия) регистрировались после применения пеницилламину. Это может быть следствием перераспределения меди из печени в мозг.

Возможно увеличение груди, как у женщин, так и у мужчин, как редкое осложнение лечения пеницилламином. даназол

успешно применяют для лечения этого явления, если оно не исчезает после прекращения лечения.

Одновременное применение НПВП и других нефротоксических препаратов увеличивает риск повреждения почек.

Если пациенту рекомендовано лечение пероральными препаратами железа, дигоксина, антацидами, необходимо выдержать 2-часовой интервал после приема пеницилламину.

Антигистаминные препараты, назначение стероидов или временное снижение дозы контролирует риск аллергических реакций.

В случае отмены препаратов золота, из-за отсутствия эффективности, применение Купренилу® можно начинать через 6 месяцев.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Купренилу® и противовоспалительных средств или других средств, которые могут вызвать нарушение функции костного мозга.

У больных ревматоидным артритом терапию пенициламином нужно прекратить, если развивается макрогематурия или стойка микрогематурия неясной этиологии.

У некоторых пациентов может наблюдаться положительный результат теста на антинуклеарные антитела (АНА), а в некоторых из них может быть диагностировано красная волчанка. Волчанка как синдром, аналогичный медикаментозной волчанке, может быть связан с другими лекарственными средствами. Красная волчанка как синдром не связан с гипокомплементемией, может быть и без нефропатии. Положительный тест на АНА не является обязательным условием прекращения лечения. Однако следует иметь в виду возможность развития красной волчанки, как синдрома, в будущем.

У некоторых пациентов могут развиваться язвы ротовой полости, которые иногда имеют вид афтозного стоматита. Также сообщалось о хейлит, глоссит и гингивостоматит. Эти язвы ротовой полости часто связаны с дозой и могут требовать ограничения дозы, но не требуют отмены препарата.

Следует применять с осторожностью пациентам с легкой степенью почечной недостаточности.

После любого изменения дозы следует проводить полный анализ крови (включая уровень тромбоцитов) и мочи.

Лечение следует прекратить, если наблюдается уменьшение количества лейкоцитов или тромбоцитов или появляется прогрессирующая или серьезная протеинурия или гематурия.

В связи с тем, что пеницилламин повышает потребность организма в витамине В6, пациентам можно назначать пиридоксин ежедневно в дозе 25 мг в течение длительного времени, особенно если они находятся на ограничительной диете.

Это лекарственное средство содержит лактоза. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозо-галактозы не следует назначать этот препарат. Купренил® содержит азорубин (Е 122), который может вызвать аллергические реакции.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Лекарственное средство считается безопасным и не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *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 максимальну 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 вроджені 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 вроджені 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 кесарського 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.

## **Способ применения и дозы**

Режим дозування залежить від показань. Лікарський засіб Купреніл<sup>®</sup> 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 лікарського засобу. Потім дозу підвищують протягом 4–12 тижнів на 125–250 мг до досягнення ремісії, після чого застосовують мінімальну ефективну дозу. Якщо протягом 12 місяців застосування препарату терапевтичний ефект не досягається, застосування лікарського засобу 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, 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. Доза не має перевищувати 1 г лікарського засобу на добу.

*Дітям* - зазвичай підтримуюча доза становить 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 не слід застосовувати довше, ніж протягом 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. Для дітей віком від 12 років зазвичай доза лікарського засобу становить 0,75–1 г на добу. 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.

#### **Дети**

Препарат в данной дозировке применяют детям старше 12 лет согласно разделу «Способ применения и дозы».

#### **Передозировка**

Случаи острого отравления пенициламином не наблюдалось. Но в терапевтических дозах препарат может вызывать различные нежелательные побочные реакции.

*Симптомы.* Могут возникать острые аллергические реакции, особенно в начале лечения.

Возможно возникновение перекрестной сенсибилизации с пенициллином.

*Лечение.* Лечение симптоматическое.

*Аллергические реакции:* прекращают применение препарата и применяют кортикостероиды, затем восстанавливают применения пеницилламину, начиная с минимальных доз, постепенно достигая эффективных терапевтических доз.

*Дефицит железа и витамина В6:* компенсируют недостаточность железа и витамина В6.

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

Медь нельзя применять пациентам с болезнью Вильсона.

## **Побочные реакции**

*Частота побочных реакций определены следующим образом:* очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных не может быть определена).

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения.* Редко хронический бронхит.

*Со стороны пищеварительной системы.* Редко холестатическая желтуха.

*Со стороны органов слуха.* Редко: шум в ушах.

*Со стороны иммунной системы.* Часто реакции гиперчувствительности.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.* Часто артралгия. Редко миастения гравис (myasthenia gravis), волчаночноподобный синдром.

*Со стороны крови и лимфатической системы.* Часто тромбоцитопения, увеличение лимфатических узлов. Нечасто агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.* Часто гломерулонефрит, инфекция мочевыводящих путей. Редко синдром Гудпасчера.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.* Часто сыпь, крапивница, эритема, зуд. Редко эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырьчатка, отек.

*Со стороны органов зрения.* Редко неврит зрительного нерва.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Часто стоматит. Редко панкреатит, рецидив язвенной болезни желудка.

*Общие расстройства.* Часто: лихорадка.

Также при применении пенициллина могут наблюдаться нижеперечисленные побочные реакции.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* язвы ротовой полости, анорексия, тошнота, рвота, диарея, стоматит, глоссит, полная потеря или искажение вкусовых ощущений, острый колит, илеальный язвы, стеноз, эластоз.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* эластичная псевдоксантома, слабость кожи, пенициллиндукований красная волчанка, нарушения обмена коллагена и эластина (пемфигоид, дерматомиозит, негативное влияние на волосы, увеличение ломкости кожи, геморрагическая поражения, морщины и дряблость кожи), оральный красный плоский лишай, алопеция, синдром Стивенса - Джонсона, буллезный эпидермолиз, волчаночноподобного реакции (эритематозная сыпь, появление антинуклеарных антител к ДНК).

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* ревматоидный артрит, септический артрит, боли в пояснице, спине, полимиозит (редко с привлечением сердца), дерматомиозит.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* агранулоцитоз и апластическая анемия с летальным исходом, миелотоксичности и миелосупрессия, тромбоцитопеническая пурпура, эозинофилия.

*Со стороны нервной системы:* ухудшение неврологических симптомов болезни Вильсона (дистония, ригидность, дизартрия), оборотный полиневрит (связанный с дефицитом пиридоксина), полиневрит, сенсорные и моторные невропатии, миастения (включая птоз, диплопию, общую слабость, слабость дыхательных мягкие мышц).

*Со стороны пищеварительной системы:* внутрипеченочный холестаз, гепатотоксичность.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нефрит, гематурия, протеинурия, гломерулонефрит, нефротический синдром.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* аллергический альвеолит, интерстициальный пневмонит, диффузный фиброзивный альвеолит, легочные кровотечения, ринит, синусит.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* блокада сердца, синдром Адамса - Стокса, миокардит с летальным исходом.

*Со стороны репродуктивной системы:* увеличение молочных желез с развитием галактореи (у женщин).

*Со стороны органов зрения:* блефарит.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 100 таблеток в бутылке; по 1 бутылке в коробке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

ООО Тева Оперейшнз Поланд.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польша.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).