

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalcaptase® 300 mg
magensaftresistente Tabletten

Wirkstoff: Penicillamin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistente Tablette enthält 300 mg Penicillamin
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

magensaftresistente Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Chronische Polyarthrits rheumatica.
- Morbus Wilson.
- Vergiftungen mit Blei, Quecksilber, Kupfer und Zink.
- Cystinurie mit nachgewiesener Cystinsteinbildung, soweit durch andere Maßnahmen (Methionin-freie Diät, Hyperhydratation, Alkalisierung des Urins) eine Rezidivsteinbildung nicht verhindert werden kann, sowie bei fortgeschrittenem Cystinsteinleiden und dadurch bedingten besonderen Risiken (z.B. Zustand nach Nephrektomie).
- Es gibt begründete Hinweise dafür, dass auch die Sklerodermie auf eine Therapie mit Metalcaptase 300 mg anspricht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

- Bei rheumatoider Arthritis beträgt die Tagesdosis in den ersten beiden Wochen 150 mg Penicillamin, in der 3. und 4. Woche 300 mg, in der 5. und 6. Woche 450 mg und von der 7. bis zur 16. Woche 600 mg. Bei nicht ausreichender Wirkung wird nach der 16. Woche die Tagesdosis nach dem gleichen Schema alle zwei Wochen schrittweise um 150 mg Penicillamin erhöht, bis zu einer Höchstdosis von 900 mg, evtl. vorübergehend auch 1.200 mg. Nach Wirkungseintritt wird die Tagesdosis schrittweise auf die individuelle Erhaltungsdosis von 300 bis 600 mg Penicillamin reduziert.

Zur Einleitung der Behandlung und zur schrittweisen Dosiserhöhung/-verminderung stehen Tabletten mit einem geringeren Wirkstoffgehalt (150 mg Penicillamin) zur Verfügung.

Die Einnahme sollte über den Tag verteilt werden.

- Bei Morbus Wilson beträgt die Tagesdosis 10 bis 20 mg Penicillamin pro Kilogramm Körpergewicht.
- Bei Schwermetallvergiftungen wird eine Anfangsdosis von täglich 4-mal 300 mg Penicillamin empfohlen, bei längerer Anwendung sollte die tägliche Dosis 40 mg Penicillamin pro kg Körpergewicht nicht übersteigen.
- Bei Cystinurie 4-mal täglich 225–525 mg Penicillamin, entsprechend der Cystinausscheidung.

Kinder und Jugendliche

- Metalcaptase 300 mg ist für die Therapie einer chronischen Polyarthrits von Kindern und Jugendlichen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Dafür stehen Tabletten mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.
- Bei Morbus Wilson beträgt die Tagesdosis 10 bis 20 mg Penicillamin pro kg Körpergewicht.
- Bei Schwermetallvergiftungen wird eine Dosierung von täglich bis zu 100 mg Penicillamin pro kg Körpergewicht empfohlen. Die maximale Tagesdosis beträgt hierbei 1.050 mg Penicillamin.
- Bei Cystinurie werden 4-mal täglich 225 bis 525 mg Penicillamin empfohlen, entsprechend der Cystinausscheidung.

Art der Anwendung

Die Einnahme sollte nüchtern bzw. 1 Stunde vor oder 2–3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme mit ausreichend Flüssigkeit erfolgen.

Die Tabletten dürfen weder geteilt noch zerkaut werden, um den Schutz der magensaftresistenten Befilmung zu erhalten.

Bei lange anhaltenden Remissionen kann die Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Metalcaptase 300 mg ganz abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Metalcaptase 300 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Penicillinallergie,
- Nierenschädigungen,
- Knochenmarkschäden,
- systemischem Lupus erythematoses (SLE) bzw. Nachweis von Zellkern-Antikörpern in höheren Titerstufen,
- Leberparenchymschäden,
- gleichzeitiger Gold- oder Chloroquin-Therapie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Erkennung besonderer Risiken muss vor Beginn der Behandlung mit Metalcaptase 300 mg eine Kontrolle des Blutbildes, des Urins, des Kreatinins, der Serumtransaminasen, der Cholestaseparameter und des neurologischen Status erfolgen.

Während der Behandlung sind in regelmäßigen Abständen von anfänglich 1 bis 2 Wochen, vom 3. Monat an in Abständen von max. 4 Wochen Kontrollen des Blutbildes (Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl), des Harns (Proteinurie, Erythrozyten im Sediment) durchzuführen. Muss die Behandlung aufgrund von Blutbildveränderungen oder wegen eines entsprechenden Harnbefundes abgebrochen werden, so müssen die Patienten auch weiterhin bis zur Normalisierung des Befundes konsequent überwacht werden.

Die Serumtransaminasen und die γ -GT sollten in Abständen von 4 Wochen kontrolliert werden.

Zur Früherkennung neurologischer Komplikationen muss in Abständen von 4 Wochen eine entsprechende Untersuchung bzw. Befragung erfolgen.

Patienten mit einer bekannten Bereitschaft zu allergischen Reaktionen (Heuschnupfen, Ekzeme, Nesselfieber, Asthmaanfälle) bedürfen der besonders intensiven Überwachung.

Kriterien für den Abbruch der Therapie mit Metalcaptase 300 mg sind:

Gesicherte Proteinurie, Kreatinin über 2 mg %, Leukopenie unter 3.000/mm³, Absinken der Granulozyten unter 1.500/mm³, eine Thrombozytopenie unter 120.000/mm³ bzw. ein Abfall auf 50 % der Ausgangswerte, abklärungspflichtige Hauterscheinungen, eine Augenmuskellähmung, risikorelevante Anstiege der ANA-Titer, Zunahme der biochemischen Zeichen der Cholestase bzw. Erhöhung der Transaminasen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Indometacin kann zu erhöhten Penicillaminspiegeln im Plasma führen.

Die Kombination mit Azathioprin verschlechtert die Verträglichkeit von Metalcaptase 300 mg.

Die Einnahme eisenhaltiger Präparate sollte mindestens 2 Stunden vor (oder nach) Einnahme von Metalcaptase 300 mg erfolgen. Die gleichzeitige Einnahme verringert die Penicillaminresorption (bis zu 70 %). Dies gilt auch für magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida und Sucralfat.

Nach länger dauernder Therapie mit Metalcaptase 300 mg können Vitamin-B₆-Mangelzustände die Zugabe von Vitamin B₆ (80 bis 160 mg täglich) erforderlich machen. Eine Therapie mit goldhaltigen Arzneimitteln in der Vorgeschichte erhöht das Risiko für das Auftreten einer Knochenmarkschädigung unter der Behandlung mit Penicillamin.

Eine gleichzeitige Therapie mit zytotoxischen Medikamenten sowie Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon erhöht das Risiko für das Auftreten einer Knochenmark- und Nierenschädigung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bei gebärfähigen Frauen ist auf eine wirksame Schwangerschaftsverhütung zu achten. Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis darf Metalcaptase 300 mg während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Bei anderen Erkrankungen sollte die Behandlung mit Metalcaptase 300 mg nur weitergeführt werden, wenn keine andere Therapie mit diesbezüglich günstigerem Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Verfügung steht.

Während der Behandlung mit Metalcaptase 300 mg sollte nicht gestillt werden (siehe auch Ziffer 5.3d „Reproduktionstoxizität“).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine bekannt

4.8 Nebenwirkungen

Die Therapie mit Metalcaptase 300 mg ist mit zahlreichen, zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen belastet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)

Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten: (< 1/10.000)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig Knochenmarkschädigungen (Leukopenien, Thrombozytopenien, aplastische Anämien) mit der Gefahr einer Agranulozytose, u. U. bis zur Panmyelopathie.

Sehr selten kann die Nichtbeachtung unerwünschter Wirkungen des Knochenmarks zu einem fatalen Ausgang führen, während bei frühzeitigem Erkennen der Nebenwirkungen und sofortigem Absetzen meist mit einem gutartigen Verlauf gerechnet werden kann.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig Hauterscheinungen überwiegend allergischer Natur (verschiedene Exanthemformen, Erytheme, Urticaria, papulohämorrhagische Hautläsionen, Purpura), gelegentlich mit Fieber.

Gelegentlich myasthenisches Syndrom (überwiegend okuläre Myasthenien), klinisch latentes, humorales, antinukleäres Antikörpersyndrom als Hinweis auf das Risiko der Induktion von Autoimmunschäden.

Sehr selten systemischer Lupus erythematodes

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig meist harmlose und nach Reduktion der Dosis oder Absetzen des Medikaments reversible Geschmacksstörungen (Hypogeusie bis Ageusie)

Sehr selten intrahepatische Cholestase, verstärkte Bildung von Insulinantikörpern. Hinweisen auf eine relevante Beeinflussung des Blutzuckerspiegels gibt es jedoch nur in wenigen Einzelfallberichten.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten Neuritis Nervi optici. Bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson Verschlechterung der neurologischen Symptome (zum Teil irreversibel). Eine Behandlung mit Penicillamin sollte dann nicht mehr weiter fortgesetzt werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten reversible Lungeninfiltrate, chronisch progressive Lun-

genveränderungen (vergleichbar einer fibrosierenden Alveolitis).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Magenunverträglichkeit, Inappetenz, Übelkeit, Brechreiz, seltener Durchfälle

Gelegentlich Magen- und Darmblutungen.

Sehr selten Provokation von Colitis ulcerosa.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Schleimhautkomplikationen (buccale oder linguale Ulzerationen).

Sehr selten kann die Nichtbeachtung unerwünschter Wirkungen bei Schädigung der Haut (Pemphigus) zu einem fatalen Ausgang führen, während bei frühzeitigem Erkennen der Nebenwirkungen und sofortigem Absetzen meist mit einem gutartigen Verlauf gerechnet werden kann.

Sehr selten Pseudoxanthoma elasticum, Elastosis perforans serpinginosa oder Lichen planus.

Unter hohen Dosen nach stumpfen Hautverletzungen am Ort der Druck- und Quetschwirkung blutige Blasen, die später Papeln oder Plaques bilden.

Hirsutismus, Haarausfall

Sehr selten Gelbfärbung der Nägel.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten Polymyositis, Dermatomyositis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig Proteinurie, manchmal von Hämaturie begleitet, als Symptom einer Nierenschädigung (Immunkomplexnephritis). Der Übergang in ein nephrotisches Syndrom ist jederzeit möglich.

Sehr selten kann die Nichtbeachtung unerwünschter Wirkungen bei Schädigung der Nieren zu einem fatalen Ausgang führen, während bei frühzeitigem Erkennen der Nebenwirkungen und sofortigem Absetzen meist mit einem gutartigen Verlauf gerechnet werden kann.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten Vergrößerung der Brustdrüse nach länger dauernder Anwendung.

Untersuchungen

Die Untersuchung auf Ketonkörper (Nitroprussid-Test) kann falsch positiv ausfallen.

Chirurgische und medizinische Eingriffe

Bei chirurgischen Eingriffen soll, wegen der möglichen Beeinflussung des Kollagen- und Elastingewebes, die Therapie mit Metalcaptase 300 mg vorübergehend ausgesetzt werden oder nach Möglichkeit die Dosis 6 Wochen vor einem größeren chirurgi-

schen Eingriff und bis zum Abschluss der Wundheilung reduziert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über akute Vergiftungserscheinungen vor. Für die akute einmalige, zufällige oder gewollte Überdosierung sind deshalb, außer einer Magenspülung, keine besonderen Maßnahmen erforderlich. Sollte Penicillamin bereits resorbiert worden sein, kann die Ausscheidung durch forcierte Diurese oder Dialyse beschleunigt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Antirheumatikum, Antidot bei Schwermetallintoxikationen.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spezifische Antirheumatika, ATC-Code: M01CC01

Penicillamin ist ein Chelatbildner. Die Bindung der Schwermetalle erfolgt über die freien Elektronenpaare des Stickstoffs und des Schwefels sowie unter Beteiligung der COOH-Gruppe. (Behandlung der Schwermetallintoxikation und des Morbus Wilson). Penicillamin führt zur Spaltung von körpereigenem Disulfid. Hierdurch kann es zur allmählichen Lösung von Cystinsteinen bei Cystinurie kommen.

Penicillamin kann bei Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis den Krankheitsverlauf bis hin zu einer Remission modifizieren. Die Art der Wirkung ist nicht hinreichend geklärt. Tierexperimentell zeigte sich in Entzündungsmodellen kein Effekt. Die Wirkung erfolgt möglicherweise über einen immun-suppressiven Effekt (Reduzierung der T-Lymphozyten im Synovialgewebe).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Penicillamin wird nach oraler Gabe nur unvollständig (40 bis 50 %) resorbiert. Die maximalen Blutspiegel werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Penicillamin liegt im Plasma zum größten Teil als Disulfid bzw. gemischtes Disulfid zusammen mit Cystein vor. Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich über die Nieren in Form von Penicillamin-Disulfid, Cystein-Penicillamin-Disulfid und zu geringen Teilen auch als S-Methyl-Penicillamin. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 4 bis 6 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) akute Toxizität

Siehe Ziffer 4.9 „Überdosierung“

b) chronische/subchronische Toxizität
In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Penicillamin wurden bei Ratten (Dosis 540 mg/kg Körpergewicht) und Hunden (Dosis 240 mg/kg Körpergewicht) toxische Effekte in Form von Proteinurie, Glomerulonephritiden und Hautveränderungen beobachtet.

c) mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
Aus In-vitro-Untersuchungen liegen Hinweise auf eine deutliche mutagene Wirkung von Penicillamin vor. In-vivo-Untersuchungen an Tier und Mensch konnten diese Befunde bisher nicht bestätigen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei der langfristigen und hochdosierten Anwendung von Penicillamin beim Menschen ein erhöhtes Risiko für die Induktion von Mutationen gegeben ist.
Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial beim Tier liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität
Penicillamin wirkt bei Ratten und Mäusen embryotoxisch und löst bei Ratten in hohen Dosen teratogene Effekte an Skelett und Organen aus. Beim Menschen sind mehrere Fälle von Bindegewebsdefekten beschrieben worden, die auf die Interaktion von Penicillamin mit Kollagenen und Elastin zurückgeführt werden. Daneben sind auch Schädigungen des Zentralnervensystems aufgetreten. Obwohl kein sicherer Zusammenhang zwischen Fehlbildung und Dosis aufgezeigt werden konnte, sollte eine tägliche Dosis von 500 mg bei Schwangeren möglichst nicht überschritten werden.
Es ist nicht bekannt, ob Penicillamin in die Muttermilch übergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumbehenat, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Cellulose (mikrokristallin und Pulver), Copovidon, Dimeticon, Macrogol 6000, Maisstärke, Poly(methacrylsäure-co-methylmethacrylat)(1 : 1), Triacetin, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer(1 : 1), Polysorbat 80, hydriertes Rizinusöl, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre. Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewandt werden. Das Verfalldatum ist auf der Packung angegeben.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 magensaftresistenten Tabletten in Blistern

Packung mit 100 magensaftresistenten Tabletten in Blistern

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Heyl Chem.-pharm. Fabrik
GmbH & Co. KG
Kurfürstendamm 178-179
10707 Berlin
Deutschland

Tel.: +49 30 81696-0
Fax: +49 30 8174049
E-Mail: info@hey-berlin.de
Website: www.hey-berlin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6812873.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11.02.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09.07.2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt