

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metalcaptase 150
Metalcaptase 300
gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna gastrorezistentná tableta Metalcaptase 150 obsahuje 150 mg penicilamínu (ako hydrochlorid).
Jedna gastrorezistentná tableta Metalcaptase 300 obsahuje 300 mg penicilamínu (ako hydrochlorid).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

Metalcaptase 150: biele, okrúhle, mierne bikonvexné gastrorezistentné tablety, na jednej strane s vrypom "M".

Metalcaptase 300: biele, okrúhle, mierne bikonvexné gastrorezistentné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek je určený na liečbu:

- chronickej reumatoidnej artritídy,
- Wilsonovej choroby,
- cystinúrie sprevádzanou tvorbou močových kameňov (pokiaľ recidíve nebolo možné zabrániť napr. diétou neobsahujúcou metionín, hyperhydratáciou, alkalizáciou moču)
- pri pokročilom štádiu ochorenia a s ním spojených zvláštnych rizík (napr. stav po nefrektómii)
- sklerodermie
- pri otrave ťažkými kovmi (olovo, ortuť, mosadz a zinok)

4.2 Dávkovania a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Reumatoidná artritída: podáva sa dávka 150 mg penicilamínu denne počas prvých dvoch týždňov, v 3. a 4. týždni 300 mg, v 5. a 6. týždni 450 mg a od 7. do 16. týždňa 600 mg.

Pokiaľ nie je po 16. týždňoch liečby touto dennou dávkou dosiahnutý požadovaný účinok, je možné dennú dávku zvyšovať v intervale po dvoch týždňoch o 150 mg až na 900 mg, eventuálne prechodne až na 1 200 mg denne.

Po nástupe terapeutického účinku sa má maximálna dávka znížiť na individuálnu udržiavaciu dávku, ktorá sa pohybuje zvyčajne medzi 300 a 600 mg penicilamínu denne.

Denná dávka sa môže rozdeliť a podávať v intervaloch počas dňa.

Wilsonová choroba: 10 - 20 mg penicilamínu na kg telesnej hmotnosti denne.

Otrava ťažkými kovmi: odporúčená začiatková dávka je 300 mg 4-krát denne. Pri dlhšom podávaní nemá dávka prekročiť 40 mg/kg telesnej hmotnosti denne.

Cystinúria: podľa množstva močom vylúčeného cystínu je zvyčajná denná dávka 150 až 450 mg 4-krát denne.

Pediatrická populácia

Juvenilná reumatoidná artritída: začiatková dávka 3 až 5 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Dávka sa zvyšuje každé 2 až 4 týždne o 5 mg/kg telesnej hmotnosti až na 10 mg, maximálne 15 - 20 mg /kg telesnej hmotnosti denne. Udržiavacia dávka je 5 - 10 mg/kg telesnej hmotnosti denne.

Pre vysoký obsah liečiva sa nesmie penicilamín v tejto indikácii podávať deťom s telesnou hmotnosťou nižšou než 30 kg.

Wilsonová choroba: 10 - 20 mg /kg telesnej hmotnosti denne.

Otrava ťažkými kovmi: odporúčená denná dávka je až 100 mg/kg telesnej hmotnosti denne (maximálne 1 050 mg/deň).

Cystinúria: podľa množstva močom vylúčeného cystínu je zvyčajná denná dávka 150 až 450 mg 4-krát denne.

Po dlhodobom vymiznutí príznakov reumatoidnej artritídy je možno liečbu Metalcaptasou úplne vysadiť.

Spôsob podávania

Tablety sa majú užívať nalačno alebo 1 hodinu pred jedlom, alebo 2 až 3 hodiny po jedle a zapíť dostatočným množstvom tekutiny. Tablety sa prehltávajú celé, nesmú sa hrýzť ani lámať, aby sa neporušil poťah tablety odolný proti pôsobeniu žalúdočných štiav.

4.3 Kontraindikácie

Metalcaptase sa nesmie používať pri:

- precitlivenosti alebo toxickej reakcii na penicilamín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- precitlivenosť na penicilín,
- pri poruchách krvotvorby,
- poruchách funkcie obličiek,
- systémovom lupus erythematosus (SLA) alebo prítomnosti vyššieho titru antinukleárných protilátok,
- poruchách funkcie pečene,

– pri súčasnej liečbe derivátmi zlata alebo chlorochínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby penicilamínom sú nutné vyšetrenia krvného obrazu, moču, kreatinínu, sérových hladín transamináz, parametrov cholestázy a neurologického stavu, aby sa identifikovali špecifické riziká.

Počas liečby sa má pravidelne kontrolovať krvný obraz (počet trombocytov a leukocytov) a moč (na proteinúriu a erytrocyty v sedimente) na začiatku liečby jedenkrát za 1 - 2 týždne a od 3. mesiaca liečby jedenkrát v maximálnom intervale 4 týždňov. Pokiaľ by z akéhokoľvek dôvodu bola liečba prerušená, je potrebné pacienta sledovať až do dosiahnutia normálnych hodnôt.

Hladina sérových transamináz sa má kontrolovať jedenkrát za 4 týždne.

Pacienti sa majú kontrolovať jedenkrát za 4 týždne, aby sa zabezpečila včasná detekcia neurologických komplikácií.

Obzvlášť intenzívnu starostlivosť vyžadujú pacienti so sklonom k alergickým reakciám (senná nádcha, ekzémy, vyrážky, astmatické záchvaty).

Pri vysokých dávkach lieku sa v mieste tupej pomliaždeniny alebo otláčeniny kože môžu objaviť krvácajúce vyrážky, po ktorých môžu neskôr zostať uzlinky alebo škvrny.

Kritéria pre ukončenie liečby Metalcaptasou: potvrdená proteinúria, kreatinín presahujúci 2 mg %, leukopénia pod 3 000/mm³, pokles granulocytov pod 1 500/ mm³ alebo trombocytov pod 120 000/ mm³, prípadne pri poklese začiatkových hodnôt o 50 %, kožné prejavy, pri ktorých nie je známa príčina, ochrnutie očného svalu, zvýšenie ANA titru, zhoršenie biochemických príznakov cholestázy alebo hladín transamináz.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba indometacínom môže zvýšiť plazmatickú hladinu penicilamínu.

V kombinácii s azatioprínom môže byť tolerancia Metalcaptasy znížená.

Lieky obsahujúce železo sa majú podávať najmenej 2 hodiny pred alebo po podaní Metalcaptasy. Súčasné podanie znižuje resorpciu penicilamínu (až o 70 %). To isté platí pre antacidá obsahujúce horčík alebo hliník a sukralfát.

Pri dlhodobej liečbe penicilamínom môže dôjsť k deficiencii vitamínu B₆ v tele, preto sa odporúča sprievodná liečba liekmi obsahujúcimi tento vitamín B₆ (80 až 160 mg denne).

Predchádzajúca liečba liekmi obsahujúcimi zlato zvyšuje riziko vzniku poškodenia kostnej drene po liečbe penicilamínom.

Súbežná liečba cytotoxickými liekmi ako je fenylobutazónom alebo oxyfenbutazón môže zvýšiť riziko poškodenia kostnej drene alebo poruchy funkcie obličiek.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Ženy vo fertilnom veku je potrebné upozorniť na nutnosť používania účinnej antikoncepcie.

Gravidita

Počas gravidity sa nesmie Metalcaptase podávať na liečbu reumatickej artritídy. Pri iných ochoreniach sa môže podávať iba v tom prípade, ak prínos liečby výrazne prevýši možné riziko.

Dojčenie

Počas liečby Metalcaptasou sa má dojčenie ukončiť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby Metalcaptasou sa môžu vyskytnúť mnohé nežiaduce účinky, niektoré z nich aj závažné.

Na hodnotenie sa používa nasledujúca frekvencia výskytu nežiaducich účinkov:

Veľmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Menej časté	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Zriedkavé	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Veľmi zriedkavé	($< 1/10\,000$) vrátane ojedinelých prípadov

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

U pacientov liečených penicilamínom sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky na ketónové látky (nitroprusidový test).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté	poruchy kostnej drene (leukopénia, trombocytopénia, aplastická anémia) vrátane nebezpečenstva agranulocytózy a prípadov pancytopénie.
Veľmi zriedkavé	poškodenie kostnej drene môže byť v ojedinelých prípadoch fatálne, hoci pri včasnom rozpoznaní nežiaducich účinkov a okamžitom vysadení liečby sa očakáva nezhubný priebeh.

Poruchy imunitného systému

Časté	kožné prejavy zväčša alergického pôvodu (rozličné formy exantému, začervenania, urtikárie, papulohemoragických kožných lézií, purpury) zriedkavo sprevádzané horúčkou
Menej časté	myastenický syndróm (hlavne okulárna myasténia), klinicky latentné humorálne príznaky antinukleárných protilátok ako upozornenie na riziko indukcie autoimunitného ochorenia
Veľmi zriedkavé	vyvolanie systémového lupus erythematosus pri dlhodobej liečbe.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté	všeobecne neškodné poruchy chuťových pohárikov, ktoré sú reverzibilné redukovaním dávky alebo ukončením liečby (hypogeuzia, ageuzia).
Veľmi zriedkavé	intrahepatálna cholestáza, ktorá sa vyskytla po podaní Metalcaptasy. Počas liečby penicilamínom sa u pacientov môže vyskytnúť zvýšené formovanie inzulínových protilátok. Vyskytli sa ojedinelé hlásenia týkajúce sa signifikantného účinku na glykémiu.

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé neuritída zrkového nervu.

U pacientov s Wilsonovou chorobou sa počas liečby penicilamínom môžu zhoršiť neurologické symptómy (v niektorých prípadoch ireverzibilné). V tomto prípade sa má liečba penicilamínom ukončiť.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé reverzibilné pľúcne infiltrácie, chronické zhoršujúce sa pľúcne ochorenie (porovnateľné s fibrotizujúcou alveolitídou).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté gastrointestinálne ťažkosti (žalúdočné nevoľnosti, strata chuti do jedla, nauzea, vracanie, zriedka hnačky, veľmi zriedka krvácanie zo žalúdka alebo čriev.

Veľmi zriedkavé vyvolanie ulceróznej kolitídy.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté mukózne komplikácie (bukálna alebo lingválna ulcerácia)

Veľmi zriedkavé poškodenie kože (pemphigus) môže byť v ojedinelých prípadoch fatálne, hoci pri včasnom rozpoznaní nežiaducich účinkov a okamžitom vysadení liečby sa očakáva nezhubný priebeh.

Pseudoxanthoma elasticum, elastosis perforans serpiginosa, lichen planus, Tupé poranenia kože môžu zapríčiniť krvavé pľuzgiere v mieste tlaku alebo pomliaždenia, ak sa Metalcaptase podáva vo vysokých dávkach. Hírzutizmus alebo vypadávanie vlasov, xantochrómia nechťov.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé polymyozitída, dermatomyozitída.

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté proteinúria, niekedy sprevádzaná hematúriou ako symptóm poškodenia obličiek (imunokomplexná nefritída). Niekedy sa môže rozvinúť do nefrotického syndrómu.

Veľmi zriedkavé poškodenie obličiek môže byť v ojedinelých prípadoch fatálne, hoci pri včasnom rozpoznaní nežiaducich účinkov vo včasných štádiách a okamžitom vysadení liečby, sa očakáva nezhubný priebeh.

Chirurgické a liečebné postupy

liečba Metalcaptasou sa má počas chirurgického zákroku ukončiť z dôvodu možného vplyvu na kolagénové a elastínové vlákna alebo sa má prerušiť na obdobie 6 týždňov pred veľkým chirurgickým zákrokom a udržať sa na nízkej úrovni, kým nedôjde k zahojeniu rany.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi zriedkavé zväčšenie prsnej žľazy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú známe žiadne prípady predávkovania. Pri akútnom jednorazovom náhodnom alebo úmyselnom predávkovaní je postačujúci výplach žalúdka. Ak už došlo k resorpcii penicilamínu, môže byť jeho vylúčenie urýchléné cielenou diurézou alebo dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antireumatikum, antidotum pri otravách ťažkými kovmi
ATC kód: MO1CC01

Penicilamín je chelatačná zlúčenina. K väzbe ťažkých kovov dochádza cez voľné elektrónové páry dusíka a síry a za účasti karboxylovej skupiny.

Penicilamín vstúpi telu vlastný disulfid a tým dochádza pri cystinúrii k postupnému rozpusteniu už vzniknutých cystínových kameňov.

Penicilamín môže pri dlhodobej liečbe reumatoidnej artritídy modifikovať priebeh ochorenia až po remisiu. Mechanizmus pôsobenia nie je celkom známy, ani experimenty na zvieratách nepriniesli žiadne vysvetlenie. Penicilamín pôsobí pravdepodobne imunosupresívne (brzdí funkciu T-lymfocytov v synoviálnom tkanive).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní, sa penicilamín resorbuje iba čiastočne (40 až 50 %). Maximálnu plazmatickú hladinu dosiahne po 1 až 2 hodinách. Penicilamín je v plazme zväčša prítomný ako disulfid prípadne ako disulfid s cysteínom. Vylučuje sa prevažne obličkami vo forme penicilamíndisulfidu, cystein-penicilamíndisulfidu a v obmedzenom množstve tiež ako S-metyl-penicilamín. Eliminačný polčas je 4 až 6 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Pozri časť 4.9.

Subchronická/chronická toxicita

Pri testoch na chronickú toxicitu sa po podávaní dávok 540 mg na kg telesnej hmotnosti u potkanov a dávok 240 mg na kg telesnej hmotnosti u psov vyskytli nasledujúce toxické účinky: proteinúria, glomerulonefritída a kožné prejavy.

Mutagenita a nádorový potenciál

Z testov *in vitro* vyplynulo, že penicilamín má jasný mutagénny účinok.

Testy *in vivo* tento poznatok zatiaľ u zvierat ani u ľudí nepotvrdili. Nemožno však vylúčiť, že sa pri dlhodobom podávaní vysokých dávok penicilamínu u ľudí nezvýši riziko indukcie mutáciou.

Dlhodobé štúdie možnosti vzniku nádoru u zvierat nie sú k dispozícii.

Reprodukčná toxicita

Penicilamín pôsobí embryotoxicky u potkanov a myší a má pri vysokých dávkach teratogénne účinky na kostru a orgány potkanov.

U ľudí bolo zistených niekoľko prípadov poškodenia väzivového tkaniva, ktoré by mohli mať súvislosť s interakciou penicilamínu s kolagénom a elastínom. Vyskytlo sa tiež poškodenie centrálného nervového systému. Aj napriek tomu, že nebola zistená žiadna súvislosť medzi dávkou a vznikom vývojových anomálií, nemá denná dávka u tehotných žien prekročiť 500 mg. Nie je známe, či sa penicilamín vylučuje do materského mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát fosforečnanu vápenatého
kukuričný škrob
kopovidón
hydrogenovaný ricínový olej
kalciumarachinát
mikrokryštalická celulóza
prášková celulóza
bezvodý koloidný oxid kremičitý
mastenec
makrogol 6000
kopolymér metakrylátu typ A a C
polysorbát 80
triacetín
dimetikón
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.
50 gastrorezistentných tabliet.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Heyl Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH&Co. KG, Kurfurstendamm 178-179, 10707 Berlín, Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Metalcaptase 150: 29/0073/98-S

Metalcaptase 300: 29/0362/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. február 1998

Dátum posledného predĺženia: 06. november 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2018