

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu.** Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Metalcaptase® 300 mg**  
**Enterosolventní tableta**  
**Léčivá látka: penicillaminum**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 300 mg penicilaminu.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Revmatoidní artritida.
- Wilsonova choroba.
- Otrava olovem, rtutí, mědí a zinkem.
- Cystinurie s prokázanou tvorbou cystinových kamenů, jejíž recidivě nelze zabránit jinými postupy (strava bez methioninu, hyperhydratace, alkalizace moči). Pokročilé stavy výskytu cystinových kamenů se zvláštními riziky (např. po odstranění ledviny).
- Existují důkazy, které popisují, že podání přípravku Metalcaptase 300 mg může být přínosné u pacientů trpících sklerodermií.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### ***Dospělí***

- Pacientům trpících **revmatoidní artritidou** se podává 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 možné denní dávku zvyšovat v intervalu po dvou týdnech o 150 mg stejným způsobem 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.  
Na počátku léčby a při zvyšování či snižování dávky se používají tablety s nižším obsahem léčivé látky (150 mg penicilaminu).  
Denní dávka má být rovnoměrně rozdělena do celého dne.
- Dávkování u pacientů s **Wilsonovou chorobou** je 10–20 mg penicilaminu na 1 kg tělesné hmotnosti denně.
- Doporučená počáteční denní dávka při **otravě těžkými kovy** zahrnuje 4 tablety přípravku

s obsahem 300 mg penicilaminu. Při nutnosti podávat přípravek po delší dobu by denní dávka neměla překročit 40 mg penicilaminu na 1 kg tělesné hmotnosti.

- Pacienti s **cystinurií** by měli denně užívat čtyři dávky 225 až 525 mg penicilaminu, a to v závislosti na exkreci cystinu.

#### ***Děti a dospívající***

- Přípravek Metalcaptase 300 mg není vhodný pro léčbu revmatoidní artritidy u dětí a dospívajících, jelikož obsah léčivé látky je příliš vysoký. Pro děti a dospívající jsou dostupné tablety s nižším obsahem léčivé látky.
- Dávkování u pacientů s **Wilsonovou chorobou** je 10–20 mg penicilaminu na 1 kg tělesné hmotnosti denně.
- Děti a dospívající by měli při otravě těžkými kovy užívat až 100 mg penicilaminu na 1 kg tělesné hmotnosti denně. Maximální denní dávka je 1 050 mg penicilaminu.
- Pacienti s **cystinurií** by měli denně užívat čtyři dávky 225 až 525 mg penicilaminu, a to v závislosti na exkreci cystinu.

#### **Způsob podání**

Tablety se užívají nalačno, alespoň jednu hodinu před jídlem a 2–3 hodiny po jídle a zapijí se větším množstvím vody.

Tablety se nesmějí kousat ani pūlit, aby se neporušil potah tablety, který je odolný vůči působení žaludečních šťáv.

Po dlouhodobém vymizení příznaků revmatoidní artritidy je možno terapii přípravkem Metalcaptase 300 mg úplně ukončit.

### **4.3 Kontraindikace**

Metalcaptase 300 mg se nesmí podávat při:

- hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v kapitole 6.1,
- alergii na penicilin,
- poškození ledvin,
- poruchách kostní dřene,
- systémovém lupus erythematoses (SLE) nebo přítomnosti vyššího titru antinukleárních protilátek,
- poruše funkce jater,
- současné léčbě deriváty zlata nebo chlorochinem.

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

Před zahájením léčby přípravkem Metalcaptase 300 mg jsou nutná následující vyšetření: krevní obraz, moč, kreatinin, sérové aminotransferázy, parametry cholestázy, neurologický status, a to pro identifikaci specifických rizik.

Krevní obraz (počet trombocytů a leukocytů) a moč (proteinurie a erytrocyty v sedimentu) mají být pravidelně vyšetřovány v průběhu léčby, a to na počátku léčby jednou za 1–2 týdny, od 3. měsíce léčby minimálně jednou za 4 týdny. Pokud by z jakéhokoli důvodu byla léčba přerušena, je třeba pacienta důkladně sledovat až do dosažení normálních hodnot vyšetření.

Koncentrace sérových aminotransferáz a gama-glutamyltransferáz mají být monitorovány 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 300 mg:**

Potvrzená proteinurie, kreatinin přes 2 mg %, leukopenie pod 3 000/mm<sup>3</sup>, pokles granulocytů pod 1 500/mm<sup>3</sup>, pokles trombocytů pod 120 000/mm<sup>3</sup> nebo pokles výchozích hodnot na 50 %, kožní projevy vyžadující objasnění, ochrnutí očního svalu, zvýšení titru antinukleárních protilátek, 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 koncentraci penicilaminu.

Kombinace s azathioprinem zhoršuje snášenlivost přípravku Metalcaptase 300 mg.

Přípravky obsahující železo se mají užívat alespoň 2 hodiny před užitím přípravku Metalcaptase 300 mg nebo 2 hodiny po užití přípravku Metalcaptase 300 mg, protože při současném podání dochází ke sníženému vstřebání penicilaminu (až o 70 %). To stejné platí pro přípravky užívané při překyselení žaludku, jež obsahují hořčík, hliník a sukralfát.

Déletrvající léčba přípravkem Metalcaptase 300 mg může způsobit nedostatek vitamínu B<sub>6</sub> v těle, což vyžaduje tento vitamin u pacienta doplňovat (80 až 160 mg denně).

U pacientů podstupujících léčbu penicilaminem zvyšuje předchozí terapie přípravky obsahujícími soli zlata riziko výskytu poškození kostní dřene.

Současná terapie fenylobutazonem nebo oxyfenylbutazonem může zvýšit riziko poškození kostní dřene nebo 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 300 mg podávat k léčbě revmatické artritidy. U jiných onemocnění se smí přípravek Metalcaptase 300 mg podávat pouze v případě, když není dostupná jiná léčba s lepším poměrem prospěšnosti a rizika.

Během léčby přípravkem Metalcaptase 300 mg se má kojení přerušit (viz též bod 5.3.d „Reprodukční toxicita“).

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

Není dosud známo.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Přípravek Metalcaptase 300 mg může způsobit mnoho nežádoucích účinků, některé z nich mohou být závažné.

Při hodnocení nežádoucích účinků byly použity následující odhady četnosti výskytu:

velmi časté	(≥ 1/10)
časté	(≥ 1/100 až < 1/10)
méně časté	(≥ 1/1 000 až < 1/100)
vzácné	(≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
velmi vzácné	(< 1/10 000)

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Časté	Poruchy funkce kostní dřeně (leukopenie, trombocytopenie, aplastická anémie) zahrnující nebezpečí agranulocytózy a dokonce též panmyelopatie.
Velmi vzácné	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, papulohemoragické 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	Obecně mírné poruchy chuti, které odezní po snížení dávky nebo přerušení léčby (od hypogeuzie po ageuzii).
Velmi vzácné	Intrahepatální cholestáza, zvýšená tvorba inzulinových protilátek. Nicméně významné ovlivnění glykemie bylo hlášeno pouze v ojedinělých případech.
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi vzácné	Neuritida optického nervu. 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 penicilaminem 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 často průjem.
Méně časté	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	Přehlednutí postižení kůže (pemfigus) může být v ojedinělých případech fatální, pokud jsou však nežádoucí účinky detekovány v časných stadiích a léčba je přerušena, lze očekávat lehčí následky. Pseudoxanthoma elasticum, elastosis perforans serpigiosa, lichen planus. Tupá poranění kůže u pacientů užívajících vysoké dávky penicilaminu mohou způsobit tvorbu krvavých puchýřů v místě tlaku nebo kontuze, které později vytvářejí papuly nebo plaky. Hirsutizmus, ztráta vlasů. Xantochromie nehtů.
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi vzácné	Polymyositis, dermatomyositis.
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Proteinurie, někdy spojená s hematurií, jako příznak postižení ledvin (imunokomplexová nefritida). Kdykoli se může rozvinout do nefrotického syndromu.
Velmi vzácné	Přehlednutí postižení ledvin 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 reprodukčního systému a prsu</b>	
Velmi vzácné	Zvětšení prsních žláz při dlouhodobé léčbě.
<b>Vyšetření</b>	
	Test na ketonové látky (nitroprusidový test) může poskytovat falešně pozitivní výsledky u pacientů užívajících penicilamin.
<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 300 mg přerušena nebo by dávka měla být snížena 6 týdnů před větším výkonem a nižší dávka by měla být podávána až do kompletního zahojení operační rány.

#### 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 absorpci penicilaminu, může být jeho vyloučení urychleno nucenou diurézou nebo dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Antirevmatikum, antidotum při otravě těžkými kovy.

Farmakoterapeutická skupina: specifické antirevmatikum, ATC kód: M01CC01.

Penicilamin je chelatační činidlo. 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 se vstřebává pouze částečně (40 až 50 %). Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1 až 2 hodinách. Penicilamin je v plazmě obsažen z větší části jako disulfid nebo 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) Chronická/subchronická 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) Mutagenní a kancerogenní potenciál

*Z in vitro* testů vyplynulo, že penicilamin má jasný mutagenní účinek. *In vivo* testy 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 při podávání vysokých dávek má 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 kolagenními vlákny a elastinem. Vyskytlo se také poškození centrálního nervového systému. Přestože nebyla s jistotou prokázána 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**

Kalcium-behenát, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, celulóza (mikrokrytalická a prášek), kopovidon, dimetikon, makrogol 6000, kukuřičný škrob, poly(methakrylová kyselina-co-methylmethakrylát) (1 : 1), triacetin, methakrylová kyselina-ethylakrylát-kopolymer (1 : 1), polysorbát 80, hydrogenovaný ricinový olej, vysoce disperzní oxid křemičitý, mastek, oxid titaničitý.

### **6.2 Inkompatibility**

Není dosud známo.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti je 5 let.

Neužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti.

Exspirace přípravku je uvedena na obalu.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C!

Tento přípravek uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení obsahující 50 enterosolventních tablet v blistru.

Balení obsahující 100 enterosolventních tablet v blistru.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

HEYL Chem.-pharm. Fabrik

GmbH & Co. KG

Kurfürstendamm 178 - 179

10707 Berlín

Německo

Telefonní číslo: +49 30 81696-0

E-mail: [info@heyl-berlin.de](mailto:info@heyl-berlin.de)

Fax: +49 30 8174049

Webová stránka: [www.heyl-berlin.de](http://www.heyl-berlin.de)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

6812873.00.00

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

Datum první registrace: 11.2.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 9.7.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Prosinec 2014

**11. REŽIM VÝDEJE**

Pouze na lékařský předpis.