

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wilzin 25 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg sinkkiä (vastaten 83.92 mg sinkkiasetaattidihydraattia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapseli, jossa on merensininen himmeä kansi ja runko, painettu merkintä "93-376".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Wilsonin taudin hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Wilzin hoito tulee aloittaa Wilsonin taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa (Ks. Kohta 4.4)
Wilzin-hoito on elinikäinen.

Symptomaattisten ja presymptomaattisten potilaiden annoksessa ei ole eroa. Wilziniä on saatavissa 25 mg:n tai 50 mg:n kovana kapselina.

- Aikuiset:
Tavallinen annos on 50 mg 3 kertaa päivässä ja maksimiannos on 50 mg 5 kertaa päivässä.
- Lapset ja nuoret:
Alle 6-vuotiaista on hyvin niukasti tietoa, mutta koska sairaus on niin penetroiva, ennaltaehkäisevää hoitoa tulee suunnitella mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Suositeltava annos on seuraava:
 - 1- 6 -vuotiaat: 25 mg kaksi kertaa päivässä.
 - 6-16 -vuotiaat, jos kehon paino on alle 57 kg: 25 mg kolme kertaa päivässä.
 - yli 16 -vuotiaat tai jos kehon paino on yli 57 kg: 50 mg kolme kertaa päivässä.
- Raskaana olevat naiset:
Tehokas annos on yleensä 25 mg kolme kertaa päivässä, mutta annos tulee sovittaa kupariarvojen mukaan (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.6).

Annos tulee aina säätää terapeuttisen seurannan mukaan. (ks. kohta 4.4.).

Wilzin tulee ottaa tyhjään vatsaan, ainakin tuntia ennen tai 2-3 tuntia ruokailun jälkeen. Mikäli esiintyy vatsaäritystä, joka usein esiintyy aamuannoksen yhteydessä, annosta voidaan siirtää aamupäivään, aamiaisen ja lounaan väliin. Wilzin voidaan ottaa myös pienen proteiinimäärän, kuten lihan kanssa (ks. kohta 4.5).

Lapsille, jotka eivät pysty nielemään kapselia, kapselit tulee avata ja niiden sisältö sekoittaa pieneen määrään vettä (mahdollisesti sokerilla tai siirapilla makeutettua vettä).

Kun potilas siirtyy kelatoivasta hoidosta ylläpitävään Wilzin hoitoon, kelatoivaa hoitoa ja annostusta tulee jatkaa 2-3 viikon ajan, koska sinkkihoidon indusoima maksimaalinen metallotioneini-induktio ja

kuparin imeytymisen täydellisen eston alkaminen kestää 2-3 viikkoa. Kelatoivan hoitoannoksen ja Wilzin-annoksen välillä on oltava ainakin yhden tunnin ero.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sinkkiasetaattidihydraattia ei suositella ensihoidoksi oireellisille potilaille, koska vaikutuksen alkaminen on hidasta. Oireelliset potilaat pitää aluksi hoitaa kelatoivalla aineella, kunnes heidän kuparitasonsa alittavat toksisen rajan ja heidän tilansa on kliinisesti vakaa. Tällöin voidaan harkita ylläpitävää hoitoa Wilzinillä.

Odotettaessa sinkin indusoimaa metallotioneiinin tuotantoa pohjukaissuolessa ja siitä johtuvaa tehokasta kuparin imeytymisen estoa, sinkkiasetaattidihydraattia voi antaa oireellisille potilaille alussa yhdessä kelatoivan aineen kanssa.

Hoidon alussa voi esiintyä oireiden lisääntymistä, mitä on raportoitu myös kelatoivien aineiden yhteydessä, vaikkakin tämä on harvinaista. On edelleen epäselvää, liittyykö tämä kuparivarastojen mobilisointiin vai kuuluuko tämä normaaliin sairauden kulkuun. Tässä tapauksessa suositellaan hoidon vaihtamista.

Portaalista hypertensiota sairastavien potilaiden kohdalla tulee noudattaa varovaisuutta, kun siirrytään kelatoivasta aineesta Wilziniin, kun nämä potilaat voivat hyvin ja sietävät hoitoa. Kaksi potilasta 16 ryhmästä kuoli maksan vajaatoimintaan ja pitkälle edenneeseen portaaliseen hypertensioon sen jälkeen, kun heidät oli siirretty penisillamiinihoidosta sinkkihoitoon.

Terapeuttinen seuranta

Hoidon tarkoituksena on ylläpitää plasman vapaan kuparin (tunnetaan myös plasman ei-keruloplasminena kuparina) taso alle 250 mikrogrammaa/l (normaali: 100-150 mikrogrammaa/l) ja kuparin erityis virtsaan alle 125 mikrogrammaa/vuorokaudessa (normaali: < 50 mikrogrammaa/vuorokaudessa). Ei-keruloplasminen plasman kupari lasketaan vähentämällä keruloplasmiiniin sitoutunut kupari plasman kokonaiskupari-määrästä, oletuksena että yksi milligramma keruloplasmiinia sisältää 3 mikrogrammaa kuparia.

Kuparin erittyminen virtsaan kuvastaa tarkasti kuparin liiallista keräytymistä kehoon vain, jos potilas ei saa kelatoivaa hoitoa. Virtsan kuparitasot ovat tavallisesti kohonneet kelatoivan hoidon yhteydessä, kuten penisillamiini- tai trientiini-hoidossa.

Maksan kuparitasoa ei voida käyttää hoidon mittarina, koska siinä ei voida havaita eroa mahdollisen toksisen vapaan kuparin ja metallotioneiiniin sitoutuneen kuparin välillä.

Sinkin määrityksestä virtsasta ja/tai plasmasta voi olla hyötyä määrittäessä hoitomyöntyvyyttä hoitoa saaneilla potilailla. Kun virtsan sinkkiarvot ovat yli 2 mg/vuorokaudessa ja plasman sinkkiarvot yli 1250 mikrogrammaa/l, tämä osoittaa yleensä hoitomyöntyvyyttä.

Kuten kaikilla kuparin estäjillä, ylihoitoon saattaa liittyä kuparin puutoksen riski, mikä on erityisen haitallista lapsille ja raskaana oleville, sillä kuparia tarvitaan riittävään kasvuun ja henkiseen kehittymiseen. Näillä potilasryhmillä virtsan kupariarvot tulisi pitää hieman normaalin ylärajan yläpuolella tai korkeissa normaaliarvoissa (toisin sanoen 40-50 mikrogrammaa/vuorokaudessa). Laboratorioseuranta, sisältäen hematologisen tarkkailun ja lipoproteiinien määrityksen, tulee myös suorittaa, jotta voidaan havaita aikaiset kuparin puutoksen merkit. Kuparin puutoksen merkkejä ovat esim. anemia ja/tai leukopenia luuydindepression seurauksena ja HDL-arvojen ja HDL/kokonaiskolesteroli-suhteen lasku.

Koska kuparin puute saattaa aiheuttaa myös myeloneuropatiaa, lääkäreiden tulisi pystyä huomaamaan aisti- ja motorisia oireita, jotka voivat mahdollisesti olla merkinä alkavasta neuropatiasta tai myelopatiasta potilailla, joita on hoidettu Wilzinillä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut kuparin estäjät

Farmakodynaamiset tutkimukset tehtiin potilailla, joilla oli Wilsonin tauti. Tutkimuksissa käytettiin Wilziniä (50 mg kolme kertaa päivässä) yhdistettynä askorbiinihappoon (1 g kerran päivässä), penisillamiiniin (250 mg 4 kertaa päivässä) ja trientiiniin (250 mg neljä kertaa päivässä). Tutkimukset eivät osoittaneet mitään merkittävää vaikutusta kuparitasapainossa, vaikkakin lieviä sinkin ja kelatoivien aineiden (penisillamiini ja trientiini) yhteisvaikutuksia voitiin havaita verrattuna pelkkään sinkkilääkitykseen. Yhteisvaikutuksia olivat vähentynyt kuparin erittyminen ulosteeseen ja lisääntynyt kuparin erittyminen virtsaan. Tämä johtunee jossain määrin sinkin ja kelatoivan aineen välillä tapahtuvasta kompleksin muodostumisesta, mikä vähentää molempien aktiivisten aineiden vaikutusta. Kun potilas siirtyy kelatoivasta hoidosta ylläpitävään Wilzin-hoitoon, tulee kelatoivaa hoitoa ja annostusta jatkaa 2-3 viikon ajan, koska sinkkihoidon indusoima maksimaalinen metallotioneini-induktio ja kuparin imeytymisen täydellisen eston alkaminen kestää 2-3 viikkoa. Kelatoivan hoitoannoksen ja Wilzin-annoksen välillä on oltava ainakin yhden tunnin ero.

Muut lääkevalmisteet

Rauta- ja kalsium-lisät, tetrasykliinit ja fosforia sisältävät yhdisteet voivat vähentää sinkin imeytymistä ja sinkki voi vähentää raudan, tetrasykliinien ja fluorokinolonien imeytymistä.

Ruoka-aineet

Sinkin ja ruuan samanaikaisesta nauttimisesta tehdyt tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla osoittivat, että sinkin imeytyminen viivästy huomattavasti useiden ruoka-aineiden yhteydessä (mm. leipä, kovat keitetyt kananmunat, kahvi ja maito). Ruuan sisältämät aineet, erityisesti fytaatit ja kuidut sitovat sinkkiä ja estävät sitä läpäisemään suoliston soluja. Proteiini näyttää kuitenkin häiritsevän vähiten.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot rajallisesta määrästä Wilsonin tauti -potilaiden raskauksia eivät viittaa sinkin haitallisiin vaikutuksiin alkion/sikiön ja äidin terveyteen. Viisi keskenmenoja ja kaksi syntymävikaa (mikrokefalia ja korjaantuva sydänvika) raportoitiin 42 raskaustapauksesta.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa sinkin eri suolojen suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3)

On erittäin tärkeää, että raskaana olevat Wilsonin tauti -potilaat jatkavat hoitoa raskauden aikana. Lääkärin tulee päättää, kumpaa hoitoa käytetään, sinkkiä vai kelatoivaa ainetta. Annos täytyy tarkastaa, jotta voidaan taata, ettei sikiölle kehity kuparin puutosta, potilaan tiivis tarkkailu on välttämätön. (ks. kohta 4.4).

Imetys

Sinkki erittyy äidinmaitoon ja rintaruokittavalla vauvalla voi esiintyä sinkistä johtuvaa kuparin puutosta. Täten rintaruokintaa tulisi välttää Wilzinin aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Alla on merkitty raportoidut haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheys määräytyy seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	<i>Melko harvinainen:</i> Sideroplastinen anemia, leukopenia
Ruansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> Vatsan ärsytys
Tutkimukset	<i>Yleinen:</i> Kohonneet veren amylaasi-, lipaasi- ja alkaliinifosfataasiarvot

Anemia voi olla mikro-, normo- tai makrosyytaarinen ja siihen on usein liittynyt leukopeniaa. Luuydintutkimus paljastaa usein tunnusomaiset ”rengasmaiset sideroplastit” (kehittyvät punasolut, jotka sisältävät täynnä rautaa olevia paranukleaarisia mitokondrioita). Nämä voivat olla varhaisia merkkejä kuparin puutoksesta ja tilanne voidaan palauttaa nopeasti pienentämällä sinkkiannosta. Nämä merkit täytyy kuitenkin erottaa hemolyttisestä anemiasta, jota esiintyy usein, kun seerumin vapaan kuparin pitoisuus on kohonnut kontrolloimattomassa Wilsonin taudissa.

Yleisin haittavaikutus on vatsan ärsytys. Tämä on tavallisesti pahinta ensimmäisen aamuannoksen yhteydessä ja häviää hoidon ensimmäisten päivien aikana. Oireet voivat usein helpottua, jos ensimmäinen annos otetaan myöhemmin aamupäivällä tai vähäisen proteiinin kera.

Seerumin alkaliinifosfataasi-, amylaasi- ja lipaasiarvot voivat kohota muutama viikko hoidon jälkeen arvoihin, jotka palautuvat korkeiksi normaaliarvoiksi yhden tai kahden hoitovuoden aikana.

4.9 Yliannostus

Kirjallisuudessa on raportoitu kolme akuuttia suun kautta otettua sinkkisuolojen (sulfaatti tai glukonaatti) yliannostustapausta. Otettuaan kuusi grammaa sinkkiä (40 kertaa ehdotettu terapeuttinen annos), 35-vuotias nainen kuoli viidentenä hoitopäivänä. Kuoleman syy oli munuaishäiriö, hemorraginen haimatulehdus ja hyperglykeeminen kooma. Sama annos ei aiheuttanut muita oireita kuin oksentelua nuorella potilaalla, jota hoidettiin koko suoliston huuhtelulla. Toisella nuorella potilaalla, joka oli ottanut 4 grammaa sinkkiä, seerumin sinkkitaso oli viisi tuntia myöhemmin noin 50 mg/l ja potilaalla oli vain voimakasta pahoinvointia, oksentelua ja huimausta.

Yliannostus tulee hoitaa suolihuuhtelulla tai oksettamalla mahdollisimman nopeasti, jotta imeytymätön sinkki saadaan poistettua elimistöstä. Raskasmetalli-kelaatiohoitoa tulee harkita, jos plasman sinkkitasot ovat huomattavasti koholla (> 10 mg/l).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC koodi: A16AX05.

Wilsonin tauti (hepatolentikulaarinen degeneraatio) on autosominen resessiivinen aineenvaihdunnallinen puutos hepaattisen kuparin erittymisessä sappeen. Kuparin keräytyminen maksaan johtaa heptosellulaariseen (maksasolujen) vaurioon ja lopulta kirroosiin. Kun maksan kuparin varastointikapasiteetti ylittyy, kuparia vapautuu vereen ja joutuu maksan ulkopuolisiin paikkoihin kuten aivoihin aiheuttaen motorisia häiriöitä ja psykiatrisia merkkejä. Potilailla voi kliinisesti esiintyä pääasiallisesti maksaoireita, neurologisia ja psykiatrisia oireita. Sinkkiasetaattidihydraatin aktiivinen osa on sinkki-kationi, joka estää ravinnosta saatavan kuparin imeytymisen ja sisäisesti erittyvän kuparin uudelleen imeytymisen ruansulatuskanavasta. Sinkki indusoi metallotioneiiniin tuotantoa suoliston soluissa. Metallotioneiini on proteiini, joka sitoo kuparia

estäen sen joutumista vereen. Tällöin sitoutunut kupari poistuu ulosteeseen suolistosolujen irtoamisen tuloksena.

Farmakodynaamiset kupariaineenvaihduntatutkimukset potilailla, joilla oli Wilsonin tauti, sisälsivät kuparitasapainon lopulliset määritykset ja kuparin oton radioaktiiviset määritykset. Päivittäinen Wilzin-annos (150 mg kolme kertaa päivässä) osoitti alentavan merkittävästi kuparin imeytymistä ja indusoivan negatiivisen kuparitasapainon.

5.2 Farmakokinetiikka

Koska sinkin toimintamekanismi vaikuttaa kuparin ottoon suolistosolutasolla, veren sinkkiarvoihin perustuvat farmakokineettiset arvioinnit eivät tarjoa käyttökelpoista tietoa sinkin hyötyosuudesta vaikutuskohdassa.

Sinkin imeytyminen tapahtuu ohutsuolessa ja sen imeytymiskinetiikka viittaa korkeilla annoksilla kyllästymistäipumukseen. Mitätön sinkin imeytyminen korreloi negatiivisesti sinkin oton kanssa. Tavallisen ravintoperäisen sinkin (7-15 mg/päivässä) imeytyminen on 30-60 % ja laskee farmakologisella annoksella (100 mg/päivässä) 7 %:iin.

Noin 80 % imeytyneestä sinkistä on veressä jakautunut punasoluihin ja suurin osa jäljelläolevasta sinkistä on sitoutunut albumiiniin ja muihin plasman proteiineihin. Sinkin päävarasto on maksassa ja maksan sinkkitasot ovat koholla ylläpitävän sinkkihoidon aikana.

Plasman sinkin eliminaation puoliintumisaika on terveillä henkilöillä 45 mg:n annoksen jälkeen noin yksi tunti. Sinkki eliminoituu pääasiassa ulosteen ja verraten vähän virtsan ja hien kautta. Erittyminen ulosteeseen johtuu suurelta osin imeytymättömästä sinkistä, mutta myös suoliston sisäisestä erityksestä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä tutkimuksia on tehty sinkkiasetaatilla ja muilla sinkin suoloilla. Käytössä oleva farmakologinen ja toksikologinen tieto osoitti suuria yhtäläisyyksiä sinkkisuolojen välillä ja eri eläinlajien keskuudessa.

Suun kautta otetun sinkin LD50 on noin 300 mg/kg kehon painoa (noin 100-150 kertaa ihmisen terapeutinen annos). Toistoannoksen toksisuustutkimukset ovat vahvistaneet NOEL-tason (No Observed Effect Level- taso, jossa ei havaita vaikutusta) olevan noin 95 mg/kg kehon painoa (noin 48 kertaa ihmisen lääkkeellinen annos). Todisteet *in vitro*- ja *in vivo*- tutkimuksista viittaavat siihen, ettei sinkillä ole kliinisesti olennaista genotoksista vaikutusta. Eri sinkkisuoloilla tehdyt lisääntymistoksikologiset tutkimukset eivät osoittaneet mitään kliinisesti oleellisia todisteita alkiotoksisuudesta, sikiötoksisuudesta eikä teratogeenisuudesta.

Sinkkiasetaattidihydraatilla ei ole tehty tavanomaista karsinogeenisuustutkimusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
maissitärkkelys
magnesiumstearaatti

Kapseli kuori
gelatiini
titaanidioksidi (E171)
briljanttisininen FCF (E133)

Painomuste

musta rautaoksidi (E172)

sellakka

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen HDPE pullo, suljettu polypropyleeni- ja HDPE-korkilla, sisältää täyteen (pumpulia). Yksi pullo sisältää 250 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/286/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13 lokakuuta 2004

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 13 lokakuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wilzin 50 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg sinkkiä (vastaten 167.84 mg sinkkiasetaattidihydraattia).

Apuaineet:

Yksi kapseli sisältää 1.75 mg Sunset Yellow FCF (E 110) – väriainetta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapseli, jossa on oranssi himmeä kansi ja runko, painettu merkintä"93-377".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Wilsonin taudin hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Wilzin hoito tulee aloittaa Wilsonin taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa (Ks. Kohta 4.4) Wilzin-hoito on elinikäinen.

Symptomaattisten ja presymptomaattisten potilaiden annoksessa ei ole eroa. Wilziniä on saatavissa 25 mg:n tai 50 mg:n kovana kapselina.

- Aikuiset:
Tavallinen annos on 50 mg 3 kertaa päivässä ja maksimiannos on 50 mg 5 kertaa päivässä.
- Lapset ja nuoret:
Alle 6-vuotiaista on hyvin niukasti tietoa, mutta koska sairaus on niin penetroiva, ennaltaehkäisevää hoitoa tulee suunnitella mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Suositeltava annos on seuraava:
 - 1- 6 -vuotiaat: 25 mg kaksi kertaa päivässä.
 - 6-16 -vuotiaat, jos kehon paino on alle 57 kg: 25 mg kolme kertaa päivässä.
 - yli 16 -vuotiaat tai jos kehon paino on yli 57 kg: 50 mg kolme kertaa päivässä.
- Raskaana olevat naiset:
Tehokas annos on yleensä 25 mg kolme kertaa päivässä, mutta annos tulee sovittaa kupariarvojen mukaan (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.6).

Annos tulee aina säätää terapeuttisen seurannan mukaan. (ks. kohta 4.4.).

Wilzin tulee ottaa tyhjään vatsaan, ainakin tuntia ennen tai 2-3 tuntia ruokailun jälkeen. Mikäli esiintyy vatsaäritystä, joka usein esiintyy aamuannoksen yhteydessä, annosta voidaan siirtää aamupäivään, aamiaisen ja lounaan väliin. Wilzin voidaan ottaa myös pienen proteiinimäärän, kuten lihan kanssa (ks. kohta 4.5).

Lapsille, jotka eivät pysty nielemään kapselia, kapselit tulee avata ja niiden sisältö sekoittaa pieneen määrään vettä (mahdollisesti sokerilla tai siirapilla makeutettua vettä).

Kun potilas siirtyy kelatoivasta hoidosta ylläpitävään Wilzin hoitoon, kelatoivaa hoitoa ja annostusta tulee jatkaa 2-3 viikon ajan, koska sinkkihoidon indusoima maksimaalinen metallotioneini-induktio ja kuparin imeytymisen täydellisen eston alkaminen kestää 2-3 viikkoa. Kelatoivan hoitoannoksen ja Wilzin-annoksen välillä on oltava ainakin yhden tunnin ero.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sinkkiasetaattidihydraattia ei suositella ensihoidoksi oireellisille potilaille, koska vaikutuksen alkaminen on hidasta. Oireelliset potilaat pitää aluksi hoitaa kelatoivalla aineella, kunnes heidän kuparitasonsa alittavat toksisen rajan ja heidän tilansa on kliinisesti vakaa. Tällöin voidaan harkita ylläpitävää hoitoa Wilzinillä.

Odotettaessa sinkin indusoimaa metallotioneinin tuotantoa pohjukaissuolessa ja siitä johtuvaa tehokasta kuparin imeytymisen estoa, sinkkiasetaattidihydraattia voi antaa oireellisille potilaille alussa yhdessä kelatoivan aineen kanssa.

Hoidon alussa voi esiintyä oireiden lisääntymistä, mitä on raportoitu myös kelatoivien aineiden yhteydessä, vaikkakin tämä on harvinaista. On edelleen epäselvää, liittyykö tämä kuparivarastojen mobilisointiin vai kuuluuko tämä normaaliin sairauden kulkuun. Tässä tapauksessa suositellaan hoidon vaihtamista.

Portaalista hypertensiota sairastavien potilaiden kohdalla tulee noudattaa varovaisuutta, kun siirrytään kelatoivasta aineesta Wilziniin, kun nämä potilaat voivat hyvin ja sietävät hoitoa. Kaksi potilasta 16 ryhmästä kuoli maksan vajaatoimintaan ja pitkälle edenneeseen portaaliseen hypertensioon sen jälkeen, kun heidät oli siirretty penisillamiinihoidosta sinkkihoitoon.

Terapeuttinen seuranta

Hoidon tarkoituksena on ylläpitää plasman vapaan kuparin (tunnetaan myös plasman ei-keruloplasminena kuparina) taso alle 250 mikrogrammaa/l (normaali: 100-150 mikrogrammaa/l) ja kuparin erityis virtsaan alle 125 mikrogrammaa/vuorokaudessa (normaali: < 50 mikrogrammaa/vuorokaudessa). Ei-keruloplasminen plasman kupari lasketaan vähentämällä keruloplasmiiniin sitoutunut kupari plasman kokonaiskupari-määrästä, oletuksena että yksi milligramma keruloplasmiinia sisältää 3 mikrogrammaa kuparia.

Kuparin erittyminen virtsaan kuvastaa tarkasti kuparin liiallista keräytymistä kehoon vain, jos potilas ei saa kelatoivaa hoitoa. Virtsan kuparitasot ovat tavallisesti kohonneet kelatoivan hoidon yhteydessä, kuten penisillamiini- tai trientiini-hoidossa.

Maksan kuparitasoa ei voida käyttää hoidon mittarina, koska siinä ei voida havaita eroa mahdollisen toksisen vapaan kuparin ja metallotioneiniin sitoutuneen kuparin välillä.

Sinkin määrityksestä virtsasta ja/tai plasmasta voi olla hyötyä määrittäessä hoitomyöntyvyyttä hoitoa saaneilla potilailla. Kun virtsan sinkkiarvot ovat yli 2 mg/vuorokaudessa ja plasman sinkkiarvot yli 1250 mikrogrammaa/l, tämä osoittaa yleensä hoitomyöntyvyyttä.

Kuten kaikilla kuparin estäjillä, ylihoitoon saattaa liittyä kuparin puutoksen riski, mikä on erityisen haitallista lapsille ja raskaana oleville, sillä kuparia tarvitaan riittävään kasvuun ja henkiseen kehittymiseen. Näillä potilasryhmillä virtsan kupariarvot tulisi pitää hieman normaalin ylärajan yläpuolella tai korkeissa normaaliarvoissa (toisin sanoen 40-50 mikrogrammaa/vuorokaudessa). Laboratorioseuranta, sisältäen hematologisen tarkkailun ja lipoproteiinien määrityksen, tulee myös suorittaa, jotta voidaan havaita aikaiset kuparin puutoksen merkit. Kuparin puutoksen merkkejä ovat esim. anemia ja/tai leukopenia luuydindepression seurauksena ja HDL-arvojen ja HDL/kokonaiskolesteroli-suhteen lasku.

Koska kuparin puute saattaa aiheuttaa myös myeloneuropatiaa, lääkäreiden tulisi pystyä huomaamaan aisti- ja motorisia oireita, jotka voivat mahdollisesti olla merkinä alkavasta neuropatiasta tai myelopatiasta potilailla, joita on hoidettu Wilzinillä.

Kapselin kuori sisältää Sunset Yellow FCF (E110) -väriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut kuparin estäjät

Farmakodynaamiset tutkimukset tehtiin potilailla, joilla oli Wilsonin tauti. Tutkimuksissa käytettiin Wilziniä (50 mg kolme kertaa päivässä) yhdistettynä askorbiinihappoon (1 g kerran päivässä), penisillamiiniin (250 mg 4 kertaa päivässä) ja trientiiniin (250 mg neljä kertaa päivässä). Tutkimukset eivät osoittaneet mitään merkittävää vaikutusta kuparitasapainossa, vaikkakin lieviä sinkin ja kelatoivien aineiden (penisillamiini ja trientiini) yhteisvaikutuksia voitiin havaita verrattuna pelkkään sinkkilääkitykseen. Yhteisvaikutuksia olivat vähentynyt kuparin erittyminen ulosteeseen ja lisääntynyt kuparin erittyminen virtsaan. Tämä johtunee jossain määrin sinkin ja kelatoivan aineen välillä tapahtuvasta kompleksin muodostumisesta, mikä vähentää molempien aktiivisten aineiden vaikutusta. Kun potilas siirtyy kelatoivasta hoidosta ylläpitävään Wilzin-hoittoon, tulee kelatoivaa hoitoa ja annostusta jatkaa 2-3 viikon ajan, koska sinkkihoidon indusoima maksimaalinen metallotioneini-induktio ja kuparin imeytymisen täydellisen eston alkaminen kestää 2-3 viikkoa. Kelatoivan hoitoannoksen ja Wilzin-annoksen välillä on oltava ainakin yhden tunnin ero.

Muut lääkevalmisteet

Rauta- ja kalsium-lisät, tetrasykliinit ja fosforia sisältävät yhdisteet voivat vähentää sinkin imeytymistä ja sinkki voi vähentää raudan, tetrasykliinien ja fluorokinolonien imeytymistä.

Ruoka-aineet

Sinkin ja ruuan samanaikaisesta nauttimisesta tehdyt tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla osoittivat, että sinkin imeytyminen viivästy huomattavasti useiden ruoka-aineiden yhteydessä (mm. leipä, kovat keitetyt kananmunat, kahvi ja maito). Ruuan sisältämät aineet, erityisesti fytaatit ja kuidut sitovat sinkkiä ja estävät sitä läpäisemään suoliston soluja. Proteiini näyttää kuitenkin haaitaavan vähiten.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot rajallisesta määrästä Wilsonin tauti -potilaiden raskauksia eivät viittaa sinkin haitallisiin vaikutuksiin alkion/sikiön ja äidin terveyteen. Viisi keskenmenoa ja kaksi syntymävikaa (mikrokefalia ja korjaantuva sydänvika) raportoitiin 42 raskaustapauksesta.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa sinkin eri suolojen suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3)

On erittäin tärkeää, että raskaana olevat Wilsonin tauti -potilaat jatkavat hoitoa raskauden aikana. Lääkärin tulee päättää, kumpaa hoitoa käytetään, sinkkiä vai kelatoivaa ainetta. Annos täytyy tarkastaa, jotta voidaan taata, ettei sikiölle kehity kuparin puutosta, potilaan tiivis tarkkailu on välttämätön. (ks. kohta 4.4).

Imetys

Sinkki erittyy äidinmaitoon ja rintaruokittavalla vauvalla voi esiintyä sinkistä johtuvaa kuparin puutosta. Täten rintaruokintaa tulisi välttää Wilzinin aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Alla on merkitty raportoidut haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheys määräytyy seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$) ja melko

harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	<i>Melko harvinainen:</i> Sideroplastinen anemia, leukopenia
Ruuan sulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> Vatsan ärsytys
Tutkimukset	<i>Yleinen:</i> Kohonneet veren amylaasi-, lipaasi- ja alkaliinifosfataasiarvot

Anemia voi olla mikro-, normo- tai makrosyytaarinen ja siihen on usein liittynyt leukopeniaa. Luuydintutkimus paljastaa usein tunnusomaiset ”rengasmaiset sideroplastit” (kehittyvät punasolut, jotka sisältävät täynnä rautaa olevia paranukleaarisia mitokondrioita). Nämä voivat olla varhaisia merkkejä kuparin puutoksesta ja tilanne voidaan palauttaa nopeasti pienentämällä sinkkiannosta. Nämä merkit täytyy kuitenkin erottaa hemolyytisestä anemiasta, jota esiintyy usein, kun seerumin vapaan kuparin pitoisuus on kohonnut kontrolloimattomassa Wilsonin taudissa.

Yleisin haittavaikutus on vatsan ärsytys. Tämä on tavallisesti pahinta ensimmäisen aamuannoksen yhteydessä ja häviää hoidon ensimmäisten päivien aikana. Oireet voivat usein helpottua, jos ensimmäinen annos otetaan myöhemmin aamupäivällä tai vähäisen proteiinin kera.

Seerumin alkaliinifosfataasi-, amylaasi- ja lipaasiarvot voivat kohota muutama viikko hoidon jälkeen arvoihin, jotka palautuvat korkeiksi normaaliarvoiksi yhden tai kahden hoitovuoden aikana.

4.9 Yliannostus

Kirjallisuudessa on raportoitu kolme akuuttia suun kautta otettua sinkkisuolojen (sulfaatti tai glukonaatti) yliannostustapausta. Otettuaan kuusi grammaa sinkkiä (40 kertaa ehdotettu terapeutinen annos), 35-vuotias nainen kuoli viidentenä hoitopäivänä. Kuoleman syy oli munuaishäiriö, hemorraginen haimatulehdus ja hyperglykeeminen kooma. Sama annos ei aiheuttanut muita oireita kuin oksentelua nuorella potilaalla, jota hoidettiin koko suoliston huuhtelulla. Toisella nuorella potilaalla, joka oli ottanut 4 grammaa sinkkiä, seerumin sinkkitaso oli viisi tuntia myöhemmin noin 50 mg/l ja potilaalla oli vain voimakasta pahoinvointia, oksentelua ja huimausta.

Yliannostus tulee hoitaa suolihuuhtelulla tai oksettamalla mahdollisimman nopeasti, jotta imeytymätön sinkki saadaan poistettua elimistöstä. Raskasmetalli-kelaatiohoitoa tulee harkita, jos plasman sinkkitasot ovat huomattavasti koholla (> 10 mg/l).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuan sulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC koodi: A16AX05.

Wilsonin tauti (hepatolentikulaarinen degeneraatio) on autosominen resessiivinen aineenvaihdunnallinen puutos hepaattisen kuparin erittymisessä sappeen. Kuparin keräytyminen maksaan johtaa heptosellulaariseen (maksasolujen) vaurioon ja lopulta kirroosiin. Kun maksan kuparin varastointikapasiteetti ylittyy, kuparia vapautuu vereen ja joutuu maksan ulkopuolisiin paikkoihin kuten aivoihin aiheuttaen motorisia häiriöitä ja psykiatrisia merkkejä. Potilailla voi kliinisesti esiintyä pääasiallisesti maksaoireita, neurologisia ja psykiatrisia oireita. Sinkkiasetaattidihydraatin aktiivinen osa on sinkki-kationi, joka estää ravinnosta saatavan kuparin imeytymisen ja sisäisesti erittyvän kuparin uudelleen imeytymisen ruuan sulatuskanavasta. Sinkki

indusoi metallotioneiniin tuotantoa suoliston soluissa. Metallotioneini on proteiini, joka sitoo kuparia estäen sen joutumista vereen. Tällöin sitoutunut kupari poistuu ulosteeseen suolistosolujen irtoamisen tuloksena.

Farmakodynaamiset kupariaineenvaihduntatutkimukset potilailla, joilla oli Wilsonin tauti, sisälsivät kuparitasapainon lopulliset määritykset ja kuparin oton radioaktiiviset määritykset. Päivittäinen Wilzin-annos (150 mg kolme kertaa päivässä) osoitti alentavan merkittävästi kuparin imeytymistä ja indusoivan negatiivisen kuparitasapainon.

5.2 Farmakokinetiikka

Koska sinkin toimintamekanismi vaikuttaa kuparin ottoon suolistosolutasolla, veren sinkkiarvoihin perustuvat farmakokineettiset arvioinnit eivät tarjoa käyttökelpoista tietoa sinkin hyötyosuudesta vaikutuskohdassa.

Sinkin imeytyminen tapahtuu ohutsuolessa ja sen imeytymiskinetiikka viittaa korkeilla annoksilla kyllästymistäipumukseen. Mitätön sinkin imeytyminen korreloi negatiivisesti sinkin oton kanssa. Tavallisen ravintoperäisen sinkin (7-15 mg/päivässä) imeytyminen on 30–60 % ja laskee farmakologisella annoksella (100 mg/päivässä) 7 %:iin.

Noin 80 % imeytyneestä sinkistä on veressä jakautunut punasoluihin ja suurin osa jäljelläolevasta sinkistä on sitoutunut albumiiniin ja muihin plasman proteiineihin. Sinkin päävarasto on maksassa ja maksan sinkkitasot ovat koholla ylläpitävän sinkkihoidon aikana.

Plasman sinkin eliminaation puoliintumisaika on terveillä henkilöillä 45 mg:n annoksen jälkeen noin yksi tunti. Sinkki eliminoituu pääasiassa ulosteen ja verraten vähän virtsan ja hien kautta. Erittyminen ulosteeseen johtuu suurelta osin imeytymättömästä sinkistä, mutta myös suoliston sisäisestä erityksestä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä tutkimuksia on tehty sinkkiasetaatilla ja muilla sinkin suoloilla. Käytössä oleva farmakologinen ja toksikologinen tieto osoitti suuria yhtäläisyyksiä sinkkisuolojen välillä ja eri eläinlajien keskuudessa.

Suun kautta otetun sinkin LD50 on noin 300 mg/kg kehon painoa (noin 100-150 kertaa ihmisen terapeutinen annos). Toistoannoksen toksisuustutkimukset ovat vahvistaneet NOEL-tason (No Observed Effect Level- taso, jossa ei havaita vaikutusta) olevan noin 95 mg/kg kehon painoa (noin 48 kertaa ihmisen lääkkeellinen annos). Todisteet *in vitro*- ja *in vivo*- tutkimuksista viittaavat siihen, ettei sinkillä ole kliinisesti olennaista genotoksista vaikutusta. Eri sinkkisuoloilla tehdyt lisääntymistoksikologiset tutkimukset eivät osoittaneet mitään kliinisesti oleellisia todisteita alkiotoksisuudesta, sikiötoksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Sinkkiasetaattidihydraatilla ei ole tehty tavanomaista karsinogeenisuustutkimusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
maissitärkkelys
magnesiumstearaatti

Kapseli kuori
gelatiini
titaanidioksidi (E171)
Sunset Yellow FCF (E110)

Painomuste

musta rautaoksidi (E172)

sellakka

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen HDPE pullo, suljettu polypropyleeni- ja HDPE-korkilla, sisältää täyteen (pumpulia). Yksi pullo sisältää 250 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/286/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13 lokakuuta 2004

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 13 lokakuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska

tai

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite.

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **MUUT EHDOT**

Myyntiluvan haltijan on tiedotettava Euroopan komissiolle tämän päätöksen perusteella hyväksytyyn lääkevalmisteen markkinointisuunnitelmista.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUKSEN JA PULLON ETIKETTI (Wilzin 25 mg kapseli, kova)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wilzin 25 mg kapseli, kova
Sinkki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg sinkkiä (vastaten 83.92 mg sinkkiasetaattidihydraattia)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

250 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/286/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Wilzin 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSEN JA PULLON ETIKETTI (Wilzin 50 mg kapseli, kova)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wilzin 50 mg kapseli, kova
Sinkki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg sinkkiä (vastaten 167.84 mg sinkkiasetaattidihydraattia)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää E110. Katso lisätieto pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

250 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/286/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Wilzin 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Wilzin 25 mg kova kapseli Wilzin 50 mg kova kapseli sinkki

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Wilzin on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Wilziniä
3. Miten Wilziniä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Wilzinin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ WILZIN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Wilzin kuuluu ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkevalmisteryhmään.

Wilzin on tarkoitettu Wilsonin taudin hoitoon. Wilsonin tauti on harvinainen periytyvä puutos kuparin erityksessä. Ravinnon kupari, joka ei kunnolla poistu elimistöstä, keräytyy ensin maksaan ja sitten muihin elimiin kuten silmiin ja aivoihin. Tämä johtaa mahdollisesti maksavauriooon ja neurologisiin häiriöihin.

Wilzin estää kuparin imeytymisen suolistosta estäen täten kuparin joutumisen vereen ja tämän seurauksena kuparin kerääntymisen kehoon. Imeytymätön kupari poistuu ulosteen mukana.

Wilsonin tauti kestää koko potilaan eliniän ja siksi hoidon tarve on elinikäinen.

2. ENNEN KUIN OTAT WILZINIÄ

Älä ota Wilziniä

Jos olet allerginen (yliherkkä) sinkille tai Wilzinin jollekin muulle aineelle.

Ole erityisen varovainen Wilzinin suhteen

Wilziniä ei yleensä suositella ensihoidoksi Wilsonin tauti-potilaille, joilla esiintyy taudin oireita tai löydöksiä, koska lääkkeen vaikutuksen alkaminen on hidasta.

Jos sinua hoidetaan parhaillaan toisella kuparia estävällä aineella, esim. penisillamiinilla, lääkärisi voi lisätä Wilzin hoidon ennen alkuperäisen hoidon lopettamista.

Oireesi saattavat pahentua hoidon alkamisen jälkeen, kuten voi käydä myös muiden kuparin estäjien, kuten penisillamiinin yhteydessä. Jos tällaista tapahtuu, tiedota asiasta lääkärillesi.

Lääkärisi tarkastaa veri- ja virtsa-arvosi säännöllisesti seuratakseen vointiasi ja hoitosi kulkua. Näin sinulle turvataan riittävän hoidon saanti. Seurannan avulla voidaan löytää todisteita riittämättömästä

hoidosta (kuparin ylimäärä) tai ylihoidosta (kuparin puutos), jotka molemmat voivat olla haitallisia, erityisesti kasvaville lapsille ja raskaana oleville naisille. Sinun tulisi kertoa lääkärillesi, jos koet epätavallista lihasheikkoutta tai epänormaalia tunnetta raajoissasi, koska tämä voi olla merkinä ylihoidosta.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kysy lääkäriltäsi neuvoa ennen kuin otat muita lääkkeitä, jotka voivat vähentää Wilzinin vaikutusta, kuten rauta, kalsiumlisät, tetrasykliinit (antibiootteja) tai fosfori. Wilzin voi myös vähentää joidenkin lääkkeiden, kuten raudan, tetrasykliinien ja fluorokinolonien (antibiootteja) vaikutusta.

Wilzinin otto ruuan ja juoman kanssa

Wilzin tulee ottaa tyhjään vatsaan eikä sitä saa ottaa aterian yhteydessä. Ravintokuidut ja erityisesti jotkut maitotuotteet viivästyttävät sinkkisuolojen imeytymistä. Jotkut potilaat tuntevat vatsavaivoja aamuannoksen jälkeen. Jos sinulla on näitä tuntemuksia, keskustele asiasta Wilsonin tauti -lääkärisi kanssa.

Tätä haittavaikutusta voidaan vähentää siirtämällä päivän ensimmäinen annos aamupäivään (aamiaisen ja lounaan väliin). Vaikutusta voi vähentää myös ottamalla ensimmäinen Wilzin-annos proteiinia sisältävän pienen ruokamäärän, kuten lihan kanssa (mutta ei maidon).

Raskaus

Kysy lääkäriltäsi neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä, jos suunnittelet raskautta. On hyvin tärkeää jatkaa kuparin estohoitoa raskauden ajan.

Jos tulet raskaaksi Wilzin-hoidon aikana, lääkärisi päättää mikä hoito ja mikä annos on paras sinun tilanteessasi.

Imettäminen

Imetystä tulee välttää Wilzin hoidon yhteydessä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Tärkeää tietoa Wilzinin sisältämistä aineista:

Wilzin 50 mg kova kapseli sisältää Sunset Yellow FCF (E110) -väriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. MITEN WILZINIÄ OTETAAN

Ota Wilziniä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Wilziniä on saatavissa 25 mg ja 50 mg kovina kapseleina erilaista annostusta varten.

- *Aikuiset:*
Tavallinen annos on 50 mg kolme kertaa päivässä ja maksimiannos on 50 mg viisi kertaa päivässä.
- *Lapset ja nuoret:*
Tavallinen annos on seuraava:
 - 1- 6 -vuotiaat: 25 mg kaksi kertaa päivässä.
 - 6-16 -vuotiaat, jos kehon paino on alle 57 kg: 25 mg kolme kertaa päivässä.
 - yli 16 -vuotiaat ja ne joiden kehon paino on yli 57 kg: 50 mg kolme kertaa päivässä.

Ota Wilzin aina tyhjään vatsaan, joko vähintään tunti ennen aterialta tai 2-3 tuntia aterian jälkeen. Mikäli esiintyy vatsaärsytystä, joka usein esiintyy aamuannoksen yhteydessä, annosta voidaan siirtää aamupäivään, aamiaisen ja lounaan väliin. Wilzin voidaan ottaa myös pienen proteiinimäärän, kuten lihan kanssa

Jos sinulle on määrätty Wilziniä jonkun toisen kuparia estävän aineen, kuten penisillamiinin kanssa, pidä ainakin tunnin tauko näiden lääkkeiden annostusten välillä.

Annettaessa Wilziniä lapsille, jotka eivät pysty nielemään kapseleita, avaa kapseli ja sekoita pulveri pieneen vesimäärään (mahdollisesti sokerilla tai siirapilla makeutettuna).

Jos otat enemmän Wilziniä kuin sinun pitäisi:

Jos otat Wilziniä enemmän kuin on määrätty, voit kokea pahoinvointia, oksentelua ja huimausta. Tässä tapauksessa kysy lääkäriltäsi neuvoa.

Jos unohdat ottaa Wilziniä:

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Wilzinkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä alla esitetyillä yleisyysasteilla:

- hyvin yleiset: esiintyy yli 1 potilaalla 10:stä
- yleiset: esiintyy 1-10 potilaalla 100:sta
- melko harvinaiset: esiintyy 1-10 potilaalla 1000:sta
- harvinaiset: esiintyy 1-10 potilaalla 10 000:sta
- hyvin harvinaiset: esiintyy alle 1 potilaalla 10 000:sta
- tuntematon: Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

Yleiset:

- Wilzinin oton jälkeen voi ilmetä vatsaärsytystä, varsinkin hoidon alussa.
- Veriarvojen muutoksia on raportoitu, sisältäen maksa- ja haimaentsyymiarvojen kohoamisen.

Melko harvinaiset:

- Veren puna- ja valkosolujen vähenemistä voi esiintyä.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. WILZININ SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Wilziniä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Wilzin sisältää

Vaikuttava aine on sinkki. Yksi kova kapseli sisältää 25 mg sinkkiä (vastaten 83.92 mg sinkkiasetaattidihydraattia) tai 50 mg sinkkiä (vastaten 167.84 mg sinkkiasetaattidihydraattia). Muut aineet ovat maissitärkkelys ja magnesiumstearaatti. Kapselikuori sisältää gelatiinia, titaanioksidia (E171) ja joko briljanttisistä FCF (E133) [Wilzin 25 mg] tai Sunset Yellow FCF (E110) -väriainetta [Wilzin 50 mg]. Painomuste sisältää mustaa rautaoksidia (E172) ja sellakkaa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Wilzin 25 mg on merensininen kova kapseli, jossa on painettu merkintä "93-376".
Wilzin 50 mg on oranssi himmeä kova kapseli, jossa on painettu merkintä "93-377".
Valmistetta on saatavissa 250 kovan kapselin pakkauksessa, valkoisessa polyetyleenipullossa, joka on suljettu polypropyleenistä ja polyetyleenistä valmistetulla korkilla. Pullo sisältää myös pumpulitäytteen.

Myyntiluvan haltija

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska

Valmistaja

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux-
Ranska

tai

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

Orphan Europe SARL
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Magyarország

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Danmark

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

Deutschland

Orphan Europe (Germany) GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

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

Ελλάδα

Orphan Europe SARL
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

España

Orphan Europe S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Orphan Europe SARL
ITél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Orphan Europe SARL
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Orphan Europe (UK) Ltd.
Tel: +44 1491 414333
United Kingdom

Ísland

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

Italia

Orphan Europe (Italy) Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Orphan Europe SARL
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Malta

Orphan Europe SARL
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

Orphan Europe (Germany) GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

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

România

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Orphan Europe SARL
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

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

United Kingdom

Orphan Europe (UK) Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.

Lisäksi linkit muille harvinaissairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille