**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Metalcaptase 150

Metalcaptase 300

gastrorezistentné tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

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

Jedna gastrorezistentná tableta Metalcaptase 300obsahuje 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 ochorení 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: odporučená začiatočná 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: začiatočná 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 hmotností nižšou než 30 kg.

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

Otrava ťažkými kovmi: odporučená 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 zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Tablety sa prehĺtajú 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 antinukleárnych 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 otlačeniny 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 začiatočných 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 byt 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 fenylbutazónom 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 (≥ 1/10)

Časté (≥ 1/100 až < 1/10)

Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)

Zriedkavé (≥ 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 antinukleárnych 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 formovania inzulínových protilátok. Vyskytli sa ojedinelé hlásenia týkajúce sa signifikantného účinku na glykémiu.

*Poruchy nervového systému*

Veľmi zriedkavé neuritída zrakového 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. Hirzutizmus alebo vypadávanie vlasov, xantochrómia nechtov.

*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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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 urýchlené 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 vštepí 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-penicilamín-disulfidu 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.

*Reprodukční 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 centrálneho 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**

Uchovávajte pri teplote do 25 C.

**6.5. Druh obalu a obsah balenia**

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

50 gastrorezistentnných 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 / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 05. február 1998

Dátum posledného predĺženia: 06. november 2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2018