

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Wilzin 25 mg kapsler, hårde

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 25 mg zink (svarende til 83,92 mg zinkacetatdihydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård

Kapsel med vandig blå, uigennemsigtig top og bund, præget med "93-376".

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Til behandling af Wilson's sygdom.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Når en behandling med Wilzin skal startes, skal det ske under en overvågning af en læge, der er erfaren i behandling af Wilson's sygdom (se pkt. 4.4). Wilzin er en livsvarig behandling.

Der er ingen forskel på dosis hos symptomatiske og præsymptomatiske patienter. Wilzin findes som hård kapsel på 25 mg eller 50 mg.

- Voksne:  
Den normale dosis er 50 mg tre gange dagligt og højeste dosis er 50 mg 5 gange dagligt.
- Børn og unge:  
Der findes kun begrænsede oplysninger om børn under 6 år, men da sygdommen er fuldt gennemgribende, skal forebyggende behandling overvejes så tidligt som muligt. Den anbefalede dosis er følgende:  
-fra 1-6 år: 25 mg to gange dagligt  
-fra 6-16 år og kropsvægt mindre end 57 kg: 25 mg tre gange dagligt  
-fra 16 år eller hvis kropsvægten er over 57 kg: 50 mg tre gange dagligt
- Gravide kvinder:  
En dosis på 25 mg tre gange dagligt er sædvanligvis effektiv, men dosis skal justeres til kobberniveauer (se pkt. 4.4 og 4.6).

I alle tilfælde skal dosis justeres i henhold til terapeutisk monitorering (se pkt. 4.4).

Wilzin skal tages på en tom mave, mindst 1 time før eller 2-3 timer efter måltider. Hvis der er maveproblemer, hvilket hyppigt sker i forbindelse med morgendosis, kan denne dosis skubbes til om formiddagen, mellem morgenmad og frokost. Det er også muligt at indtage Wilzin med en lidt protein, f.eks. kød (se pkt. 4.5).

Hos børn, der ikke kan sluge kapsler, kan disse åbnes, og indholdet kan suspenderes i lidt vand (kan være sukker- eller saftvand).

Når en patient skifter fra en chelatbehandling til Wilzin vedligeholdelsesbehandling, skal chelatbehandlingen forsættes som samtidig behandling i 2-3 uger, idet det er den tid det tager for at

zinkbehandlingen at inducere en maksimal metallothionein induktion og en fuldstændig blokering af kobber absorptionen. Der skal gå mindst 1 time imellem indtagelse af chelatbehandlingen og Wilzin.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da der går lang tid inden zinkacetatdihydrat virker, anbefales det ikke som førstevalg til behandling af symptomatiske patienter. Symptomatiske patienter skal initialt i en chelatbehandling; når kobberniveauerne er over den toksiske grænse og patienten er klinisk stabil, kan en vedligeholdelsesbehandling med Wilzin overvejes.

Imidlertid, mens der ventes på den zinkinducerede duodenal metallothioneinproduktion, og følgelig en effektivt inhibering af kobberabsorptionen, så kan zinkacetatdihydrat initielt gives til symptomatiske patienter i kombination med et chelaterende produkt.

Som det er kendt for chelatbehandling kan der det i sjældne tilfælde forekomme en klinisk forværring. Det er fortsat uklart om det er relateret til mobilisering af kobberdepoterne eller om det skyldes sygdommens natur. I sådan en situation anbefales det at skifte behandling.

Der skal udvises forsigtighed når patienter med portal hypertension, der har det godt og hvor behandlingen tolereres, skifter fra et chelaterende produkt til Wilzin. To patienter ud af 16 døde af levernedbrydning og fremskreden portal hypertension efter at have skiftet fra penicillamin til zinkbehandling.

#### *Terapeutisk monitorering*

Formålet med denne behandling er at opnå plasma frit kobber (også kendt som non-ceruloplasmin plasma kobber) mindre end 250 mikrogram/l (normalt 100-150 mikrogram/l) og urin kobber ekskretionen under 125 mikrogram/24 timer (normalt: < 50 mikrogram/24 timer). Det non-ceruloplasmin plasma kobber beregnes ved at trække det ceruloplasmine-bundne kobber fra det totale plasma kobber, under forudsætning af at hvert milligram af ceruplasmin indeholder 3 mikrogram kobber.

Kroppens urinudskillelsen af kobber er kun en nøjagtig afspejling af kroppens niveaus, hvis patienten ikke er i en chelatbehandling. Niveaet af kobber i urinen øges sædvanligvis i en chelatbehandling som penicillamin eller trientine.

Niveaet af kobber i leveren kan ikke bruges til at styre behandlingen, da det ikke skelner imellem potentielt toksisk frit kobber og metallothionein-bundet kobber.

Hos patienter i behandling er analyser af urin og/eller plasma zink et brugbart mål for medicineterlevelsen. Værdier af zink i urinen, der overstiger 2 mg/24 timer og på plasma zink over 1250 mikrogram/l indikere en tilstrækkelig efterlevelse.

Som med alle anti-kobber stoffer, kan en over-behandling medføre en risiko for kobbermangel, der især er skadeligt for børn og gravide kvinder, idet det er nødvendigt for vækst og mental udvikling. Hos disse patientgrupper skal kobber i urinen holdes på en lille smule over den øverste grænse af normalt eller i det høje normal område (dvs. 40-50 mikrogram/24 timer).

Der bør også foretages laboratorieopfølgning herunder overvågning af hematologi og lidoproteinindhold for at følge tidlige en tidlig manifestation på kobbermangel, som f.eks. anæmi og/eller leukopeni, der er et resultat af knoglemarvsdepression, og et fald i HDL-kolesterol og HDL/total kolesterolforholdet.

Da kobbermangel også kan forårsage myeloneuropati, bør læger være agtpågivende over for sensoriske og motoriske symptoner og tegn, der potentielt kan indikere begyndende neuropati eller myelopati, hos patienter i behandling med Wilzin.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### *Andre anti-kobber stoffer*

Der er lavet farmakodynamiske studier i patienter med Wilson's sygdom, hvor der er givet Wilzin (50 mg tre gange dagligt) og askorbinsyre (1 g daglig), penicillamin (250 mg fire gange dagligt), og trientin (250 mg fire gange dagligt). Der blev ikke set nogen signifikant overordnet effekt på kobberbalancen, selvom der var en mild interaktion mellem zink og chelaterne (penicillamin og trientin), der kunne ses som en mindre fækal men øget urinudskillelse af kobber sammenlignet med zink alene. I et vist omfang skyldes det formentligt en kompleksbinding af zink til chelatet, og dermed en reduktion i effekt af begge aktive substanser.

Når en patient skifter fra en chelatbehandling til Wilzin vedligeholdelsesbehandling, skal chelatbehandlingen fortsættes som samtidig behandling i 2-3 uger, idet det er den tid det tager for at zinkbehandlingen at inducere en maksimal metallothionein induktion og en fuldstændig blokering af kobber absorptionen. Der skal gå mindst 1 time imellem indtagelse af chelatbehandlingen og Wilzin.

### *Andre lægemidler*

Absorptionen af zink kan blive reduceret af jern og calcium tilskud, tetracycliner og forbindelser, der indeholder phosphor, mens zink kan reducere absorptionen af jern, tetracycliner og flouroquinoloner.

### *Mad*

Undersøgelser, hvor mad er blevet givet samtidig med zink til raske forsøgspersoner, viser at absorptionen forsinkes signifikant af mange fødevarer (herunder brød, hårdkogte æg, kaffe og mælk). Indholdsstoffer i mad, f.eks. fytater og fibre, binder zink og forhindrer det i at trænge ind i de intestitielle celle. Det synes dog som protein giver den mindste påvirkning.

## 4.6 Graviditet og amning

### *Graviditet*

Data om et begrænset antal eksponerede graviditeter hos kvinder med Wilson's sygdom, giver ikke nogen indikation om fosterskader eller skader på den gravide. Der er rapporteret fire aborter og to misdannelser (mikrocephali og korrigierbar hjertefejl) ud af 42 graviditeter.

Dyreforsøg med forskellige zinksalte viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryos/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Det er meget vigtigt at gravide med Wilson's sygdom fortsætter deres behandling under graviditeten. Lægen bør beslutte, hvilken behandling der bør anvendes, chelatbehandling eller zink. Det er nødvendigt med en dosisjustering for at sikre at fostret ikke kommer til at få kobbermangel, og derfor er en tæt overvågning af patienten obligatorisk.

### *Amning*

Zinkinduceret kobber mangel kan forekomme hos ammende børn, da zink udskilles i modermælken. Amning bør derfor undgås i løbet af en Wilzinbehandling.

## 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

De rapporterede bivirkninger er listet efter systemorganklasse og hyppighed nedenfor.

Hyppighederne defineres som: meget almindelige ( $\geq 1/10$ ), almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Bivirkninger
Sygdomme i blod og lymfesystemet	<i>usædvanlige:</i> Sideroblastisk anæmi; leukopeni
Gastrointestinale sygdomme	<i>Almindelige:</i> Gastrisk irritation
Undersøgelser	<i>Almindelige:</i> Forhøjet amylase, lipase og basisk fosfatase i blodet

Anæmi kan være mikro-, normo- eller makrocystisk og forbindes ofte med leukopeni. En undersøgelse af knoglemarven afslører sædvanligvis en karakteristisk ”ringet sideroblast” (dvs. udvikling af røde blodceller, der indeholder jernberigede paranukleare mitochondrier). Det kan være en tidlig manifestation af kobbermangel og normaliseres hurtigt efter en reduktion af zinkdosis. Men det skal adskilles fra hæmeolytiske anæmi, der hyppigt forekommer, når der er et forhøjet serum frit kobber i en ukontrolleret Wilson´s sygdom.

Den mest almindelige bivirkning er gastrisk irritation. Det er normalt værst i forbindelse med den første morgendosis og forsvinder efter et par dages behandling. Symptomerne kan lettes ved at udskyde den første dosis til op på formiddagen eller ved at indtage dosis sammen med lidt protein.

Der kan forekomme forhøjede værdier af basisk phosphatase, amylase og lipase efter få ugers behandling, men niveauerne normaliseres efter 1-2 års behandling.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er rapporteret tre tilfælde af akut, oral overdosering med zinksalte (sulfater eller gluconater) i litteraturen. Hos en 35 årig kvinde indtrådte døden på femte dagen efter indtagelse af 6 g zink (40 gange den anbefalede terapeutiske dosis), og skyldtes nyresvigt og hæmorrhagisk pankreatit med hyperglycæmisk koma. Bortset fra opkast, gav den samme dosis gav ikke symptomer hos en yngre person, der blev behandlet med en fuld maveskylning. Andre yngre personer, der havde indtaget 4 g zink havde et serum zink niveau på ca. 50 mg/l efter 5 timer og oplevede kun alvorlig kvalme, opkastning og svimmelhed.

Behandlingen af en overdosering bør være en maveudskylning eller ved at inducere opkastning så hurtigt som muligt for derved at fjerne uabsorberet zink. Hvis plasma zink niveauerne er markant forhøjede (>10 mg/l), så bør en tungmetal chelatbehandling overvejes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lidelser i fordøjelsesorganer og stofskifte, andre midler, ATC-kode: A16AX05.

Wilson´s sygdom (hepatolentikulær degeneration) er en autosomal resseciv metabolisk defekt i leverens udskillelse af kobber i galden. Ophobning af kobber i leveren fører til en hepatocellulær skade og eventuelt til cirrose. Der vil blive frigivet kobber til blodet, når leverens kapacitet til at ophobe kobber er overskredet, og det optages i extra-hepatiske områder som i hjernen. Det fører til motoriske forstyrrelser og til psykiatiske manifestationer. Klinisk udviser patienterne symptomer som overvejende er hepatiske, neurologisk og psykiatiske.

Den aktive enhed i zinkacetatdihydrat er zinks kation, der blokerer for tarmenes absorption af kobber fra føden og for re-absorptionen af den endogene udskilte kobber. Zink inducerer dannelsen af metallothionein i enterocytterne, et protein der binder kobber og derved forhindrer at det transporteres over i blodet. Det bundne kobber bliver elimineret i afføringen når tarmcellerne afsøndres.

De farmakodynamiske undersøgelser af kobbermetabolismen i patienter med Wilson's sygdom, omfatter bestemmelse af netto balancen og radioaktivt mærket kobber optagelse. En daglig dosis på 150 mg Wilzin fordelt på tre administrationer viste at have en signifikant effekt på at reduktion af kobber absorptionen og induktion af en negativ kobberbalance.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pharmakokinetiske vurderinger, der er baseret på blodets niveau af zink giver ikke værdifuld information om zinks biotilgængelighed, på det sted, hvor det virker, idet zinks virkningsmekanisme er en effekt af kobbers optagelse i tarmens celler.

Zink absorberes fra tyndtarmen og absorptionskinetikken indikerer at der er en mætningstendens ved dosisøgning. Fraktionel zinkabsorption er negativt korreleret med zinkoptagelsen. Med en normal kost, varierer det fra 30 – 60% (7-15 mg/dag) og falder til 7% med en farmakologisk dosis på 100 mg/dag.

I blodet er ca. 80% af det absorberede zink fordelt i erythrocytterne og med den det meste af det overskyde bundet til albumin eller andre plasmaproteiner. Lever et hovedlageret for zink og leverens niveau af zink øges i løbet af en vedligeholdelsesbehandling med zink.

I raske forsøgspersoner er plasmahalveringstiden for zink ca. 1 time efter en dosis på 45 mg. Eliminationen af zink sker primært ved fækal udskillelse og relativt beskedent ved urin og sved. Den fækale udskillelse skyldes overvejende passagen af uabsorberet zink, men skyldes også endogen intestinal sekretion.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er gennemført prækliniske studier med zinkacetat og andre zinksalte. De farmakologiske og toksikologiske data, der er tilgængelige, viser en stor lighed imellem zinksaltene og imellem dyrespecies.

Den orale LD50 er ca. 300 mg zink/kg kropsvægt (ca. 100 til 150 gange den menneskelige terapeutiske dosis). Gentagen-dosis toksicitets studier har vist at NOEL (Niveauet for Ingen Observeret Effekt) er ca. 95 mg zink/kg kropsvægt (ca. 48 gange den humane terapeutiske dosis). Dokumentationsmængden fra både *in vitro* og *in vivo* undersøgelser peger på at zink ikke har nogen klinisk relevant genotoxisk aktivitet.

Reproduktionsstudier, der er gennemført med forskellige zinksalte, viste ikke nogen klinisk relevante tegn på embryotoksicitet, foetaltoksicitet eller teratogenicitet.

Der er ikke lavet et traditionelt carcinogenitetsstudie med zinkacetatdihydrat.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### *Kapselindhold*

Majsstivelse  
Magnesiumstearat

#### *Kapsel*

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Brilliant Blue FCF (E133)

### *Prægning*

Sort jernoxid (E172)

Shellac

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide HDPE beholdere, der har en polypropylen og HDPE lukning og indeholder fyld (bomuldstot). Hver beholder indeholder 250 kapsler.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/286/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13 oktober 2004

Dato for sidste fornyelse: 13 oktober 2009

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Wilzin 50 mg kapsler, hårde

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 50 mg zink (svarende til 167,84 mg zinkacetatdihydrat)

### Hjælpestoffer:

Hver kapsel indeholder 1,75 mg sunset yellow FCF (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård

Kapsel med orange, uigennemsigtig top og bund, præget med "93-377".

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Til behandling af Wilson's sygdom.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Når en behandling med Wilzin skal startes, skal det ske under en overvågning af en læge, der er erfaren i behandling af Wilson's sygdom (se pkt. 4.4). Wilzin er en livsvarig behandling.

Der er ingen forskel på dosis hos symptomatiske og præsymptomatiske patienter. Wilzin findes som hård kapsel på 25 mg eller 50 mg.

- Voksne:  
Den normale dosis er 50 mg tre gange dagligt og højeste dosis er 50 mg 5 gange dagligt.
- Børn og unge:  
Der findes kun begrænsede oplysninger om børn under 6 år, men da sygdommen er fuldt gennemgribende, skal forebyggende behandling overvejes så tidligt som muligt. Den anbefalede dosis er følgende:  
-fra 1-6 år: 25 mg to gange dagligt  
-fra 6-16 år og kropsvægt mindre end 57 kg: 25 mg tre gange dagligt  
-fra 16 år eller hvis kropsvægten er over 57 kg: 50 mg tre gange dagligt
- Gravide kvinder:  
En dosis på 25 mg tre gange dagligt er sædvanligvis effektiv, men dosis skal justeres til kobberniveauer (se pkt. 4.4 og 4.6).

I alle tilfælde skal dosis justeres i henhold til terapeutisk monitorering (se pkt. 4.4).

Wilzin skal tages på en tom mave, mindst 1 time før eller 2-3 timer efter måltider. Hvis der er maveproblemer, hvilket hyppigt sker i forbindelse med morgendosis, kan denne dosis skubbes til om formiddagen, mellem morgenmad og frokost. Det er også muligt at indtage Wilzin med en lidt protein, f.eks. kød (se pkt. 4.5).

Hos børn, der ikke kan sluge kapsler, kan disse åbnes, og indholdet kan suspenderes i lidt vand (kan være sukker- eller saftvand).



Når en patient skifter fra en chelatbehandling til Wilzin vedligeholdelsesbehandling, skal chelatbehandlingen forsættes som samtidig behandling i 2-3 uger, idet det er den tid det tager for at zinkbehandlingen at inducere en maksimal metallothionein induktion og en fuldstændig blokering af kobber absorptionen. Der skal gå mindst 1 time imellem indtagelse af chelatbehandlingen og Wilzin.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Da der går lang tid inden zinkacetatdihydrat virker, anbefales det ikke som førstevalg til behandling af symptomatiske patienter. Symptomatiske patienter skal initialt i en chelatbehandling; når kobberniveauerne er over den toksiske grænse og patienten er klinisk stabil, kan en vedligeholdelsesbehandling med Wilzin overvejes.

Imidlertid, mens der ventes på den zinkinducerede duodenal metallothioneinproduktion, og følgelig en effektivt inhibering af kobberabsorptionen, så kan zinkacetatdihydrat initielt gives til symptomatiske patienter i kombination med et chelaterende produkt.

Som det er kendt for chelatbehandling kan der det i sjældne tilfælde forekomme en klinisk forværring. Det er fortsat uklart om det er relateret til mobilisering af kobberdepoterne eller om det skyldes sygdommens natur. I sådan en situation anbefales det at skifte behandling.

Der skal udvises forsigtighed når patienter med portal hypertension, der har det godt og hvor behandlingen tolereres, skifter fra et chelaterende produkt til Wilzin. To patienter ud af 16 døde af levernedbrydning og fremskreden portal hypertension efter at have skiftet fra penicillamin til zinkbehandling.

#### *Terapeutisk monitorering*

Formålet med denne behandling er at opnå plasma frit kobber (også kendt som non-ceruloplasmin plasma kobber) mindre end 250 mikrogram/l (normalt 100-150 mikrogram/l) og urin kobber ekskretionen under 125 mikrogram/24 timer (normalt: < 50 mikrogram/24 timer). Det non-ceruloplasmin plasma kobber beregnes ved at trække det ceruloplasmine-bundne kobber fra det totale plasma kobber, under forudsætning af at hvert milligram af ceruplasmin indeholder 3 mikrogram kobber.

Kroppens urinudskillelsen af kobber er kun en nøjagtig afspejling af kroppens niveau, hvis patienten ikke er i en chelatbehandling. Niveaet af kobber i urinen øges sædvanligvis i en chelatbehandling som penicillamin eller trientine.

Niveaet af kobber i leveren kan ikke bruges til at styre behandlingen, da det ikke skelner imellem potentielt toksisk frit kobber og metallothionein-bundet kobber.

Hos patienter i behandling er analyser af urin og/eller plasma zink et brugbart mål for medicineterlevelsen. Værdier af zink i urinen, der overstiger 2 mg/24 timer og på plasma zink over 1250 mikrogram/l indikere en tilstrækkelig efterlevelse.

Som med alle anti-kobber stoffer, kan en over-behandling medføre en risiko for kobbermangel, der især er skadeligt for børn og gravide kvinder, idet det er nødvendigt for vækst og mental udvikling. Hos disse patientgrupper skal kobber i urinen holdes på en lille smule over den øverste grænse af normalt eller i det høje normal område (dvs. 40-50 mikrogram/24 timer).

Der bør også foretages laboratorieopfølgning herunder overvågning af hematologi og lidoproteinindhold for at følge tidlige manifestation på kobbermangel, som f.eks. anæmi og/eller leukopeni, der er et resultat af knoglemarvsdepression, og et fald i HDL-kolesterol og HDL/total kolesterolforholdet.

Da kobbermangel også kan forårsage myeloneuropati, bør læger være agtpågivende over for sensoriske og motoriske symptoner og tegn, der potentielt kan indikere begyndende neuropati eller myelopati, hos patienter i behandling med Wilzin.

Kapselskallen indeholder sunset yellow FCF (E110), der kan forårsage allergiske reaktioner.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### *Andre anti-kobber stoffer*

Der er lavet farmakodynamiske studier i patienter med Wilson's sygdom, hvor der er givet Wilzin (50 mg tre gange dagligt) og askorbinsyre (1 g daglig), penicillamin (250 mg fire gange dagligt), og trientin (250 mg fire gange dagligt). Der blev ikke set nogen signifikant overordnet effekt på kobberbalancen, selvom der var en mild interaktion mellem zink og chelaterne (penicillamin og trientin), der kunne ses som en mindre fækal men øget urinudskillelse af kobber sammenlignet med zink alene. I et vist omfang skyldes det formentligt en kompleksbinding af zink til chelatet, og dermed en reduktion i effekt af begge aktive substanser.

Når en patient skifter fra en chelatbehandling til Wilzin vedligeholdelsesbehandling, skal chelatbehandlingen forsættes som samtidig behandling i 2-3 uger, idet det er den tid det tager for at zinkbehandlingen at inducere en maksimal metallothionein induktion og en fuldstændig blokering af kobber absorptionen. Der skal gå mindst 1 time imellem indtagelse af chelatbehandlingen og Wilzin.

##### *Andre lægemidler*

Absorptionen af zink kan blive reduceret af jern og calcium tilskud, tetracycliner og forbindelser, der indeholder fosfor, mens zink kan reducere absorptionen af jern, tetracycliner og flouroquinoloner.

##### *Mad*

Undersøgelser, hvor mad er blevet givet samtidig med zink til raske forsøgspersoner, viser at absorptionen forsinkes signifikant af mange fødevarer (herunder brød, hårdkogte æg, kaffe og mælk). Indholdsstoffer i mad, f.eks. fytater og fibre, binder zink og forhindrer det i at trænge ind i de intestitielle celle. Det synes dog som protein giver den mindste påvirkning.

#### **4.6 Graviditet og amning**

##### *Graviditet*

Data om et begrænset antal eksponerede graviditeter hos kvinder med Wilson's sygdom, giver ikke nogen indikation om fosterskader eller skader på den gravide. Der er rapporteret fire aborter og to misdannelser (mikrocephali og korrigerbar hjertefejl) ud af 42 graviditeter.

Dyreforsøg med forskellige zinksalte viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Det er meget vigtigt at gravide med Wilson's sygdom fortsætter deres behandling under graviditeten. Lægen bør beslutte, hvilken behandling der bør anvendes, chelatbehandling eller zink. Det er nødvendigt med en dosisjustering for at sikre at fostret ikke kommer til at få kobbermangel, og derfor er en tæt overvågning af patienten obligatorisk.

##### *Amning*

Zinkinduceret kobber mangel kan forekomme hos ammende børn, da zink udskilles i modermælken. Amning bør derfor undgås i løbet af en Wilzinbehandling.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

De rapporterede bivirkninger er listet efter systemorganklasse og hyppighed nedenfor.

Hyppighederne defineres: meget almindelige ( $\geq 1/10$ ), almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Bivirkninger
Sygdomme i blod og lymfesystemet	<i>usædvanlige:</i> Sideroblastisk anæmi; leukopeni
Gastrointestinale sygdomme	<i>Almindelige:</i> Gastrisk irritation
Undersøgelser	<i>Almindelige:</i> Forhøjet amylase, lipase og basisk fosfatase i blodet

Anæmi kan være mikro-, normo- eller makrocystisk og forbindes ofte med leukopeni. En undersøgelse af knoglemarven afslører sædvanligvis en karakteristisk ”ringet sideroblast” (dvs. udvikling af røde blodceller, der indeholder jernberigede paranukleare mitochondrier). Det kan være en tidlig manifestation af kobbermangel og normaliseres hurtigt efter en reduktion af zinkdosis. Men det skal adskilles fra hæmolytiske anæmi, der hyppigt forekommer, når der er et forhøjet serum frit kobber i en ukontrolleret Wilson´s sygdom.

Den mest almindelige bivirkning er gastrisk irritation. Det er normalt værst i forbindelse med den første morgendosis og forsvinder efter et par dages behandling. Symptomerne kan lettes ved at udskyde den første dosis til op på formiddagen eller ved at indtage dosis sammen med lidt protein.

Der kan forekomme forhøjede værdier af basisk phosphatase, amylase og lipase efter få ugers behandling, men niveauerne normaliseres efter 1-2 års behandling.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er rapporteret tre tilfælde af akut, oral overdosering med zinksalte (sulfater eller gluconater) i litteraturen. Hos en 35 årig kvinde indtrådte døden på femte dagen efter indtagelse af 6 g zink (40 gange den anbefalede terapeutiske dosis), og skyldtes nyresvigt og hæmorrhagisk pankreatit med hyperglycæmisk koma. Bortset fra opkast, gav den samme dosis gav ikke symptomer hos en yngre person, der blev behandlet med en fuld maveskylning. Andre yngre personer, der havde indtaget 4 g zink havde et serum zink niveau på ca. 50 mg/l efter 5 timer og oplevede kun alvorlig kvalme, opkastning og svimmelhed.

Behandlingen af en overdosering bør være en maveudskylning eller ved at inducere opkastning så hurtigt som muligt for derved at fjerne uabsorberet zink. Hvis plasma zink niveauerne er markant forhøjede (>10 mg/l), så bør en tungmetal chelatbehandling overvejes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lidelser i fordøjelsesorganer og stofskifte, andre midler, ATC-kode: A16AX05.

Wilson´s sygdom (hepatolentikulær degeneration) er en autosomal resseciv metabolisk defekt i leverens udskillelse af kobber i galden. Ophobning af kobber i leveren fører til en hepatocellulær skade og eventuelt til cirrose. Der vil blive frigivet kobber til blodet, når leverens kapacitet til at ophobe kobber er overskredet, og det optages i extra-hepatiske områder som i hjernen. Det fører til

motoriske forstyrrelser og til psykiatriske manifestationer. Klinisk udviser patienterne symptomer som overvejende er hepatiske, neurologisk og psykiatriske.

Den aktive enhed i zinkacetatdihydrat er zinks kation, der blokerer for tarmenes absorption af kobber fra føden og for re-absorptionen af den endogene udskilte kobber. Zink inducerer dannelsen af metallothionein i enterocytterne, et protein der binder kobber og derved forhindrer at det transporteres over i blodet. Det bundne kobber bliver elimineret i afføringen når tarmcellerne afsondres.

De farmakodynamiske undersøgelser af kobbermetabolismen i patienter med Wilson´s sygdom, omfatter bestemmelse af netto balancen og radioaktivt mærket kobber optagelse. En daglig dosis på 150 mg Wilzin fordelt på tre administrationer viste at have en signifikant effekt på at reduktion af kobber absorptionen og induktion af en negativ kobberbalance.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pharmakokinetiske vurderinger, der er baseret på blodets niveau af zink giver ikke værdifuld information om zinks biotilgængelighed, på det sted, hvor det virker, idet zinks virkningsmekanisme er en effekt af kobbers optagelse i tarmens celler.

Zink absorberes fra tyndtarmen og absorptionskinetikken indikerer at der er en mætningstendens ved dosisøgning. Fraktionel zinkabsorption er negativt korreleret med zinkoptagelsen. Med en normal kost, varierer det fra 30 – 60% (7-15 mg/dag) og falder til 7% med en farmakologisk dosis på 100 mg/dag.

I blodet er ca. 80% af det absorberede zink fordelt i erythrocytterne og med den det meste af det overskyde bundet til albumin eller andre plasmaproteiner. Lever et hovedlageret for zink og leverens niveau af zink øges i løbet af en vedligeholdelsesbehandling med zink.

I raske forsøgspersoner er plasmahalveringstiden for zink ca. 1 time efter en dosis på 45 mg. Eliminationen af zink sker primært ved fækal udskillelse og relativt beskedent ved urin og sved. Den fækale udskillelse skyldes overvejende passagen af uabsorberet zink, men skyldes også endogen intestinal sekretion.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er gennemført prækliniske studier med zinkacetat og andre zinksalte. De farmakologiske og toksikologiske data, der er tilgængelige, viser en stor lighed imellem zinksaltene og imellem dyrespecies.

Den orale LD50 er ca. 300 mg zink/kg kropsvægt (ca. 100 til 150 gange den menneskelige terapeutiske dosis). Gentagen-dosis toksicitets studier har vist at NOEL (Niveauet for Ingen Observeret Effekt) er ca. 95 mg zink/kg kropsvægt (ca. 48 gange den humane terapeutiske dosis). Dokumentationsmængden fra både *in vitro* og *in vivo* undersøgelser peger på at zink ikke har nogen klinisk relevant genotoxisk aktivitet.

Reproduktionsstudier, der er gennemført med forskellige zinksalte, viste ikke nogen klinisk relevante tegn på embryotoksicitet, foetaltoksicitet eller teratogenicitet.

Der er ikke lavet et traditionelt carcinogenitetsstudie med zinkacetatdihydrat.

# 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

## 6.1 Hjælpemidler

*Kapselindhold*

Majsstivelse

Magnesiumstearat

*Kapsel*

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Sunset yellow FCF (E110)

*Prægning*

Sort jernoxid (E172)  
Shellac

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide HDPE beholdere, der har en polypropylen og HDPE lukning og indeholder fyld (bomuldstop).  
Hver beholder indeholder 250 kapsler.

**6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/286/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13 oktober 2004

Dato for sidste fornyelse: 13 oktober 2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankrig

eller

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30, rue des Peupliers  
F-92000 Nanterre  
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal oplyse Europa-Kommissionen om markedsføringsplanen for det lægemiddel, der er godkendt i henhold til denne beslutning.

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE EMBALLAGE OG ETIKET TIL BEHOLDER (Wilzin 25 mg kapsler, hårde)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wilzin 25 mg kapsler, hårde  
Zink

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 25 mg zink (svarende til 83,92 mg zinkacetatdihydrat)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 kapsler, hårde.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Oral anvendelse.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/286/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Wilzin 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE EMBALLAGE OG ETIKET TIL BEHOLDER (Wilzin 50 mg kapsler, hårde)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wilzin 50 mg kapsler, hårde  
Zink

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 50 mg zink (svarende til 167,84 mg zinkacetatdihydrat)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder E110. Se indlægsseddel for yderligere informationer.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 kapsler, hårde.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Oral anvendelse.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/286/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Wilzin 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

**Wilzin 25 mg kapsler, hårde**

**Wilzin 50 mg kapsler, hårde  
zink**

**Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.**

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apotek.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### **Denne indlægsseddel fortæller:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Wilzin
3. Sådan skal De bruge Wilzin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

## **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

Wilzin tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes Lidelser i fordøjelsesorganer og stofskifte, andre midler.

Wilzin er indiceret til behandling af Wilson´s sygdom, der er en sjælden, arvelig defekt i kobberudskillelsen. Kobber i føden, der ikke kan elimineres på ordentlig vis, akkumuleres først i leveren siden i andre organer som øjnene og hjernen. Det kan potentielt betyde leverskader og neurologiske forstyrrelser.

Wilzin blokerer for absorptionen af kobber fra tarmen og forhindrer derved overførsel til blodet og dermed videre ophobning i kroppen. Uabsorberet kobber elimineres da via afføringen.

Wilson´s sygdom er en livsvarig lidelse, og derfor er behandlingsbehovet også livsvarigt.

## **2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE WILZIN**

### **Brug ikke Wilzin**

Hvis De er overfølsom (allergisk) over for zink eller et af de øvrige indholdsstoffer i Wilzin.

### **Vær ekstra forsigtig med at bruge Wilzin**

Da der er en langsom igangsættende virkning, anbefales Wilzin sædvanligvis ikke til den initiale behandling af patienter med tegn og symptomer på Wilson´s sygdom.

Deres læge kan tilføje Wilzin til Deres igangværende behandling, hvis de for nærværende er i behandling med andre anti-kobber præparater, f.eks. penicillamin.

Som for andre anti-kobber præparater som f.eks. penicillamin, kan Deres symptomer bliver forværret efter behandlingsstart. I sådanne tilfælde skal De orientere Deres læge.

Deres læge vil regelmæssigt kontrollere Deres blod og urin for at følge Deres tilstand og behandling. Det er for at sikre, at De får en tilstrækkelig behandling. Kontrollen vil vise om der er utilstrækkelig

behandling (overskud af kobber) eller overbehandling (underskud af kobber). Begge kan være skadelige, især for børn i voksenalderen og for gravide kvinder. Du skal fortælle din læge, hvis du oplever en usædvanlig muskelsvaghed eller en unormal følelse i arme eller ben, da det kan være tegn på overbehandling.

### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Rådfør Dem med Deres læge før De tager anden medicin, såsom jern, calciumtilskud, tetracycliner (antibiotika) eller phosphor, da det kan nedsætte virkningen af Wilzin. Omvendt kan virkningen af andre lægemidler som jern, tetracycliner, flouroquinoloner (antibiotika) nedsættes på grund af Wilzin.

### **Brug af Wilzin sammen med mad og drikke**

Wilzin skal tages på en tom mave, adskilt fra måltiderne. Kostfibre og specielt visse mælkeprodukter kan forsinke absorptionen af zinksalte. Nogle patienter oplever ubehag i maven efter morgendosis. Hvis det påvirker Dem, bør det diskuteres med den læge, der behandler Deres Wilson's sygdom. Denne bivirkning kan reduceres ved at udsætte den første dosis på dagen til om formiddagen (mellem morgenmad og frokost). Den kan også minimeres ved at tage den første dosis af Wilzin med en lille smule proteinholdigt mad, f.eks. kød (men ikke mælk).

### **Graviditet**

Spørg Deres læge til råds, hvis De planlægger at blive gravid. Det er meget vigtigt at fortsætte anti-kobber behandling undervejs i graviditeten.

Hvis De bliver gravid under behandlingsforløbet med Wilzin, så vil Deres læge beslutte hvilken behandling og hvilken dosis, der er bedst i Deres situation.

### **Amning**

Hvis De er i Wilzinbehandling, bør De undgå amning. Spørg Deres læge til råds.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der er ikke lavet studier vedrørende evnen til at køre bil og betjene maskiner.

### **Vigtige information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Wilzin**

Wilzin indeholder sunset yellow FCF (E110), der kan forårsage allergiske reaktioner.

## **3. SÅDAN SKAL DE BRUGE WILZIN**

Brug altid Wilzin nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Wilzin findes som hårde kapsler på 25 mg eller 50 mg til de forskellige dosisregimer.

- *Voksne:*  
Den normale dosis er 1 hård kapsel Wilzin 50 mg (eller 2 hårde kapsler af Wilzin på 25 mg) tre gange dagligt og højeste dosis er 1 hård kapsel Wilzin 50 mg (eller 2 hårde kapsler Wilzin 25 mg) fem gange dagligt.
- *Børn og unge:*  
Den normale dosis er:
  - fra 1 til 6 år: 25 mg to gange dagligt
  - fra 6 til 16 år hvis kropsvægt mindre end 57 kg: 25 mg tre gange dagligt
  - fra 16 år eller hvis kropsvægten er over 57 kg: 50 mg tre gange dagligt

Wilzin skal altid tages på en tom mave, mindst 1 time før eller 2-3 timer efter måltider. Hvis morgendosisen ikke tåles så godt (se afsnit 4), kan denne dosis skubbes til om formiddagen, mellem morgenmad og frokost. Det er også muligt at indtage Wilzin med en lidt protein, f.eks. kød.

Hvis De har fået ordineret Wilzin sammen med et andet anti-kobber produkt, som f.eks. penicillamin, skal der være et interval på mindst 1 time imellem indtagelse af de to produkter.



Ved børn, der ikke kan sluge kapsler, kan disse åbnes, og pulveret kan blandes med lidt vand (kan være tilsat sukkersmag eller sirup).

#### **Hvis De har taget for meget Wilzin**

Hvis De tager mere Wilzin end der er ordineret, kan De opleve kvalme, opkast og svimmelhed. I sådanne tilfælde må De spørge Deres læge til råds.

#### **Hvis De har glemt at tage Wilzin:**

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkeltdoser.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## **4. BIVIRKNINGER**

Wilzin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger kan forekomme med en given hyppighed, som defineres på følgende måde:

- Meget almindelig: forekommer hos mere end 1 patient ud af 10
- Almindelig: forekommer hos 1 til 10 patienter ud af 100
- Ikke almindelig: forekommer hos 1 til 10 patienter ud af 1.000
- Sjældne: forekommer hos 1 til 10 patienter ud af 10.000
- Meget sjældne: forekommer hos færre end 1 patient ud af 10.000
- Ukendt hyppighed: hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de kendte data.

#### *Almindelige bivirkninger:*

- Efter indtagelse af Wilzin kan der forekomme maveirritation, specielt i starten af behandlingen.
- Der er rapporteret forandringer i blodprøveværdierne, herunder en øgning af visse lever- og bugspytkirtelenzymer.

#### *Usædvanlige bivirkninger:*

- Der kan forekomme et fald i blodets røde og hvide blodlegemer.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. OPBEVARING**

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Wilzin efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Wilzin indeholder:

- Det aktive stof er zink. Hver hård kapsel indeholder 25 mg zink (svarende til 83,92 mg zinkacetatdihydrat) eller 50 mg zink (svarende til 167,84 mg zinkacetatdihydrat).
- Øvrige indholdsstoffer er majsstivelse, og magnesiumstearat. Kapslen indeholder gelatine, titandioxid (E171) og enten brilliant blue FCF (E133) i Wilzin 25 mg eller sunset yellow FCF (E110) i Wilzin 50 mg. Prægningen indeholder sort jernoxid (E172) og shellac.

### Udseende og pakningsstørrelser

Wilzin 25 mg er en vandig blå, hårde kapsel præget med "93-376".

Wilzin 50 mg er en orange, hård kapsel, præget med "93-377".

Wilzin findes i pakker med 250 hårde kapsler i polyethylen-flasker lukket med en polypropylen- og polyethylen-lukning. Flasken indeholder også et bomuldsfyld.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankrig

### Fremstiller

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankrig

eller

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30, rue des Peupliers  
F-92000 Nanterre  
Frankrig

Hvis De vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

### Belgique/België/Belgien

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

### Lietuva

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Švedija

### България

Recordati Rare Diseases  
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58  
Франция

### Luxembourg/Luxemburg

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36  
Belgique/Belgien

### Česká republika

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francie

### Magyarország

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franciaország

### Danmark

Recordati AB.

### Malta

Recordati Rare Diseases

Tlf : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Deutschland**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0

**Eesti**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Rootsi

**Ελλάδα**

Recordati Rare Diseases  
Τηλ: +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**España**

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.  
Tel: + 34 91 659 28 90

**France**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

**Hrvatska**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francuska

**Ireland**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
France

**Ísland**

Recordati AB.  
Simi:+46 8 545 80 230  
Svíþjóð

**Italia**

Recordati Rare Diseases Italy Srl  
Tel: +39 02 487 87 173

**Κύπρος**

Recordati Rare Diseases  
Τηλ : +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**Latvija**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Zviedrija

Tel: +33 1 47 73 64 58  
Francia

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

Recordati AB.  
Tlf : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Österreich**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0  
Deutschland

**Polska**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francja

**Portugal**

Jaba Recordati S.A.  
Tel: +351 21 432 95 00

**România**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franța

**Slovenija**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francija

**Slovenská republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francúzsko

**Suomi/Finland**

Recordati AB.  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom**

Recordati Rare Diseases UK Ltd.  
Tel: +44 (0)1491 414333

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt**

De kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme, og hvordan de behandles.