

sp.zn. sukls237837/2011, sukls237840/2011  
a sp.zn. sukls187511/2018

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Metalcaptase 150 mg enterosolventní tablety**  
**Metalcaptase 300 mg enterosolventní tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta Metalcaptase 150 mg obsahuje penicillaminum 150 mg.  
Jedna enterosolventní tableta Metalcaptase 300 mg obsahuje penicillaminum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Popis přípravku:

Metalcaptase 150 mg – kulaté, slabě bikonvexní bílé enterosolventní tablety,  
s vyrytým “M” na jedné straně, průměr tablety 9,1 – 9,5 mm, výška tablety 4,1 – 4,5 mm.  
Metalcaptase 300 mg – kulaté, slabě bikonvexní bílé enterosolventní tablety, průměr tablety  
12,2 – 12,6 mm, výška tablety 4,9 – 5,3 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

1. Závažná, aktivní revmatoidní artritida včetně juvenilní idiopatické artritidy
2. Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace) u dospělých a dětí (0 – 18 let)
3. Cystinurie – rozpouštění a prevence tvorby cystinových kamenů u dospělých a dětí (0-18 let)
4. Otrava olovem u dospělých a dětí (0-18 let)

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

##### ***Dospělí***

Revmatoidní artritida: podává se dávka 150 mg penicilaminu denně po dobu prvních dvou týdnů, ve 3. a 4. týdnu 300 mg denně, v 5. a 6. týdnu 450 mg denně a od 7. do 16. týdne 600 mg denně.

Pokud není po 16 týdnech léčby touto denní dávkou dosaženo požadovaného účinku, je možno denní dávku zvyšovat v intervalu po dvou týdnech o 150 mg až na 900 mg denně, eventuálně přechodně až na 1200 mg denně. Po nástupu terapeutického účinku se dávka postupně snižuje na individuální udržovací dávku 300 až 600 mg penicilaminu denně. Denní dávka má být rovnoměrně rozdělena.

Wilsonova choroba: 10 - 20 mg/kg tělesné hmotnosti denně.

Otrava olovem: doporučená počáteční denní dávka je 4 x denně 300 mg. Při delším podávání by dávka neměla překročit 40 mg/ kg tělesné hmotnosti denně.

Cystinurie: podle množství moči vyloučeného cystinu je obvyklá denní dávka 4 x 150 až 450 mg.

#### ***Děti a dospívající***

Vzhledem k lékové formě není přípravek vhodný k léčbě dětí do 3 let, protože hrozí riziko aspirace tablety. Protože nejnižší možná jednotlivá dávka, kterou lze vytvořit za pomoci tohoto přípravku, je 150 mg, není přípravek rovněž vhodný k léčbě dětí s nízkou hmotností, u kterých nelze zachovat doporučené dávkování.

Juvenilní idiopatická artritida: obvyklá udržovací dávka je 15 – 20 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Počáteční dávka je nižší (2,5 – 5 mg/kg tělesné hmotnosti denně) a zvyšuje se každé 4 týdny po dobu 3 až 6 měsíců.

Wilsonova choroba: 20 mg/kg tělesné hmotnosti denně rozdělená do 2 nebo 3 dávek, které se podávají 1 hodinu před jídlem. Pro dospívající od 12 let je obvyklá udržovací dávka 0,75 -1 g denně.

Otrava olovem: penicilamin se užívá pouze v případech, kdy je hladina olova v krvi nižší než 45 µg/dl. Celková dávka je 15 – 20 mg/kg/den rozdělená do 2 – 3 dávek.

Cystinurie: 20 až 30 mg/kg/den ve dvou nebo třech rozdělených dávkách, podávaných 1 hodinu před jídlem, upravené pro udržení hladin cystinu v moči pod 200 mg/l.

#### **Způsob podání**

Tablety se užívají nalačno, alespoň půl hodiny před jídlem (u dětí s Wilsonovou chorobou nebo cystinurií jednu hodinu před jídlem) a zapijí se vodou.

Tablety se polykají celé, nesmějí se kousat ani púlit, aby se neporušil potah tablety, odolný proti působení žaludečních šťáv.

Po dlouhodobém vymizení příznaků revmatoidní artritidy je možno terapii přípravkem Metalcaptase úplně vysadit.

### **4.3 Kontraindikace**

Metalcaptase se nesmí podávat při:

- hypersenzitivitě na léčivou látku a na penicilin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- poruchách funkce ledvin
- poruchách kostní dřeně
- systémovém lupus erythematoses (SLE) nebo přítomnosti vyššího titru antinukleárních protilátek
- poruše funkce jater
- současně léčbě deriváty zlata nebo chlorochinem.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před zahájením terapie penicilaminem jsou nutná následující vyšetření: krevní obraz, moč, kreatinin, sérové aminotransferázy, parametry cholestázy, neurologický status, aby se identifikovala specifická rizika.

Krevní obraz (počet trombocytů a leukocytů) a moč (proteinurie a erytrocyty v sedimentu) mají být pravidelně vyšetřeny v průběhu léčby: na počátku léčby jednou za 1 - 2 týdny, od 3. měsíce léčby jednou za maximálně 4 týdny.

Pokud by z jakéhokoliv důvodu byla léčba přerušena, je třeba pacienta sledovat až do dosažení normálních hodnot.

Z důvodu možného vlivu na kolagenní a elastinová vlákna by u pacientů podstupujících chirurgický výkon měla být léčba přípravkem Metalcaptase přerušena nebo by měla být snížena dávka 6 týdnů před větším výkonem až do kompletního zhojení operační rány.

Sérové aminotransferázy a GGT mají být kontrolovány jednou za 4 týdny. Pacient má být vyšetřen nebo dotazován každé 4 týdny kvůli časně detekci neurologických komplikací.

Zvláště intenzivní péči vyžadují pacienti se sklonem k alergickým reakcím (senná rýma, ekzémy, kopřivka, astmatické záchvaty).

#### Kritéria pro ukončení léčby přípravkem Metalcaptase:

proteinurie, kreatinin přes 2 mg %, leukopenie pod 3000/mm<sup>3</sup>, pokles granulocytů pod 1500/mm<sup>3</sup> nebo trombocytů pod 120 000/mm<sup>3</sup>, popř. pokles výchozích hodnot o 50 %, kožní projevy, u nichž není známa příčina, ochrnutí očního svalu, zvýšení ANA titru, zhoršení biochemických příznaků cholestázy, eventuálně zvýšení aktivity aminotransferáz.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současná terapie indometacinem může zvýšit plazmatickou hladinu penicilaminu.

Kombinace s azathioprinem může zhoršit snášenlivost přípravku Metalcaptase.

Přípravky obsahující železo se mají podávat nejméně 2 hodiny před nebo po podání přípravku Metalcaptase. Současné podání snižuje absorpci penicilaminu až o 70 %. Totéž platí pro antacida obsahující hořčík nebo hliník a sukralfát.

Při déle trvající terapii penicilaminem může dojít ke změně obsahu vitamínu B<sub>6</sub> v těle, vyžadující podávání přípravků obsahujících tento vitamin (80 až 160 mg denně).

Předchozí terapie přípravky obsahujícími zlato zvyšuje riziko výskytu poškození kostní dřeně po terapii penicilaminem.

Současná terapie fenylbutazonem nebo oxyphenylbutazonem může zvýšit riziko poškození kostní dřeně nebo poruchy funkce ledvin.

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

U žen ve fertilním věku je třeba během léčby zajistit účinnou antikoncepci.

Během těhotenství se nesmí přípravek Metalcaptase podávat k léčbě revmatické artritidy. U jiných onemocnění se smí přípravek Metalcaptase podávat pouze v případě, že není dostupná jiná léčba s lepším poměrem prospěšnosti a rizika.

Během léčby penicilaminem se má kojení přerušit (viz též bod 5.3d „Reprodukční toxicita“).

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není dosud známo.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

Přípravek Metalcaptase může způsobit mnoho nežádoucích účinků, některé z nich mohou být závažné.

Při hodnocení nežádoucích účinků byly použity následující odhady četnosti výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) včetně jednotlivých případů.

| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>        |   |
|---|---|
| Časté   | Poruchy funkce kostní dřeně (leukopenie, trombocytopenie, aplastická anemie) zahrnující nebezpečí agranulocytózy a též panmyelopatie.<br>Přehlédnutí poškození kostní dřeně může být v ojedinělých případech fatální, pokud jsou však nežádoucí účinky detekovány v časných stadiích a léčba je přerušena, lze očekávat lehčí následky. |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                 |   |
| Časté   | Kožní příznaky zejména alergického původu (různé formy exantému, erytém, urtikárie, papulohemorhagické kožní léze, purpura) vzácně doprovázené horečkou.  |
| Méně časté  | Myastenický syndrom (zejména okulární myastenie) a klinicky latentní humorální syndrom antinukleárních protilátek jako indikace rizika indukce autoimunitního onemocnění.   |
| Velmi vzácné                                      | Systémový lupus erythematoses.  |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>               |   |
| Velmi časté                                       | Neškodné poruchy chuti, které odezní po snížení dávky nebo přerušení léčby (od hypogeusie po ageusii).  |
| Velmi vzácné                                      | Intrahepatální cholestáza, zvýšená tvorba inzulinových protilátek. Pouze v ojedinělých případech bylo hlášeno signifikantní ovlivnění glykemie.   |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                  |   |
| Velmi vzácné                                      | Neuritida optického nervu.<br>Je třeba vzít do úvahy, že při léčbě pacientů s Wilsonovou chorobou může dojít ke zhoršení neurologických příznaků (v některých případech ireverzibilně). Pokud k tomu dojde, je třeba léčbu přerušit.  |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> |   |
| Velmi vzácné                                      | Reverzibilní plicní infiltráty, chronické progresivní plicní změny (srovnatelné s fibrózní alveolitidou).   |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                 |   |

|  |   |
|--|---|
| Velmi časté  | Žaludeční intolerance, ztráta chuti k jídlu, nauzea, říhání.  |
| Méně časté   | Průjem, žaludeční nebo intestinální krvácení.   |
| Velmi vzácné   | Vyvolání ulcerózní kolitidy.  |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>                        |   |
| Časté  | Slizniční komplikace (bukální a linguální ulcerace).  |
| Velmi vzácné   | Přehlédnutí postižení kůže (pemphigus) může být v ojedinělých případech fatální, pokud jsou však nežádoucí účinky detekovány v časných stádiích a léčba je přerušena, lze očekávat lehčí následky.<br>Pseudoxanthoma elasticum, elastosis perforans serpigiosa, lichen planus.<br>Tupá poranění kůže u pacientů, užívajících vysoké dávky penicilaminu, mohou způsobit tvorbu krvavých puchýřů v místě tlaku nebo kontuze, které se později formují do papul nebo plaků.<br>Hirsutismus, ztráta vlasů, xanthochromie nehtů. |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b> |   |
| Velmi vzácné   | Polymyositis, dermatomyositis.  |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                      |   |
| Časté  | Proteinurie, někdy spojená s hematurií, jako příznak postižení ledvin (imunokomplexová nefritida). Někdy se může rozvinout do nefrotického syndromu.  |
| Velmi vzácné   | Přehlédnutí postižení ledvin může být v ojedinělých případech fatální, pokud jsou však nežádoucí účinky detekovány v časných stádiích a léčba je přerušena, lze očekávat lehčí následky.  |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                |   |
| Velmi vzácné   | Zvětšení prsních žláz při dlouhodobé léčbě.   |
| <b>Chirurgické a léčebné postupy</b>                       |   |
|  | Z důvodu možného vlivu na kolagenní a elastinová vlákna by u pacientů podstupujících chirurgický výkon měla být léčba přípravkem Metalcaptase přerušena nebo dávka by měla být snížena 6 týdnů před větším výkonem a nižší dávka udržovaná až do kompletního zahojení operační rány.  |
| <b>Vyšetření</b>   |   |
|  | Test na ketonové látky (nitroprusidový test) může vykazovat falešně pozitivní výsledky u pacientů užívajících penicilamin.  |

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité.

Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9. Předávkování**

Nejsou známy žádné případy předávkování. Při akutním jednorázovém náhodném nebo úmyslném předávkování je dostačující výplach žaludku. Došlo-li již k resorpci penicilaminu, může být jeho vyloučení urychleno forsírovanou diurézou nebo dialýzou.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**Farmakoterapeutická skupina: antirevmatikum, detoxikans**  
**ATC kód: M01CC01**

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Penicilamin je chelatační sloučenina. K vazbě těžkých kovů dochází přes volné elektronové páry dusíku a síry a za účasti karboxylové skupiny (léčba intoxikace těžkými kovy a Wilsonovy nemoci).

Penicilamin štěpí tělu vlastní disulfid a tím dochází u cystinurie k postupnému rozpouštění již vzniklých cystinových kamenů.

Penicilamin může při dlouhodobé terapii revmatoidní artritidy modifikovat průběh onemocnění až po remisi. Mechanismus působení není ještě zcela přesně znám, ani experimenty na zvířatech nepřinesly žádné vysvětlení. Penicilamin působí pravděpodobně imunosupresivně (brzdí funkci T-lymfocytů v synoviální tkáni).

#### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Perorálně podaný penicilamin je resorbován pouze ze 40 až 50%. Maximální plazmatické hladiny je dosaženo po 1 až 2 hodinách. Penicilamin je v plazmě obsažen z větší části jako disulfid event. jako disulfid s cysteinem. Vylučován je převážně ledvinami ve formě penicilamin-disulfidu, cystein-penicilamin-disulfidu a v omezeném množství také jako S-metyl-penicilamin. Terminální eliminační poločas je 4 až 6 hodin.

#### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

a) Akutní toxicita  
viz bod 4.9. Předávkování

b) Subchronická/chronická toxicita  
Při testech na chronickou toxicitu se po podávání dávek 540 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů a dávek 240 mg/kg tělesné hmotnosti u psů vyskytly následující toxické účinky: proteinurie, glomerulonefritida a kožní projevy.

c) Mutagení a kancerogenní potenciál  
Z testů in-vitro vyplynulo, že penicilamin má jasný mutagení účinek.

Testy in-vivo tento poznatek zatím u zvířat ani u lidí nepotvrdily, není však možno vyloučit, že se při dlouhodobém podávání vysokých dávek penicilaminu u lidí nezvýší riziko indukce mutací.

Dlouhodobé studie možnosti vzniku nádoru u zvířat nejsou k dispozici.

#### d) Reprodukční toxicita

Penicilamin působí embryotoxicky u potkanů a myši a má při vysokých dávkách teratogenní účinky na kostru a orgány potkanů.

U lidí bylo zjištěno několik případů poškození vazivové tkáně, které by mohly mít souvislost s interakcí penicilaminu s kolageny a elastinem. Vyskytlo se také poškození centrálního nervového systému.

Přesto, že nebyla zjištěna žádná souvislost mezi dávkou a vznikem vývojových anomálií, neměla by denní dávka u těhotných žen překročit 500 mg.

Není známo, zda penicilamin přechází do mateřského mléka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

kukuřičný škrob

celuloseový prášek

mikrokrytalická celulóza

kopovidon

hydrogenovaný ricinový olej

koloidní bezvodý oxid křemičitý

kalcium-behenát

Potahová vrstva:

disperze methakrylátového kopolymeru L 30%

mastek

oxid titaničitý

makrogol 6000

roztok methakrylátového kopolymeru L 12,5%

polysorbat 80

triacetin

dimetikon

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

Bílý neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabička.  
Velikost balení: 50 tablet.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Heyl Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH&Co.KG  
Kurfürstendamm 178-179  
10707 Berlin  
Německo

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Metalcaptase 150 mg: 29/440/97-C  
Metalcaptase 300 mg: 29/441/97-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28.5.1997  
Datum posledního prodloužení registrace:

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 6. 2018