

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-8621/23.02.04

650/10.02.07 *Мелия*

1. Наименование на лекарствения продукт

CUPRENIL
КУПРЕНИЛ

2. Количествен и качествен състав на лекарственото вещество

D- Penicillamine 250 mg

3. Лекарствена форма

Филм таблетка

4. Клинични данни

4.1. Показания

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

4.2. 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 Уилсън

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 понижи 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.

Ж

Цистиңурия:-и 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.



4.3.Противопоказания

- Свръхчувствителност към пеницилин и пенициламин
- Системен Lupus erythematodes
- Бременност и кърмене
- Myastenia 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.

4.4.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- симптом на започваща протеинурия, за която трябва да се уведоми лекарят. При някои пациенти симптомите на протеинурия могат да затихват в хода на приемане 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.
- Незабавно 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, понякога водещ до развитие на Myastenia 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 пенициламин.
- 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 изискват, като правило, отменяне на пенициламина.
- Пациенти с повишена чувствителност към пеницилин и др. β -лактамни антибиотици могат да бъдат сенсibiliзирани към пенициламина (кръстосана сенсibiliзация). Възможността за НЛР, предизвикани от онечиствания на пенициламин в процеса на производство с минимални количества пеницилин е изключена, поради синтетичния начин на производство.
- Предвид влиянието на пенициламин 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.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

- *Лекарствени продукти с миелотоксичен и нефротоксичен ефект*
D-пенициламин увеличава миело- и нефротоксичните ефекти на златните соли, антималяричните продукти, цитостатиците или имуносупресорите (такива като азатиоприн), оксифенбутазон и фенилбутазон. Тези лекарствени продукти не бива да бъдат използвани едновременно с купренил. Съществуват противоречиви мнения по отношение увеличената токсичност на D-пенициламин при пациенти, които преди това са били 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%, измерена чрез AUC стойности (да се спазва най-малко двучасов интервал между приема на железни съединения и купренил). При пациенти, лекувани дълго време с D-пенициламин и приемащи 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 50 mg, увеличава средно с 26% AUC на D-пенициламин и риска от неговата токсичност.
- **Пиридоксин**
Продължителната терапия с D- пенициламин може да доведе до дефицит на витамин B6 (препоръчва се добавка на доза от 25 mg дневно).
- **Хлорохин.**
Еднократното прилагане на хлороцин в доза 250mg при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с D- пенициламин, увеличава AUC на D- пенициламин средно с 34%, което 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.

4.6.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 зарстване на раната.

Кърмене

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

4.7.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.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

- **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, ексофолиативен 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.

4.9.Предозиране

В достъпната литература няма отбелязани случаи на предозиране с D-пенициламин, няма специфичен антидот.

В случаи на предозиране с Купренил, предизвикайте повръщане чрез подходящ продукт (например Rx Тресасуапнае) или, ако се налага- стомашна промивка, активен въглен и сорбитол. Продължете терапията, колкото е необходимо. При конвулсии приложете диазепам или витамин В₆ (ако преди това пациентът е реагирал на него), в случаи на миастения- продукт от групата на холинестеразните инхибитори.

D-пенициламин се елиминира чрез хемодиализа .

5. Фармакологични свойства

АТС: M01 C01 ,(V 03 AB)

5.1.Фармакодинамични свойства

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.

Механизмът на действие при ревматоидни възпаления на ставите не е изучен, но по всяка вероятност лекарственият продукт повишава активността на лимфоцитите. Отчетливо снижава концентрацията на ревматоидния фактор (IgM) и комплексите на имуноглобулините в плазмата и ставната течност при незначително снижаване общата плазмена концентрация на имуноглобулините. In vitro пенициламин потиска активността на лимфоцитите Т , без да оказва влияние на лимфоцитите В.

Купренил се явява средство на избор при болестта на Уилсон (хепатолентикулярна дегенерация). Причина за болестта е нарушеният метаболизъм на медта, която се натрупва в различни органи- главен мозък, бъбреци, черен дроб, очни ябълки. Действието на лекарствения продукт се заключава в снижаване резорбцията на медта от храната и нейното елиминиране от тъканите. Освен това продуктът е ефективен при тежка форма на сатурнизъм и при отравяне с други тежки метали- желязо, живак, мед.

При цистинурия пенициламин образува комплекси с цистина-пенициламинцистиндисулфид, който е по-разтворим от цистина и лесно се отделя от бъбреците. Намалената концентрация на цистина в урината е от значение за профилактиката на цистиновите камъни. При правилно лечение вече образуваните цистинови камъни постепенно се разтварят.

5.2. Фармакокинетични свойства

Пенициламин образува с йоните на тежките метали хелати- устойчиви комплексни съединения, разтворими във вода и лесно отделящи се чрез урината.

Лесно се резорбира от храносмилателния тракт, достигайки максимална концентрация в кръвта след 2 часа.



Продуктът се подлага на двуфазен метаболизъм: периодът на полуразпад на първата фаза е 1 час, а на втората- 5 часа.

Пенициламин прониква в почти всички тъкани. Около 80% се изхвърля с изпражненията и урината в течение на 48 часа.

5.3.Предклинични данни за безопасност

Токсичността на купренила при перорален прием е много ниска. LD₅₀ за мишки е 5000mg /kg тегло.

6. Фармацевтични данни

6.1.Списък на помощните вещества и техните количества

Potato fluor	78.3 mg
Polyvinyl pyrrolidone	11.2 mg
Talc	7.0 mg
Magnesium stearate	3.5 mg

Shell contents:

Hydroxypropyl methylcellulose	6.8 mg
Polyoxyethylene glycol	0.4 mg
Titanium dioxide	1.9 mg
Sicopharm Azorubinlack E-122	0.9 mg

6.2. Несъвместимости

Няма информация за физико-химични несъвместимости..

6.3. Срок на годност

2 години

6.4.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.

6.5. Данни за опаковката

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

6.6.Препоръки при употреба

Да се спазват точно указанията на лекуващия лекар.

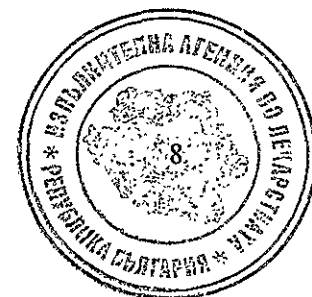
7. Име и адрес на производителя и притежателя на регистрацията

Polfa Kutno SA.

25 Sienkiewicza Street

99-300 Kutno

Poland



8. Регистрационен N

9. Дата на първо разрешение за употреба

10. Дата на актуализация на текста

