

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wilzin 25 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Zink (das entspricht 83,92 mg Zinkacetat-Dihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Kapsel mit mittelblauem, undurchsichtigem Ober- und Unterteil, mit dem Aufdruck „93-376“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Morbus Wilson.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Wilzin sollte unter Überwachung durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie des Morbus Wilson hat (siehe Abschnitt 4.4). Die Therapie mit Wilzin erfolgt lebenslänglich.

Die Dosis ist bei symptomatischen und präsymptomatischen Patienten gleich.

Wilzin ist in Form von Hartkapseln mit 25 mg oder 50 mg erhältlich.

- Erwachsene:  
Die übliche Dosis beträgt 50 mg 3mal täglich mit einer Maximaldosis von 50 mg 5mal täglich.
- Kinder und Jugendliche:  
Die Daten von Kindern unter 6 Jahren sind sehr limitiert, da die Erkrankung jedoch eine vollständige Penetranz zeigt, sollte eine prophylaktische Therapie so früh wie möglich in Erwägung gezogen werden. Folgende Dosis wird empfohlen:
  - von 1 bis 6 Jahren: 25 mg zweimal täglich
  - von 6 bis 16 Jahren mit einem Körpergewicht unter 57 kg: 25 mg dreimal täglich
  - ab 16 Jahren oder bei einem Körpergewicht über 57 kg: 50 mg dreimal täglich.
- Schwangere:  
Eine Dosis von 25 mg 3mal täglich reicht normalerweise aus, die Dosis sollte jedoch dem Kupferspiegel angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

In allen Fällen sollte die Dosis den im Rahmen der therapeutischen Überwachung ermittelten Werten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Wilzin muss auf leeren Magen eingenommen werden, mindestens 1 Stunde vor oder 2-3 Stunden nach den Mahlzeiten. Bei einer Unverträglichkeit seitens des Magens, die häufig bei Einnahme der morgendlichen Dosis auftritt, kann die Einnahme dieser Dosis bis zum Vormittag zwischen Frühstück und Mittagessen hinausgezögert werden. Wilzin kann auch mit einer kleinen Menge Eiweiß wie beispielsweise Fleisch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Kindern, die Kapseln nicht hinunterschlucken können, sollten diese geöffnet und deren Inhalt in einer kleinen Menge Wasser gelöst werden (eventuell mit Zucker oder Sirup gesüßtem Wasser).

Beim Wechsel einer Therapie mit Chelatbildnern zu einer Therapie mit Wilzin als Erhaltungstherapie sollte die Therapie mit Chelatbildnern noch 2 bis 3 Wochen lang beibehalten und gleichzeitig gegeben werden, da dieser Zeitraum zur Induktion einer maximalen Metallothionein-Bildung und vollständigen Blockade der Kupferresorption mit einer Zinktherapie benötigt wird. Zwischen der Gabe des Chelatbildners und der von Wilzin sollte eine Zeitspanne von mindestens 1 Stunde liegen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zinkacetat-Dihydrat wird aufgrund seines langsamen Wirkungseintritts nicht zur Initialtherapie bei symptomatischen Patienten empfohlen. Symptomatische Patienten müssen anfangs mit einem Chelatbildner behandelt werden; liegen die Kupferspiegel unterhalb toxischer Grenzwerte und sind die Patienten klinisch stabil, kann eine Erhaltungstherapie mit Wilzin in Erwägung gezogen werden. Zinkacetat-Dihydrat könnte dennoch anfangs bei symptomatischen Patienten in Kombination mit einem Chelatbildner eingesetzt werden, dabei wird die durch Zink induzierte Metallothionein-Produktion im Duodenum und nachfolgende wirksame Hemmung der Kupferresorption abgewartet.

Obleich selten, kann eine klinische Verschlechterung zu Beginn der Therapie eintreten, wie sie auch bei Chelatbildnern berichtet wurde. Ob dies im Zusammenhang mit der Mobilisierung von Kupferspeichern oder mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung steht, ist bislang nicht bekannt. Tritt dies ein, wird ein Therapiewechsel empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei einem Therapiewechsel von einem Chelatbildner zu Wilzin bei Patienten mit portaler Hypertonie, wenn es diesen Patienten gut geht und sie die Therapie vertragen. Zwei Patienten von insgesamt 16 verstarben an hepatischer Dekompensation und fortgeschrittener portaler Hypertonie nach einem Wechsel von einer Penicillamin- zu einer Zinktherapie.

#### *Therapieüberwachung*

Das Therapieziel besteht darin, das freie Kupfer im Plasma (auch bezeichnet als „nicht an Caeruloplasmin gebundenes Kupfer im Plasma“) unter 250 Mikrogramm/l (normal: 100-150 Mikrogramm/l) und die Kupferausscheidung im Urin unter 125 Mikrogramm/24 Std. (normal: < 50 Mikrogramm/24 Std.) zu halten. Das nicht an Caeruloplasmin gebundene Kupfer im Plasma wird durch Subtraktion des an Caeruloplasmin gebundenen Kupfers vom gesamten Kupfer im Plasma berechnet, jedes Milligramm Caeruloplasmin enthält dabei 3 Mikrogramm Kupfer.

Die Urinausscheidung von Kupfer spiegelt genau das im Körper vorhandene Kupfer wider, überschüssiges Kupfer entsteht nur, wenn die Patienten nicht mit Chelatbildnern behandelt werden. Die Kupferspiegel im Urin sind normalerweise bei einer Therapie mit Chelatbildnern wie Penicillamin oder Trientin erhöht.

Der Kupfergehalt der Leber kann nicht zur Therapieüberwachung herangezogen werden, da hierbei nicht zwischen potenziell toxischem freiem Kupfer und an Metallothionein gebundenem Kupfer unterschieden wird.

Bei therapierten Patienten können Untersuchungen des Zinks im Urin und/oder Plasma ein wertvoller Messwert der Therapiecompliance sein. Eine Zinkausscheidung im Urin von über 2 mg/24 Std. und Zink im Plasma über 1250 Mikrogramm/l weisen im Allgemeinen auf eine ausreichende Compliance hin.

Ebenso wie alle gegen Kupfer wirksamen Arzneimittel birgt auch hier eine Überdosierung das Risiko eines Kupfermangels, der für Kinder und Schwangere besonders schädlich ist, da Kupfer für ein adäquates Wachstum und eine adäquate Gehirnentwicklung erforderlich ist. Bei diesen

Patientengruppen sollten die Kupferspiegel im Urin leicht oberhalb der oberen Normgrenze oder im oberen Normbereich liegen (d.h. 40 – 50 Mikrogramm/24 Std.).

Die Laborwerte inklusive Blutbild und Bestimmung der Lipoproteine sollten in Kontrolluntersuchungen ebenfalls überprüft werden, um Frühzeichen eines Kupfermangels wie Anämie und/oder Leukopenie durch eine Knochenmarksdepression sowie eine Erniedrigung von HDL-Cholesterin und des Verhältnisses von HDL zu Gesamtcholesterin zu erkennen.

Da Kupfermangel auch zu Myeloneuropathien führen kann, sollten die Ärzte von sensorischen und motorischen Symptomen und Anzeichen unterrichtet werden, die potentiell auf eine beginnende Neuropathie oder Myelopathie bei Patienten, die mit Wilzin behandelt werden, hinweisen können.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### *Andere gegen Kupfer wirksame Arzneimittel*

Pharmakodynamische Studien wurden bei Patienten mit Morbus Wilson mit einer Kombination aus Wilzin (50 mg dreimal täglich) mit Ascorbinsäure (1 g einmal täglich), Penicillamin (250 mg viermal täglich) und Trientin (250 mg viermal täglich) durchgeführt. Es zeigte sich insgesamt keine signifikante Auswirkung auf das Kupfergleichgewicht, eine geringfügige Wechselwirkung von Zink mit Chelatbildnern (Penicillamin und Trientin) konnte jedoch nachgewiesen werden; hierbei traten im Vergleich zu einer Zink-Monotherapie eine verringerte Kupferausscheidung im Stuhl, aber eine erhöhte Ausscheidung von Kupfer im Urin auf. Dies beruht vermutlich teilweise auf einer Komplexbildung von Zink mit dem Chelatbildner, wodurch die Wirksamkeit beider aktiver Bestandteile reduziert wird.

Beim Umstellen des Patienten von einer Therapie mit Chelatbildnern auf Wilzin als Erhaltungstherapie sollte die Therapie mit Chelatbildnern noch 2 bis 3 Wochen lang beibehalten und gleichzeitig gegeben werden, da dieser Zeitraum zur Induktion einer maximalen Metallothionein-Bildung und vollständigen Blockade der Kupferresorption mit einer Zinktherapie benötigt wird. Zwischen der Gabe des Chelatbildners und der von Wilzin sollte eine Zeitspanne von mindestens 1 Stunde liegen.

##### *Andere Arzneimittel*

Die Zinkresorption kann durch Eisen und Kalziumersatzpräparate, Tetracycline und phosphorhaltige Verbindungen reduziert werden, während Zink seinerseits die Resorption von Eisen, Tetracyclinen und Fluorchinolonen verringern kann.

##### *Nahrungsmittel*

In Studien zur gleichzeitigen Gabe von Zink mit Nahrungsmitteln bei gesunden Freiwilligen zeigte sich, dass die Zinkresorption durch viele Nahrungsmittel (einschließlich Brot, hartgekochte Eier, Kaffee und Milch) signifikant verzögert wurde. In Nahrungsmitteln enthaltene Substanzen, insbesondere Phytate und Ballaststoffe, binden Zink und verhindern seinen Eintritt in die Darmzellen. Eiweiß scheint jedoch zu den geringsten Interferenzen zu führen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Morbus Wilson lassen nicht auf schädliche Auswirkungen von Zink auf die Gesundheit des Embryo/Fetus oder der Mutter schließen. Bei 42 Schwangerschaften wurde über 5 Fehlgeburten und 2 Fehlbildungen (Mikrozephalie und korrigierbarer Herzfehler) berichtet.

Tierexperimentelle Studien, die mit unterschiedlichen Zinksalzen durchgeführt wurden, lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist äußerst wichtig, dass Schwangere mit Morbus Wilson ihre Therapie während der Schwangerschaft fortsetzen. Welche Therapie verwendet werden sollte, Zink oder Chelatbildner, sollte vom Arzt entschieden werden. Dosisanpassungen, mit denen garantiert wird, dass der Fetus keinen

Kupfermangel erleidet, müssen vorgenommen werden. Eine engmaschige Überwachung der Patientin ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Stillzeit

Zink wird über die Muttermilch ausgeschieden; beim gestillten Säugling kann dadurch ein durch Zink induzierter Kupfermangel auftreten. Daher sollte während einer Wilzin-Therapie nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit getrennt aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>gelegentlich:</i> Sideroblastische Anämie, Leukopenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>häufig:</i> Magenreizung
Untersuchungen	<i>häufig:</i> Amylase, Lipase und alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Eine Anämie kann mikro-, normo- oder makrozytär sein und geht häufig mit einer Leukopenie einher. Eine Knochenmarkspunktion zeigt häufig charakteristische „Ringsideroblasten“ (d.h. sich entwickelnde rote Blutkörperchen, die mit Eisen gesättigte paranukleäre Mitochondrien enthalten). Diese können Frühzeichen eines Kupfermangels sein, sie können sich nach Reduktion der Zinkdosis rasch erholen. Sie müssen jedoch von einer hämolytischen Anämie unterschieden werden, die häufig auftritt, wenn bei nicht kontrolliertem Morbus Wilson das freie Kupfer im Serum erhöht ist.

Die häufigste Nebenwirkung ist eine Magenreizung. Diese ist üblicherweise bei der ersten morgendlichen Dosis am schlimmsten und legt sich nach den ersten Behandlungstagen. Eine verzögerte Einnahme der ersten Dosis am Vormittag oder eine Einnahme der Dosis mit einer geringen Menge Eiweiß lindert üblicherweise die Symptome.

Erhöhungen der alkalischen Phosphatase, Amylase und Lipase im Serum können nach einigen Therapiewochen auftreten, die Spiegel sinken innerhalb des ersten oder der ersten beiden Therapiejahre üblicherweise wieder auf hochnormale Werte ab.

#### 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

In der Literatur sind drei Fälle einer akuten oralen Überdosis mit Zinksalzen (Sulfat oder Gluconat) angegeben. Eine 35 Jahre alte Frau starb am fünften Tag nach Einnahme von 6 g Zink (das 40fache der empfohlenen therapeutischen Dosis), der Tod wurde auf Nierenversagen und eine hämorrhagische Pankreatitis mit hyperglykämischem Koma zurückgeführt. Die gleiche Dosis führte bei einem Jugendlichen, der mit Magen-Darm-Spülung behandelt wurde, zu keinerlei Symptomen außer Erbrechen. Ein weiterer Jugendlicher, der 4 g Zink einnahm, hatte 5 Stunden später Zinkspiegel im Serum von etwa 50 mg/l und litt lediglich unter schwerwiegender Übelkeit, Erbrechen und Schwindel.

Als Therapie einer Überdosierung sollte so schnell wie möglich eine Magenspülung durchgeführt oder Erbrechen induziert werden, um nicht resorbiertes Zink zu entfernen. Eine Therapie zur Chelatbildung bei Schwermetallvergiftung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die Zinkspiegel im Plasma deutlich erhöht sind (> 10 mg/l).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX05.

Der Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) ist eine autosomal rezessive Stoffwechselkrankheit der hepatischen Exkretion von Kupfer über die Galle. Eine Kupferakkumulation in der Leber führt zu einer Leberzellschädigung und schließlich zu einer Zirrhose. Wird die Kupferspeicherkapazität der Leber überschritten, wird Kupfer ins Blut freigesetzt und extrahepatisch aufgenommen, beispielsweise im Gehirn, was zu motorischen und psychiatrischen Störungen führt. Die Patienten können klinisch vorwiegend hepatische, neurologische oder psychiatrische Symptome aufweisen.

Der aktive Bestandteil von Zinkacetat-Dihydrat ist das Zink-Kation, das die intestinale Resorption von Kupfer aus der Nahrung und die Resorption von endogen sezerniertem Kupfer blockiert. Zink induziert die Produktion von Metallothionein in den Enterozyten, einem Protein, das Kupfer bindet und somit dessen Austritt ins Blut hemmt. Das gebundene Kupfer wird dann nach Desquamation der Darmzellen mit dem Stuhl ausgeschieden.

Pharmakodynamische Studien des Kupfermetabolismus bei Patienten mit Morbus Wilson umfassten eine Bestimmung der Kupfer-Nettobilanz und der Aufnahme radioaktiv markierten Kupfers. Eine tägliche Aufnahme von 150 mg Zink in drei Gaben erwies sich als wirksam zur signifikanten Reduktion der Kupferresorption und Induktion einer negativen Kupferbilanz.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Da der Wirkmechanismus von Zink auf der Aufnahme von Kupfer durch die Darmzelle beruht, bieten pharmakokinetische Untersuchungen auf Basis der Blutspiegel von Zink keine sinnvollen Informationen zur Bioverfügbarkeit von Zink am Wirkort.

#### Resorption

Zink wird im Dünndarm resorbiert und seine Resorptionskinetik deutet auf eine Sättigungstendenz bei ansteigenden Dosierungen hin. Die fraktionelle Zinkresorption ist negativ mit der Zinkaufnahme korreliert. Sie liegt bei normaler Zinkaufnahme mit der Nahrung (7-15 mg/Tag) im Bereich von 30 bis 60 % und verringert sich bei pharmakologischen Dosierungen von 100 mg/Tag auf 7 %.

#### Verteilung

Im Blut werden etwa 80 % des resorbierten Zinks auf die Erythrozyten verteilt, der größte Teil des restlichen Zinks wird an Albumin und andere Plasmaproteine gebunden. Die Leber ist der

Hauptspeicher für Zink und die Zinkspiegel in der Leber erhöhen sich im Verlauf einer Erhaltungstherapie mit Zink.

### Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Zink beträgt bei gesunden Probanden nach einer Dosis von 45 mg etwa 1 Stunde. Die Zinkelimination ist primär eine Folge der Ausscheidung im Stuhl, relativ wenig wird über Urin und Schweiß ausgeschieden. Der größte Teil des mit dem Stuhl ausgeschiedenen Zinks besteht aus nicht resorbiertem Zink, aber auch aus Zink aus der endogenen Darmsekretion.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden präklinische Studien mit Zinkacetat und anderen Zinksalzen durchgeführt. Verfügbare pharmakologische und toxikologische Daten wiesen starke Ähnlichkeiten zwischen verschiedenen Zinksalzen und zwischen einzelnen Tierarten auf.

Die orale LD<sub>50</sub> beträgt etwa 300 mg Zink/kg Körpergewicht (etwa das 100 bis 150fache der humantherapeutischen Dosis). Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe zeigten, dass der NOEL (No Observed Effect Level) etwa 95 mg Zink/kg Körpergewicht beträgt (etwa das 48fache der humantherapeutischen Dosis).

Zahlreiche Belege aus *in vitro*- und *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Zink keine klinisch relevante genotoxische Wirkung besitzt.

Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit unterschiedlichen Zinksalzen durchgeführt wurden, ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf eine Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität. Es wurden keine konventionellen Studien zur Karzinogenität mit Zinkacetat-Dihydrat durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt*

Maisstärke  
Magnesiumstearat

#### *Kapselhülle*

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Brillantblau FCF (E133)

#### *Druckfarbe*

Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Schellack

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer HDPE-Flasche mit Verschluss aus Polypropylen und HDPE und einem Füllstoff (Baumwollwatte). Jede Flasche enthält 250 Kapseln.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Recordati Rare Diseases  
Tour Hekla  
52 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/286/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Oktober 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Oktober 2009

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wilzin 50 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Zink (das entspricht 167,84 mg Zinkacetat-Dihydrat).

Sonstige Bestandteile:

Jede Kapsel enthält 1,75 g Orangegeleb S (E110)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Kapsel mit orangefarbenem, undurchsichtigem Ober- und Unterteil, mit dem Aufdruck „93-377“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Morbus Wilson.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Wilzin sollte unter Überwachung durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie des Morbus Wilson hat (siehe Abschnitt 4.4). Die Therapie mit Wilzin erfolgt lebenslänglich.

Die Dosis ist bei symptomatischen und präsymptomatischen Patienten gleich.

Wilzin ist in Form von Hartkapseln mit 25 mg oder 50 mg erhältlich.

- Erwachsene:  
Die übliche Dosis beträgt 50 mg 3mal täglich mit einer Maximaldosis von 50 mg 5mal täglich.
- Kinder und Jugendliche:  
Die Daten von Kindern unter 6 Jahren sind sehr limitiert, da die Erkrankung jedoch eine vollständige Penetranz zeigt, sollte eine prophylaktische Therapie so früh wie möglich in Erwägung gezogen werden. Folgende Dosis wird empfohlen:
  - von 1 bis 6 Jahren: 25 mg zweimal täglich
  - von 6 bis 16 Jahren mit einem Körpergewicht unter 57 kg: 25 mg dreimal täglich
  - ab 16 Jahren oder bei einem Körpergewicht über 57 kg: 50 mg dreimal täglich.
- Schwangere:  
Eine Dosis von 25 mg 3mal täglich reicht normalerweise aus, die Dosis sollte jedoch dem Kupferspiegel angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

In allen Fällen sollte die Dosis den im Rahmen der therapeutischen Überwachung ermittelten Werten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Wilzin muss auf leeren Magen eingenommen werden, mindestens 1 Stunde vor oder 2-3 Stunden nach den Mahlzeiten. Bei einer Unverträglichkeit seitens des Magens, die häufig bei Einnahme der morgendlichen Dosis auftritt, kann die Einnahme dieser Dosis bis zum Vormittag zwischen Frühstück

und Mittagessen hinausgezögert werden. Wilzin kann auch mit einer kleinen Menge Eiweiß wie beispielsweise Fleisch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Kindern, die Kapseln nicht hinunterschlucken können, sollten diese geöffnet und deren Inhalt in einer kleinen Menge Wasser gelöst werden (eventuell mit Zucker oder Sirup gesüßtem Wasser).

Beim Wechsel einer Therapie mit Chelatbildnern zu einer Therapie mit Wilzin als Erhaltungstherapie sollte die Therapie mit Chelatbildnern noch 2 bis 3 Wochen lang beibehalten und gleichzeitig gegeben werden, da dieser Zeitraum zur Induktion einer maximalen Metallothionein-Bildung und vollständigen Blockade der Kupferresorption mit einer Zinktherapie benötigt wird. Zwischen der Gabe des Chelatbildners und der von Wilzin sollte eine Zeitspanne von mindestens 1 Stunde liegen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zinkacetat-Dihydrat wird aufgrund seines langsamen Wirkungseintritts nicht zur Initialtherapie bei symptomatischen Patienten empfohlen. Symptomatische Patienten müssen anfangs mit einem Chelatbildner behandelt werden; liegen die Kupferspiegel unterhalb toxischer Grenzwerte und sind die Patienten klinisch stabil, kann eine Erhaltungstherapie mit Wilzin in Erwägung gezogen werden. Zinkacetat-Dihydrat könnte dennoch anfangs bei symptomatischen Patienten in Kombination mit einem Chelatbildner eingesetzt werden, dabei wird die durch Zink induzierte Metallothionein-Produktion im Duodenum und nachfolgende wirksame Hemmung der Kupferresorption abgewartet.

Obleich selten, kann eine klinische Verschlechterung zu Beginn der Therapie eintreten, wie sie auch bei Chelatbildnern berichtet wurde. Ob dies im Zusammenhang mit der Mobilisierung von Kupferspeichern oder mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung steht, ist bislang nicht bekannt. Tritt dies ein, wird ein Therapiewechsel empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei einem Therapiewechsel von einem Chelatbildner zu Wilzin bei Patienten mit portaler Hypertonie, wenn es diesen Patienten gut geht und sie die Therapie vertragen. Zwei Patienten von insgesamt 16 verstarben an hepatischer Dekompensation und fortgeschrittener portaler Hypertonie nach einem Wechsel von einer Penicillamin- zu einer Zinktherapie.

#### *Therapieüberwachung*

Das Therapieziel besteht darin, das freie Kupfer im Plasma (auch bezeichnet als „nicht an Caeruloplasmin gebundenes Kupfer im Plasma“) unter 250 Mikrogramm/l (normal: 100-150 Mikrogramm/l) und die Kupferausscheidung im Urin unter 125 Mikrogramm/24 Std. (normal: < 50 Mikrogramm/24 Std.) zu halten. Das nicht an Caeruloplasmin gebundene Kupfer im Plasma wird durch Subtraktion des an Caeruloplasmin gebundenen Kupfers vom gesamten Kupfer im Plasma berechnet, jedes Milligramm Caeruloplasmin enthält dabei 3 Mikrogramm Kupfer.

Die Urinausscheidung von Kupfer spiegelt genau das im Körper vorhandene Kupfer wider, überschüssiges Kupfer entsteht nur, wenn die Patienten nicht mit Chelatbildnern behandelt werden. Die Kupferspiegel im Urin sind normalerweise bei einer Therapie mit Chelatbildnern wie Penicillamin oder Trientin erhöht.

Der Kupfergehalt der Leber kann nicht zur Therapieüberwachung herangezogen werden, da hierbei nicht zwischen potenziell toxischem freiem Kupfer und an Metallothionein gebundenem Kupfer unterschieden wird.

Bei therapierten Patienten können Untersuchungen des Zinks im Urin und/oder Plasma ein wertvoller Messwert der Therapiecompliance sein. Eine Zinkausscheidung im Urin von über 2 mg/24 Std. und Zink im Plasma über 1250 Mikrogramm/l weisen im Allgemeinen auf eine ausreichende Compliance hin.

Ebenso wie alle gegen Kupfer wirksamen Arzneimittel birgt auch hier eine Überdosierung das Risiko eines Kupfermangels, der für Kinder und Schwangere besonders schädlich ist, da Kupfer für ein adäquates Wachstum und eine adäquate Gehirnentwicklung erforderlich ist. Bei diesen Patientengruppen sollten die Kupferspiegel im Urin leicht oberhalb der oberen Normgrenze oder im oberen Normbereich liegen (d.h. 40 – 50 Mikrogramm/24 Std.).

Die Laborwerte inklusive Blutbild und Bestimmung der Lipoproteine sollten in Kontrolluntersuchungen ebenfalls überprüft werden, um Frühzeichen eines Kupfermangels wie Anämie und/oder Leukopenie durch eine Knochenmarksdepression sowie eine Erniedrigung von HDL-Cholesterin und des Verhältnisses von HDL zu Gesamtcholesterin zu erkennen.

Da Kupfermangel auch zu Myeloneuropathien führen kann, sollten die Ärzte von sensorischen und motorischen Symptomen und Anzeichen unterrichtet werden, die potentiell auf eine beginnende Neuropathie oder Myelopathie bei Patienten, die mit Wilzin behandelt werden, hinweisen können.

Die Kapselhülle enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### *Andere gegen Kupfer wirksame Arzneimittel*

Pharmakodynamische Studien wurden bei Patienten mit Morbus Wilson mit einer Kombination aus Wilzin (50 mg dreimal täglich) mit Ascorbinsäure (1 g einmal täglich), Penicillamin (250 mg viermal täglich) und Trientin (250 mg viermal täglich) durchgeführt. Es zeigte sich insgesamt keine signifikante Auswirkung auf das Kupfergleichgewicht, eine geringfügige Wechselwirkung von Zink mit Chelatbildnern (Penicillamin und Trientin) konnte jedoch nachgewiesen werden; hierbei traten im Vergleich zu einer Zink-Monotherapie eine verringerte Kupferausscheidung im Stuhl, aber eine erhöhte Ausscheidung von Kupfer im Urin auf. Dies beruht vermutlich teilweise auf einer Komplexbildung von Zink mit dem Chelatbildner, wodurch die Wirksamkeit beider aktiver Bestandteile reduziert wird.

Beim Umstellen des Patienten von einer Therapie mit Chelatbildnern auf Wilzin als Erhaltungstherapie sollte die Therapie mit Chelatbildnern noch 2 bis 3 Wochen lang beibehalten und gleichzeitig gegeben werden, da dieser Zeitraum zur Induktion einer maximalen Metallothionein-Bildung und vollständigen Blockade der Kupferresorption mit einer Zinktherapie benötigt wird. Zwischen der Gabe des Chelatbildners und der von Wilzin sollte eine Zeitspanne von mindestens 1 Stunde liegen.

##### *Andere Arzneimittel*

Die Zinkresorption kann durch Eisen und Kalziumersatzpräparate, Tetracycline und phosphorhaltige Verbindungen reduziert werden, während Zink seinerseits die Resorption von Eisen, Tetracyclinen und Fluorchinolonen verringern kann.

##### *Nahrungsmittel*

In Studien zur gleichzeitigen Gabe von Zink mit Nahrungsmitteln bei gesunden Freiwilligen zeigte sich, dass die Zinkresorption durch viele Nahrungsmittel (einschließlich Brot, hartgekochte Eier, Kaffee und Milch) signifikant verzögert wurde. In Nahrungsmitteln enthaltene Substanzen, insbesondere Phytate und Ballaststoffe, binden Zink und verhindern seinen Eintritt in die Darmzellen. Eiweiß scheint jedoch zu den geringsten Interferenzen zu führen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Morbus Wilson lassen nicht auf schädliche Auswirkungen von Zink auf die Gesundheit des Embryo/Fetus oder der Mutter schließen. Bei 42 Schwangerschaften wurde über 5 Fehlgeburten und 2 Fehlbildungen (Mikrozephalie und korrigierbarer Herzfehler) berichtet.

Tierexperimentelle Studien, die mit unterschiedlichen Zinksalzen durchgeführt wurden, lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist äußerst wichtig, dass Schwangere mit Morbus Wilson ihre Therapie während der Schwangerschaft fortsetzen. Welche Therapie verwendet werden sollte, Zink oder Chelatbildner, sollte vom Arzt entschieden werden. Dosisanpassungen, mit denen garantiert wird, dass der Fetus keinen Kupfermangel erleidet, müssen vorgenommen werden. Eine engmaschige Überwachung der Patientin ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Stillzeit

Zink wird über die Muttermilch ausgeschieden; beim gestillten Säugling kann dadurch ein durch Zink induzierter Kupfermangel auftreten. Daher sollte während einer Wilzin-Therapie nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit getrennt aufgeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>gelegentlich:</i> Sideroblastische Anämie, Leukopenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>häufig:</i> Magenreizung
Untersuchungen	<i>häufig:</i> Amylase, Lipase und alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Eine Anämie kann mikro-, normo- oder makrozytär sein und geht häufig mit einer Leukopenie einher. Eine Knochenmarkspunktion zeigt häufig charakteristische „Ringsideroblasten“ (d.h. sich entwickelnde rote Blutkörperchen, die mit Eisen gesättigte paranukleäre Mitochondrien enthalten). Diese können Frühzeichen eines Kupfermangels sein, sie können sich nach Reduktion der Zinkdosis rasch erholen. Sie müssen jedoch von einer hämolytischen Anämie unterschieden werden, die häufig auftritt, wenn bei nicht kontrolliertem Morbus Wilson das freie Kupfer im Serum erhöht ist.

Die häufigste Nebenwirkung ist eine Magenreizung. Diese ist üblicherweise bei der ersten morgendlichen Dosis am schlimmsten und legt sich nach den ersten Behandlungstagen. Eine verzögerte Einnahme der ersten Dosis am Vormittag oder eine Einnahme der Dosis mit einer geringen Menge Eiweiß lindert üblicherweise die Symptome.

Erhöhungen der alkalischen Phosphatase, Amylase und Lipase im Serum können nach einigen Therapiewochen auftreten, die Spiegel sinken innerhalb des ersten oder der ersten beiden Therapiejahre üblicherweise wieder auf hochnormale Werte ab.

#### 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In der Literatur sind drei Fälle einer akuten oralen Überdosis mit Zinksalzen (Sulfat oder Gluconat) angegeben. Eine 35 Jahre alte Frau starb am fünften Tag nach Einnahme von 6 g Zink (das 40fache der empfohlenen therapeutischen Dosis), der Tod wurde auf Nierenversagen und eine hämorrhagische Pankreatitis mit hyperglykämischem Koma zurückgeführt. Die gleiche Dosis führte bei einem Jugendlichen, der mit Magen-Darm-Spülung behandelt wurde, zu keinerlei Symptomen außer Erbrechen. Ein weiterer Jugendlicher, der 4 g Zink einnahm, hatte 5 Stunden später Zinkspiegel im Serum von etwa 50 mg/l und litt lediglich unter schwerwiegender Übelkeit, Erbrechen und Schwindel.

Als Therapie einer Überdosierung sollte so schnell wie möglich eine Magenspülung durchgeführt oder Erbrechen induziert werden, um nicht resorbiertes Zink zu entfernen. Eine Therapie zur Chelatbildung bei Schwermetallvergiftung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die Zinkspiegel im Plasma deutlich erhöht sind ( $> 10$  mg/l).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX05.

Der Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) ist eine autosomal rezessive Stoffwechselkrankheit der hepatischen Exkretion von Kupfer über die Galle. Eine Kupferakkumulation in der Leber führt zu einer Leberzellschädigung und schließlich zu einer Zirrhose. Wird die Kupferspeicherkapazität der Leber überschritten, wird Kupfer ins Blut freigesetzt und extrahepatisch aufgenommen, beispielsweise im Gehirn, was zu motorischen und psychiatrischen Störungen führt. Die Patienten können klinisch vorwiegend hepatische, neurologische oder psychiatrische Symptome aufweisen.

Der aktive Bestandteil von Zinkacetat-Dihydrat ist das Zink-Kation, das die intestinale Resorption von Kupfer aus der Nahrung und die Resorption von endogen sezerniertem Kupfer blockiert. Zink induziert die Produktion von Metallothionein in den Enterozyten, einem Protein, das Kupfer bindet und somit dessen Austritt ins Blut hemmt. Das gebundene Kupfer wird dann nach Desquamation der Darmzellen mit dem Stuhl ausgeschieden.

Pharmakodynamische Studien des Kupfermetabolismus bei Patienten mit Morbus Wilson umfassten eine Bestimmung der Kupfer-Nettobilanz und der Aufnahme radioaktiv markierten Kupfers. Eine tägliche Aufnahme von 150 mg Wilzin in drei Gaben erwies sich als wirksam zur signifikanten Reduktion der Kupferresorption und Induktion einer negativen Kupferbilanz.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Da der Wirkmechanismus von Zink auf der Aufnahme von Kupfer durch die Darmzelle beruht, bieten pharmakokinetische Untersuchungen auf Basis der Blutspiegel von Zink keine sinnvollen Informationen zur Bioverfügbarkeit von Zink am Wirkort.

#### Resorption

Zink wird im Dünndarm resorbiert und seine Resorptionskinetik deutet auf eine Sättigungstendenz bei ansteigenden Dosierungen hin. Die fraktionelle Zinkresorption ist negativ mit der Zinkaufnahme

korreliert. Sie liegt bei normaler Zinkaufnahme mit der Nahrung (7-15 mg/Tag) im Bereich von 30 bis 60 % und verringert sich bei pharmakologischen Dosierungen von 100 mg/Tag auf 7 %.

### Verteilung

Im Blut werden etwa 80 % des resorbierten Zinks auf die Erythrozyten verteilt, der größte Teil des restlichen Zinks wird an Albumin und andere Plasmaproteine gebunden. Die Leber ist der Hauptspeicher für Zink und die Zinkspiegel in der Leber erhöhen sich im Verlauf einer Erhaltungstherapie mit Zink.

### Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Zink beträgt bei gesunden Probanden nach einer Dosis von 45 mg etwa 1 Stunde. Die Zinkelimination ist primär eine Folge der Ausscheidung im Stuhl, relativ wenig wird über Urin und Schweiß ausgeschieden. Der größte Teil des mit dem Stuhl ausgeschiedenen Zinks besteht aus nicht resorbiertem Zink, aber auch aus Zink aus der endogenen Darmsekretion.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden präklinische Studien mit Zinkacetat und anderen Zinksalzen durchgeführt. Verfügbare pharmakologische und toxikologische Daten wiesen starke Ähnlichkeiten zwischen verschiedenen Zinksalzen und zwischen einzelnen Tierarten auf.

Die orale LD<sub>50</sub> beträgt etwa 300 mg Zink/kg Körpergewicht (etwa das 100 bis 150fache der humantherapeutischen Dosis). Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe zeigten, dass der NOEL (No Observed Effect Level) etwa 95 mg Zink/kg Körpergewicht beträgt (etwa das 48fache der humantherapeutischen Dosis).

Zahlreiche Belege aus *in vitro*- und *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Zink keine klinisch relevante genotoxische Wirkung besitzt.

Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit unterschiedlichen Zinksalzen durchgeführt wurden, ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf eine Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität. Es wurden keine konventionellen Studien zur Karzinogenität mit Zinkacetat-Dihydrat durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt*

Maisstärke  
Magnesiumstearat

#### *Kapselhülle*

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Gelborange S (E110)

#### *Drucktinte*

Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Schellack

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer HDPE-Flasche mit Verschluss aus Polypropylen und HDPE und einem Füllstoff (Baumwollwatte). Jede Flasche enthält 250 Kapseln.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Recordati Rare Diseases  
Tour Hekla  
52 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/286/002

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Oktober 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Oktober 2009

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Recordati Rare Diseases  
Tour Hekla  
52 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
Frankreich

oder

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Der Inhaber dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Europäische Kommission über die Pläne für das Inverkehrbringen des im Rahmen dieser Entscheidung genehmigten Arzneimittels informieren.

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ETIKETT FÜR UMKARTON UND FLASCHE (Wilzin 25 mg Hartkapseln)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Wilzin 25 mg Hartkapseln  
Zink

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Zink (entspricht 83,92 mg Zinkacetat-Dihydrat)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

250 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases  
Tour Hekla  
52 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/286/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Wilzin 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ETIKETT FÜR UMKARTON UND FLASCHE (Wilzin 50 mg Hartkapseln)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Wilzin 50 mg Hartkapseln  
Zink

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Zink (entspricht 167,84 mg Zinkacetat-Dihydrat)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält E110. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

250 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases  
Tour Hekla  
52 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/286/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Wilzin 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Wilzin 25 mg Hartkapseln  
Wilzin 50 mg Hartkapseln  
Zink

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Wilzin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Wilzin beachten?
3. Wie ist Wilzin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Wilzin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Wilzin und wofür wird es angewendet?

Wilzin gehört zu einer Arzneimittelgruppe mit der Bezeichnung „Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel“.

Wilzin ist für die Therapie des Morbus Wilson angezeigt, einer seltenen, erblichen Störung der Kupferausscheidung. Kupfer in der Nahrung, das nicht ausreichend ausgeschieden werden kann, reichert sich zunächst in der Leber an, dann in anderen Organen wie Auge und Gehirn. Dies führt möglicherweise zu einer Leberschädigung und neurologischen Störungen.

Wilzin blockiert die Kupferaufnahme aus dem Darm und verhindert so dessen Übergang ins Blut und eine weitere Anreicherung im Körper. Nicht aufgenommenes Kupfer wird danach im Stuhl ausgeschieden.

Der Morbus Wilson bleibt das ganze Leben des Patienten bestehen, daher muss diese Behandlung lebenslang fortgeführt werden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Wilzin beachten?

**Wilzin darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Zink oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Wilzin einnehmen.

Wilzin wird aufgrund seines langsamen Wirkungseintritts normalerweise nicht zur Erstbehandlung bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einem Morbus Wilson empfohlen.

Wenn Sie momentan mit einem anderen gegen Kupfer wirksamen Arzneimittel behandelt werden, beispielsweise mit Penicillamin, kann Ihr Arzt Ihnen zusätzlich Wilzin geben, bevor Sie die ursprüngliche Behandlung absetzen.

Wie mit anderen gegen Kupfer wirksamen Arzneimitteln wie Penicillamin können sich Ihre Symptome nach Behandlungsbeginn verschlimmern. In diesem Fall müssen Sie Ihren Arzt informieren.

Zur Überwachung Ihres Gesundheitszustands und der Behandlung wird Ihr Arzt regelmäßig Blut- und Urinuntersuchungen vornehmen. Dies geschieht um sicherzustellen, dass die Behandlung ausreichend ist. Durch eine Überwachung können Hinweise auf eine zu gering dosierte Behandlung (Kupferüberschuss) oder eine zu hoch dosierte Behandlung (Kupfermangel) ersichtlich werden. Beides kann schädlich sein, insbesondere bei Kindern im Wachstumsalter und Schwangeren. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine ungewöhnliche Muskelschwäche oder ein unnormales Gefühl in Ihren Gliedmaßen verspüren, denn dies kann ein Anzeichen für eine übermäßige Behandlung sein.

#### **Einnahme von Wilzin zusammen mit anderen Arzneimitteln:**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie andere Arzneimittel einnehmen, die die Wirksamkeit von Wilzin verringern können, wie Eisen, Kalziumersatzpräparate, Tetracycline (Antibiotika) oder Phosphor. Umgekehrt kann die Wirksamkeit einiger Arzneimittel wie Eisen, Tetracycline, Fluorchinolone (Antibiotika) durch Wilzin verringert werden.

#### **Einnahme von Wilzin zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Wilzin sollte auf leeren Magen eingenommen werden, nicht zu den Mahlzeiten. Insbesondere Ballaststoffe und einige Milchprodukte verzögern die Aufnahme von Zinksalzen. Einige Patienten leiden nach Einnahme der morgendlichen Dosis unter Magenbeschwerden. Wenn das auf Sie zutrifft, besprechen Sie es bitte mit dem Arzt, der Ihre Krankheit behandelt.

Diese Nebenwirkung lässt sich dadurch verringern, dass die Einnahme der ersten Tagesdosis auf den Vormittag (zwischen dem Frühstück und dem Mittagessen) hinausgezögert wird. Sie lässt sich auch dadurch minimieren, dass die erste Wilzin-Dosis mit einer kleinen Menge eiweißhaltiger Nahrung wie Fleisch eingenommen wird (aber nicht mit Milch).

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Es ist sehr wichtig, die gegen Kupfer wirksame Behandlung während der Schwangerschaft fortzuführen.

Wenn Sie unter einer Behandlung mit Wilzin schwanger werden, wird Ihr Arzt entscheiden, welche Behandlung und welche Dosis in Ihrer Situation am besten geeignet sind.

Wenn Sie eine Behandlung mit Wilzin erhalten, sollten Sie nicht stillen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **Wilzin enthält Gelborange S (E110)**

Wilzin 50 mg Hartkapseln enthalten Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### 3. Wie ist Wilzin einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Für unterschiedliche Dosisschemata ist Wilzin in Form von Hartkapseln zu 25 mg oder 50 mg erhältlich.

- *Erwachsene:*  
Die übliche Dosis beträgt 1 Hartkapsel Wilzin 50 mg (oder 2 Hartkapseln Wilzin 25 mg) dreimal täglich, die Maximaldosis beträgt 1 Hartkapsel Wilzin 50 mg (oder 2 Hartkapseln Wilzin 25 mg) fünfmal täglich.
- *Kinder und Jugendliche:*  
Die übliche Dosis beträgt:
  - von 1 bis 6 Jahren: 1 Hartkapsel Wilzin 25 mg zweimal täglich
  - von 6 bis 16 Jahren bei einem Körpergewicht unter 57 kg: 1 Hartkapsel Wilzin 25 mg dreimal täglich
  - ab 16 Jahren oder bei einem Körpergewicht über 57 kg: 2 Hartkapseln Wilzin 25 mg oder 1 Hartkapsel Wilzin 50 mg dreimal täglich.

Nehmen Sie Wilzin immer auf leeren Magen mindestens eine Stunde vor oder 2-3 Stunden nach den Mahlzeiten ein.

Wenn die morgendliche Dosis nicht gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4), kann die Einnahme auf den Vormittag zwischen Frühstück und Mittagessen hinausgezögert werden. Wilzin kann auch mit einer kleinen Menge Eiweiß, beispielsweise Fleisch, eingenommen werden.

Wenn Ihnen Wilzin in Kombination mit einem anderen gegen Kupfer wirksamen Arzneimittel wie Penicillamin verschrieben wurde, halten Sie zwischen der Einnahme der beiden Arzneimittel einen zeitlichen Abstand von mindestens 1 Stunde ein.

Um Wilzin Kindern zu geben, die keine Kapseln hinunterschlucken können, öffnen Sie die Kapsel und mischen Sie das Pulver mit wenig Wasser (eventuell mit Zucker oder Sirup gesüßt) vermischt.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Wilzin eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Wilzin einnehmen als verordnet, können Übelkeit, Erbrechen und Schwindel auftreten. In diesem Fall müssen Sie Ihren Arzt um Rat fragen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Wilzin vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen können mit unterschiedlichen Häufigkeiten auftreten, die folgendermaßen definiert werden:

- sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10
- häufig: betrifft 1 bis 10 von 100 Behandelten
- gelegentlich: betrifft 1 bis 10 von 1.000 Behandelten
- selten: betrifft 1 bis 10 von 10.000 Behandelten
- sehr selten: betrifft weniger als 1 von 10.000 Behandelten
- nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

#### *Häufige Nebenwirkungen:*

- Nach der Einnahme von Wilzin können Magenbeschwerden auftreten, insbesondere zu Beginn der Behandlung.
- Veränderungen der Laborwerte wurden gemeldet, darunter eine Erhöhung einiger Enzyme von Leber und Pankreas.

#### *Gelegentliche Nebenwirkungen:*

- Eine Abnahme der roten und weißen Blutkörperchen kann auftreten.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Wilzin aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

#### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

##### **Was Wilzin enthält**

Der Wirkstoff ist: Zink. Jede Hartkapsel enthält 25 mg Zink (das entspricht 83,92 mg Zinkacetat-Dihydrat) oder 50 mg Zink (das entspricht 167,84 mg Zinkacetat-Dihydrat).

Die sonstigen Bestandteile sind: Maisstärke und Magnesiumstearat. Die Kapselhülle enthält Gelatine, Titandioxid (E171) und entweder Brillantblau (E133) bei Wilzin 25 mg oder Gelborange S (E110) bei Wilzin 50 mg. Die Tinte für den Aufdruck enthält Eisen(II,III)-oxid (E172) und Schellack.

##### **Wie Wilzin aussieht und Inhalt der Packung**

Wilzin 25 mg ist eine mittelblaue Hartkapsel mit dem Aufdruck „93-376“.

Wilzin 50 mg ist eine orangefarbene, undurchsichtige Hartkapsel mit dem Aufdruck „93-377“.

Es ist erhältlich in Packungen mit 250 Hartkapseln in einer Polyethylenflasche mit einem Verschluss aus Polypropylen und Polyethylen. Die Flasche enthält auch einen Füllstoff aus Baumwolle.

##### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankreich

**Hersteller**

Recordati Rare Diseases  
Tour Hekla  
52 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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.  
Tlf.: +46 8 545 80 230  
Sverige

**Malta**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 1 47 73 64 58  
Franza

**Deutschland**

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

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.

**Polska**

Recordati Rare Diseases

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 (0)1 47 73 64 58  
Francja

**Portugal**

Recordati Rare Diseases SARL  
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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu>. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.