

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Купренил 250 mg филмирани таблетки
Cuprenil 250 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 250 mg D-пенициламин (*D-penicillamine*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, азорубин (E122).

Всяка таблетка съдържа 166,25 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Виолетово-розова, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с гладка повърхност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Тежък активен ревматоиден артрит, включително ювенилни форми;
- Болест на Wilson (хепатолентикуларна дегенерация);
- Цистинурия – разтваряне на цистинови камъни и предотвратяване на образуването им;
- Отравяне с олово;
- Хроничен активен хепатит.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Дозата зависи от показанията за приложение.

Ако е възможно, лекарството трябва да се приема на гладно, минимум 30 минути преди хранене.

Педиатрична популация

Лекарствената форма може да не е подходяща за много малки деца.

Ревматоиден артрит

Възрастни

125 до 250 mg дневно през първия месец от лечението. След това дозата се повишава на всеки четири до 12 седмици със същото количество до постигане на ремисия. След това се прилага минималната поддържаща доза, позволяваща потискане симптомите на болестта, като лечението се прекратява, ако в течение на 12 месеца не се постигне терапевтичен ефект. Обичайната поддържаща доза е 500-750 mg дневно. Може да е необходима доза до 1300 mg дневно.

След постигане на ремисия, продължаваща 6 месеца, може да се опита постепенно намаляване на дозата със 125-250 mg на всеки 12 седмици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20040089
Разрешение №	17-08-2023
BG/MA/MP -	63317
Одобрение №	/



Пациенти в старческа възраст

При тази популация е била наблюдавана повишена токсичност, без значение на бъбречната функция. Началната доза не трябва да превишава 125 mg дневно през първия месец, след което може да се повишава на всеки четири до 12 седмици със 125 mg, до достигане на минималната поддържаща доза, която потиска проявление на симптомите. Дневната доза не трябва да надвишава 1000 mg.

Деца

Обичайната поддържаща доза е 15 до 20 mg/kg дневно. Началната доза трябва да е по-ниска (2,5 до 5 mg/kg дневно) и може да бъде повишавана постепенно на четириседмични интервали, за период от три до шест месеца.

Болест на Wilson

Възрастни

1500 до 2000 mg дневно разделени в 3-4 дози. След постигане на ремисия, дозата може да се намали до 750 mg или 1000 mg дневно. При пациенти с отрицателен баланс на медта, трябва да се прилага минималната ефективна доза пенициламин.

Препоръчва се дози от 2000 mg/дневно да не се дават за по-дълъг период от 1 година.

Пациенти в старческа възраст

20 mg/kg дневно, разделени в 3-4 дози. Дозата трябва да се подбере по такъв начин, че да се постигне ремисия на заболяването и да се поддържа отрицателен баланс на медта.

Деца

20 mg/kg телесно тегло дневно, разделени в две или три дози, приемани 1 час преди хранене. За по-големи деца (>12 години) обичайната поддържаща доза е 0,75-1 g дневно.

Цистинурия

Идеалната, най-ниска ефективна доза се установява чрез количествено хроматографско определяне на аминокиселините в урината.

Деца

20 до 30 mg/kg телесно тегло дневно, разделени в две или три дози, приемани 1 час преди хранене, адаптирани за поддържане на нивата на цистин в урината под 200 mg/литър.

Разтваряне на цистинови камъни

Възрастни

1000 до 3000 mg дневно, разделени на дози.

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

Профилактика на цистинови камъни

Възрастни

500 до 1000 mg дневно. Приемът на течности не трябва да е по-нисък от 3 литра/дневно.

Да се поддържа концентрация на цистина в урината под 300 mg/l.

Пациенти в старческа възраст

Назначават се минимална доза за поддържане на концентрация на цистина в урината под 200 mg/l.

Деца

Няма установен дозов интервал, но концентрацията на цистин в урината трябва да се поддържа под 200 mg/l. Трябва да се прилага минималната доза пенициламин, която позволява поддържане на това ниво.



Отравяне с олово

Възрастни

1000 до 1500 mg дневно разделени на дози, до стабилизиране нивото на оловото в урината в рамките на 0,5 mg дневно.

Пациенти в старческа възраст

20 mg/kg телесно тегло дневно в разделени дози, до стабилизиране нивото на олово в урината в границите на 0,5 mg в денонощие.

Деца

Пенициламин трябва да се използва само в случаите, когато нивата на олово в кръвта са <45 mcg/dl. Трябва да се използва обща доза от 15-20 mg/kg дневно в две или три дози.

Хроничен активен хепатит

Възрастни

За поддържаща терапия, след като активното заболяване е поставено под контрол с кортикостероиди. Началната доза е 500 mg дневно в разделени дози. През три месеца дозата може да се повишава постепенно, до достигане на доза от 1250 mg дневно.

През този период, дозата на кортикостероидите трябва да бъде постепенно изтеглена от употреба. През цялото време на лечението, трябва периодично да се провежда изследване на чернодробната функция, за оценка на чернодробния статус.

Деца

Безопасността и ефикасността на пенициламин при деца под 18-годишна възраст с хроничен активен хепатит не са установени. Няма налични данни.

Бъбречната недостатъчност изисква по-внимателно наблюдение, както следва:

Ревматоиден артрит

Терапията с Купренил трябва да започва с ниска доза, с интервали между отделните повишавания на дозата от не по-малко от 12 седмици. По време на лечението е задължително изследване на всеки две седмици за прояви на токсичност.

Болест на Wilson

Дори в случай на бъбречна недостатъчност, е необходимо пациентите да се поддържат с отрицателен баланс на медта. При такива пациенти, в хода на лечението трябва да се предприемат допълнителни предпазни мерки за предотвратяване на нежелани реакции.

Цистинурия

Бъбречната недостатъчност може да се прояви още в началото на терапията. Трябва да се подбере най-ниската ефективна доза, но така, че да се прилага достатъчно Купренил, като се гарантира ниво на цистин в урината не по-високо от 300 mg/l. На интервали не по-дълги от четири седмици, трябва да се прави преоценка на поддържащата доза.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към пенициламин или някое от помощните вещества (вж. точка 6.1)
- Агранулоцитоза или апластична анемия вследствие на пенициламин
- Системен лупус еритематодес
- Пациенти с ревматоиден артрит и с анамнеза за активно или минало бъбречно увреждане вследствие на пенициламин;
- Пациенти с хронична интоксикация с олово (плумбизъм), при които рентгеново изследване на червата показва наличие на частици от съединения, съдържащи олово. Терапията с пенициламин може да започне след елиминиране на тези съединения.
- Съпътстваща употреба на злато, антималярийни лекарства, антинеопластични лекарства, оксифенбутазон или фенилбутазон (вж. точка 4.5).
- Умерена до тежка бъбречна недостатъчност.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечение с пенициламин, трябва да се направи изследване на пълна кръвна картина, включително на броя тромбоцити и оценка на бъбречната функция.

При някои пациенти на лечение с пенициламин са наблюдавани апластична анемия, агранулоцитоза, тромбоцитопения, синдром на Goodpasture и миастения.

През първите шест месеца от терапията, на всеки 2 седмици трябва да се правят изследвания на пълна кръвна картина и уринализа.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за симптомите на агранулоцитоза и тромбоцитопения: треска, петехии, втрисане, кървене и възпалено гърло. При поява на тези симптоми трябва да се направи изследване на пълна кръвна картина и урината.

По време на лечение с пенициламин е възможно да се появят протеинурия и хематурия, които могат да са симптоми за развитие на гломерулонефрит. Пациентите с такива симптоми трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Ако възникнат протеинурия и хематурия, лекарят трябва да е сигурен, че симптомите на гломерулонефрит са свързани с лечението.

Пълна кръвна картина трябва да се изследва всяка седмица или на всеки две седмици през първите осем седмици от началото на лечението, седмицата след повишаване на дозата, а след това всеки месец. В случай на цистинурия или болест на Wilson, може да са подходящи по-големи интервали от време.

Ако броят на тромбоцитите спадне под 120 000 или левкоцитите са под 2 500/mm³, или ако се установят три последователни спадания в рамките на нормата, трябва да се обмисли спиране на лечението. Терапията може да бъде започната отново с по-ниска доза при възстановяване на нормалните показатели, но трябва да бъде трайно преустановена при рецидив на неутропения или тромбоцитопения.

Ако настъпят промени в урината при пациенти с цистинурия и болест на Wilson, е необходимо да се оцени съотношението полза/риск при по-нататъшно лечение. Препоръчва се рентгеново изследване на пикочните пътища за наличие на бъбречни камъни веднъж годишно при пациенти с цистинурия лекувани с пенициламин.

Повишената протеинурия може да наложи спиране на лечението.

При пациенти с бъбречна недостатъчност е необходима предпазливост; може да е необходимо модифициране на дозата (виж точка 4.2 “Дозировка и начин на приложение”).

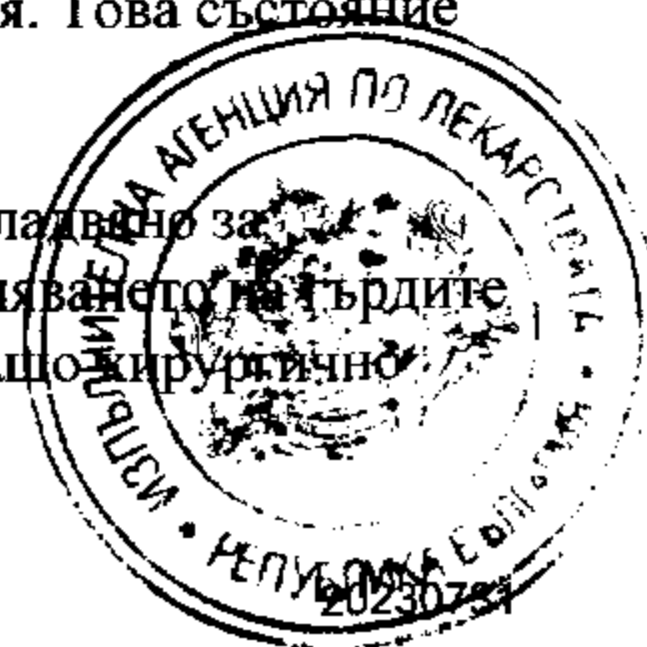
Уртикарийните реакции се контролират с антихистамини, покритие с кортикостероиди или временно намаление на дозата.

Може да се появи обратима загуба на вкусови усещания. За преодоляване на това състояние не се препоръчва употребата на минерални добавки (виж точка 4.8).

Хематурията е рядка, но ако се наблюдава в отсъствие на бъбречна калкулоза или други известни причини, лечението трябва да бъде незабавно преустановено (виж точка 4.8).

Няколко месеца или година след началото на лечението, може да се наблюдава късен обрив, описан като придобита булозна епидермолиза и пенициламинова дермопатия. Това състояние може да наложи намаляване на дозата (виж точка 4.8).

Като рядко усложнение на терапията с пенициламин при мъже и жени е докладвано за уголемяване на млечните жлези (виж точка 4.8). При някои пациенти уголемяването на гърдите е било значително и/или продължително с лошо възстановяване или изискващо хирургично



лечение. За лечение на това състояние, което не се е повлияло от спиране на терапията, успешно е бил използван даназол.

Употребата на модифициращи хода на заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително пенициламин, е свързано с развитието на септичен артрит при пациенти с ревматоиден артрит, въпреки че ревматоидния артрит е по-сигурен прогностичен фактор за появата на септичен артрит, отколкото употребата на тези лекарства (виж точка 4.8).

След започване на терапия с пенициламин при пациенти с болестта на Wilson е докладвано за влошаване на неврологичната симптоматика (дистония, ригидност, тремор, дизартрия). Това би могло да е вследствие на мобилизация и преразпределение на медта от черния дроб към мозъчната тъкан.

Въпреки че острият бронхит е много рядко състояние, пациентите трябва да информират лекуващия ги лекар при появата на симптоми като кашлица, задух и хрипове. При такива пациенти трябва да се обсъди провеждане на функционално изследване на дишането.

Поради риск от интрахепатална холестаза и токсичен хепатит е необходимо изследване на чернодробните функции на интервал от най-малко 6 месеца.

Има съобщения за миастенни симптоми. Симптомите на ранна миастения включват птоза и диплопия със засягане на мускулите на очната ябълка. Миастенните симптоми обикновено изчезват спонтанно след спиране на пенициламина.

При поява на пемфигус лечението трябва да бъде прекратено веднага.

При някои пациенти, обикновено през втората или третата седмица от терапията с пенициламин се появява висока температура. Фебрилитетът може да се придружава от обрив. Тази ранна алергична реакция обикновено изчезва няколко дни след спиране на пенициламин.

При поява на обрив и пруритус може да се използват антихистамини.

По-рядко, обикновено 6 месеца или по-късно от началото на лечението се появяват късни алергични реакции под формата на обрив; лечението трябва да бъде прекратено. При поява на обрив в комбинация с фебрилитет, артралгия, лимфаденопатия и други симптоми на алергия, терапията с пенициламин трябва да бъде прекратена.

Пациентите, които са алергични към пеницилин може да имат сходни реакции към пенициламин (кръстосана реактивност).

Поради ефекта на пенициламин върху колагена и еластина и възможно по-бавно заздравяване на рани, предполага се, че преди планова операция трябва да се намали дозата на пенициламин до 250 mg дневно. Терапията не трябва да продължава преди пълно заздравяване на оперативната рана.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Азорубин (E122)

Може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пенициламин води до повишени нужди на организма от витамин B₆.



Пенициламин формира хелатни съединения с метални йони; следователно трябва да се осигури интервал от поне два часа между приема на пенициламин и желязо-съдържащи съединения.

Пенициламин не трябва да се комбинира с лекарства, за които е известно, че потискат функцията на костния мозък като злато, антимальарийни лекарства, антинеопластични лекарства, оксифенбутазон, фенилбутазон (вж. точка 4.3).

Пенициламин повишава нуждите на организма от пиридоксин. Пенициламин може да повиши екскрецията на пиридоксин с урината и така да доведе до появата на анемия и периферен неврит.

Необходимо е внимание, ако пенициламин се прилага едновременно с противовъзпалителни или други лекарства, за които е известно, че биха могли да предизвикат бъбречна недостатъчност или увреждане на костния мозък.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на пенициламин при употреба по време на бременност не е установена. Проучвания върху плъхове са показали, че прием на пенициламин в доза шест пъти надвишаваща максималната за хора, може да е причина за скелетни аномалии и вълча уста.

Болест на Wilson

Описани са няколко случая на отпускане на кожата при новородени от майки, които са приемали пенициламин по време на бременността. Макар че не са провеждани контролирани клинични проучвания относно употребата на пенициламин по време на бременност, две ретроспективни проучвания са показали безпроблемно раждане на 43 нормални новородени от 28 жени на лечение с пенициламин между 500 и 2000 mg/дневно. Има и странни съобщения за вродени аномалии и успешен изход при пациентки, които са останали на терапия с пенициламин по време на бременността. Ако лечението с пенициламин трябва да бъде продължено след анализ на съотношението полза-риск, трябва да се обмисли намаляване на дозата на пенициламин до минималната ефективна доза.

Въпреки че при употребата на пенициламин по време на бременност не са били съобщени аномалии при новородените, препоръчително е намаляване на дневните дози до 1 g. При планирано секцио дневната доза трябва да се намали до 250 mg поне шест седмици преди това, както и в постоперативния период, до пълно заздравяване на оперативната рана.

Цистинурия

Приложението на пенициламин не се препоръчва при бременни жени с цистинурия.

Ревматоиден артрит или хроничен активен хепатит

Тъй като има съобщения за вродени аномалии при новородени, чиито майки са приемали пенициламин по време на бременността, пенициламин не трябва да се дава на бременни жени, а лечението трябва да бъде прекратено при диагностициране или подозиране на бременност, освен ако не се счита, че приложението му е абсолютно необходимо.

Кърмене

Няма данни за употреба на пенициламин от кърмещи жени. Поради теоретична възможност за екскреция с кърмата, приложението на пенициламин по време на кърмене не се препоръчва, освен ако не е абсолютно наложително.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Счита се, че този лекарствен продукт е безопасен и не повлиява способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Инфекции и инфестации

Редки: хроничен бронхит

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: тромбоцитопения, увеличени лимфни възли

Нечести: агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: повишена температура

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: артралгия

Редки: миастения гравис, лупусподобен синдром

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: увреждане на гломерулите, инфекции на пикочните пътища, протеинурия

Редки: синдром на Goodpasture, хематурия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: хроничен бронхит

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: уртикария, еритем, пруритус

Редки: ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), пемфигус

Хепатобилиарни нарушения

Редки: холестатична жълтеница

Нарушения на очите

Редки: неврит на очния нерв

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: тинитус

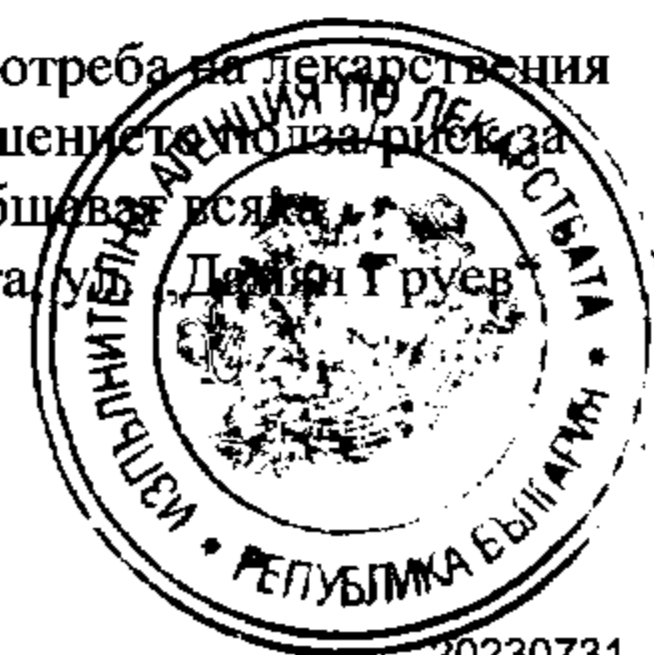
Нарушения на стомашно-чревния тракт

Чести: стоматит

Редки: панкреатит или рецидивирание на стомашна язва, гадене, повръщане, анорексия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. "Дон Гръев" № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

До настоящия момент няма съобщения за остра интоксикация с пенициламин. В случай на предозиране, лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: специфични антиревматоидни средства, АТС код: M01C C01

Пенициламин се използва за лечение на тежък активен ревматоиден артрит, който не е адекватно контролиран от терапия с НСПВС.

Пенициламин е хелатен агент, който спомага за елиминирането от организма на някои йони на тежки метали като мед, живак, олово, като образува устойчиви, разтворими във вода комплекси, които се изхвърлят от организма главно чрез урината.

Купренил е лекарство на избор при болестта на Wilson (хепатолентикуларна дегенерация) – заболяване на нарушения метаболизъм на медта, при което в някои органи като мозък, бъбреци, черен дроб и очните ябълки се отлага мед. Механизмът на действие 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.

Пенициламин показва антиуролитичен ефект. При пациенти с цистинурия, той формира комплекси с цистин (пенициламин цистинов дисулфид), които са по-разтворими от цистина и бързо се екскретират през бъбреците. Това води до значително понижаване на уринарния цистин, което е от значение за профилактика на цистинова калкулоза. При правилно лечение, вече образуваните цистинови камъни постепенно се разтварят.

5.2 Фармакокинетични свойства

Пенициламин е тиол-съдържащ хелатен агент, който се абсорбира в различна степен от стомашно-чревния тракт. Лекарството подлежи на бързо разпределение, последвано от бавна фаза на елиминиране.

Пенициламин се свързва в голяма степен с плазмените протеини. По-голямата част от пенициламин се свързва с албумин, но известно количество се свързва с α -глобулините или церулоплазмина.

При хора, пенициламин не се метаболизира в голяма степен.

Около 80% от абсорбираното количество се екскретира бързо с урината, предимно под формата на дисулфиди. Известна част от дозата се екскретира като пенициламин-меден комплекс, а друга – като S-метилов дериват.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Установено е, че пенициламин е тератогенен при плъхове когато е бил прилаган в дози няколко пъти по-високи от тези, препоръчвани при хора.

Токсичността на Купренил при перорален прием е много ниска. LD₅₀ за мишки е 5 000 mg/kg тегло.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Картофено нишесте
Лактоза монохидрат
Повидон
Талк
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E171)
Азорубин лак (E122)

6.2 Несъвместимости

Няма данни за физико-химични несъвместимости с други лекарствени продукти, при смесването им или едновременното приложение.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла бутилка от полиетилен с висока плътност със зелена полипропиленова винтова капачка с „teva” лого, защитена от деца със запечатваща подложка.
Бутилката съдържа 100 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неприложимо

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20040084



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 февруари 2004 г.

Дата на последно подновяване: 30 октомври 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

31/07/2023

