

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Wilzin 25 mg hörð hylki.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg af zínki (samsvarandi 83,92 mg zínkasetat díhýdrat). Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, vatnsblátt, ógegnsett með áletruninni „93-376“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Wilsons sjúkdómur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Wilzin á að vera undir eftirliti sérfræðings með reynslu í meðferð Wilsons sjúkdóms (sjá kafla 4.4). Meðferð með Wilzin varir alla ævi.

Enginn munur er á skömmtum hjá sjúklingum með einkenni og sjúklingum sem ekki eru komnir með einkenni.

Wilzin er fánlegt sem 25 mg og 50 mg hörð hylki.

- Fullorðnir:
Venjulegur skammtur er 50 mg þrisvar sinnum á dag og hámarksskammtur er 50 mg fimm sinnum á dag.
- Börn og unglíngar:
Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi hjá börnum yngri en 6 ára en þar sem sjúkdómurinn mun alltaf koma fram ætti að íhuga fyrirbyggjandi meðferð eins snemma og kostur er. Eftirfarandi skammtar eru ráðlagðir:
 - börn eins árs til 6 ára: 25 mg tvisvar sinnum á dag.
 - börn 6 til 16 ára ef líkamsþyngd er undir 57 kg: 25 mg þrisvar sinnum á dag.
 - börn frá 16 ára aldri eða ef líkamsþyngd er yfir 57 kg: 50 mg þrisvar á dag.
- Konur á meðgöngu:
25 mg þrisvar sinnum á dag skilar yfirleitt árangri en skammta ætti að stilla í samræmi við kopargildi (sjá kafla 4.4 og kafla 4.6).

Í öllum tilvikum ætti að stilla skammta í samræmi við virkni meðferðarinnar (sjá kafla 4.4).

Wilzin á að taka á fastandi maga a.m.k. 1 klst fyrir eða 2-3 klst. eftir mat. Ef um óþol frá maga er að ræða, sem er algengt eftir morgunskammt, má fresta því að taka skammtinn þar til síðar um morguninn, á milli morgunverðar og hádegisverðar. Einnig er unnt að taka Wilzin ásamt litlu einu af próteini, t.d. kjöti (sjá kafla 4.5).

Hægt er að opna hylkin og blanda innihaldinu í smávegis af vatni (gjarnan sykurvatn) fyrir börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki.

Þegar meðferð er breytt úr meðferð með klóbindiefni (chelating agent) í viðhaldsmeðferð með Wilzin á að halda meðferð með klóbindiefninu áfram í 2-3 vikur, þar sem það er sá tími sem það tekur fyrir zínkmeðferðina að ná fram hámarks virkjun metallothionein og með því hamlu frásogi kopars að fullu.

Klóbíndiefni og Wilzin á að gefa með a.m.k. einnar klst. millibili.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki er mælt með zínkasetat díhýdrati sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum með einkenni, vegna þess hve langur tími líður áður en verkun hefst. Sjúklinga með einkenni þarf fyrst að meðhöndla með klóbíndiefni, en strax og kopargildi eru undir eitrunarmörkum og sjúklingurinn í klínísku jafnvægi má íhuga viðhaldsmeðferð með Wilzin.

Engu að síður má gefa zínkasetat díhýdrat ásamt klóbíndiefni sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum með einkenni meðan beðið er eftir að zínk hvati framleiðslu metallothionein í skeifugörn, sem aftur veldur virkri hömlun á frásogi kopars.

Í sjaldgæfum tilvikum hefur komið í ljós að klínískt ástand sjúklings versnar í upphafi meðferðar, en einnig hefur verið greint frá því í tengslum við klóbíndiefni. Ekki er vitað hvort þetta sé vegna umsetningar koparforða eða sjúkdómsgangs. Í þessum tilvikum er ráðlagt að breyta um meðferð.

Þegar sjúklingi vegnar vel og meðferð þolist ágætlega þarf að gæta varúðar þegar skipt er yfir í meðferð með Wilzin eftir meðferð með klóbíndiefni hjá sjúklingum með portæðarháþrýsting. Greint var frá tveimur dauðsföllum úr 16 manna hópi vegna lifrabilunar og langt gengins portæðarháþrýstings eftir að breytt var úr meðferð með penicillamíni í zínkmeðferð.

Klínískt eftirlit

Markmið meðferðarinnar er að viðhalda óbundnum kopar í plasma (non-ceruloplasmin plasma copper) undir 250 míkrog/l (eðlilegt gildi: 100-150 míkrog/l) og viðhalda þéttni kopars í þvagi undir 125 míkrog/24 klst. (eðlilegt gildi: <50 míkrog/24 klst.). Óbundinn kopar í plasma er fundinn út með því að draga ceruloplasmin-bundinn kopar frá heildar plasmáþéttni kopars, að því gefnu að í einu mg af ceruloplasmini eru 3 míkrog af kopar.

Kopar í þvagi gefur rétta mynd af ofgnótt kopars í líkamanum eingöngu þegar sjúklingurinn er ekki á meðferð með klóbíndiefni. Þéttni kopars í þvagi eykst venjulega þegar um meðferð með klóbíndiefni t.d. penicillamíni eða tríentín er að ræða.

Ekki er hægt nota þéttni kopars í lifur til þess að ákvarða meðferðina, þar sem ekki er gerður greinarmunur á óbundnum kopar sem hugsanlega hefur eitruðhrif og metallothionein bundnum kopar.

Greining á zínki í þvagi og/eða plasma getur reynst gagnlegt hvað varðar meðferðarheldni. Þegar zínk í þvagi er meira en 2 mg/24 klst. og zínk í plasma er meira en 1.250 míkrog/l gefur það yfirleitt til kynna fullnægjandi meðferðarheldni.

Eins og við á um meðferð með öllum eignum sem vinna gegn kopar (anti copper agents) getur ofmeðhöndlun leitt til koparskorts, sem er einkum skaðlegt hjá börnum og konum á meðgöngu, þar sem kopar er nauðsynlegur fyrir vöxt og andlegan þroska. Hjá þessum sjúklingum á að halda koparþéttni í þvagi örlítið fyrir ofan eðlileg efri mörk eða innan hærri eðlilegra marka (þ.e. 40-50 míkrog/24 klst.).

Fylgjast þarf með rannsóknarniðurstöðum m.a. blóðgildum, ákvörðun lípópróteina til þess að fá skjóta staðfestingu á hugsanlegum koparskortum, eins og blóðleysi og/eða hvítfrumnafæð vegna beinmergsbælingar, lækkað HDL-kólesteról og lækkað hlutfall HDL/heildarkólesteróls.

Þar sem koparskortur getur einnig valdið mænu- og taugakvilla, eiga lækna að vera á varðbergi gagnvart skyn- og hreyfitauga einkennum sem mögulega gætu bent til byrjandi taugakvilla eða mænukvilla hjá sjúklingum sem fá meðferð með Wilzin.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur efni sem vinna gegn kopar

Rannsóknir á lyfhrifum voru gerðar á sjúklingum með Wilsons sjúkdóm með Wilzin (50 mg þrisvar sinnum á dag) í eftirfarandi samsetningum: ásamt askorbínsýru (1 g á dag), ásamt penicillamíni (250 mg fjórum sinnum á dag) og ásamt tríentíni (250 mg fjórum sinnum á dag). Enginn marktækur munur var á heildaráhrifum á koparjafnvægi enda þótt unnt væri að greina væga milliverkun milli zínks og klóbindiefnis (penicillamín og tríentín) vegna minnkaðrar þéttni kopars í hægðum og aukinnar þéttni í þvagi, samanborið við zínk eitt og sér. Hugsanlega er þetta að einhverju leyti vegna complexbindingar zínks við klóbindiefni, sem dregur úr áhrifum beggja virku efnanna. Þegar meðferð er breytt úr meðferð með klóbindiefnum í viðhaldsmeðferð með Wilzin á að halda meðferð með klóbindiefninu áfram í 2-3 vikur, þar sem það er sá tími sem það tekur fyrir zínkmeðferðina að ná hámarks metallothionein virkjun og að blokka frásog kopars að fullu. A.m.k ein klst. þarf að líða á milli þess sem klóbindiefnið er gefið og Wilzin.

Önnur lyf

Frásog zínks getur minnkað vegna töku járn og kalsíum og vegna tetracyklín- og fósfórsambanda, einnig getur zínk dregið úr frásogi járn, tetracyklína og fluorokínólóna.

Fæða

Þegar zínk var gefið heilbrigðum einstaklingum ásamt ákveðnum fæðutegundum (brauð, harðsoðið egg, kaffi og mjólk) leiddu rannsóknir í ljós greinilega töf á frásogi zínks. Efni í fæðunni, einkum efni úr jurtaríkinu og trefjar, binda zínk og koma í veg fyrir að það komist inn í þarmafrumur. Minnst milliverkun virðist þó vera við prótein.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Upplýsingar frá takmörkuðum fjölda þungana þar sem lyfið hefur verið notað við Wilsons sjúkdómi benda ekki til að zínk hafi skaðleg áhrif á fóstursvísi/fóstur og móður. Eftir 42 meðgöngur var greint frá 5 fósturlátum og 2 tilvikum um vanskapað (smáheili (microcephaly) og afturkræfan hjartagalla).

Rannsóknir á dýrum með mismunandi zínksöltum benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Mjög mikilvægt er að konur með Wilsons sjúkdóm haldi meðferðinni áfram á meðgöngu. Læknirinn ákveður meðferðina, þ.e. zínk eða klóbindiefni. Skammta á að stilla til þess að ábyrgjast að fóstur verði ekki fyrir koparskort og fylgjast þarf náið með sjúklingnum (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Zínk skilst út í brjóstamjólk og koparskortur vegna zínks getur komið fram hjá brjóstmylkingnum. Því á að forðast brjóstgjöf meðan á Wilzinmeðferð stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Eftirtaldir aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru flokkaðar samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst

Líffærakerfi	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	<i>sjaldgæfar:</i> járnkímfrumublóðleysi (sideroblastic anaemia), hvítfrumnafæð
Meltingarfæri	<i>algengar:</i> erting í maga
Rannsóknaniðurstöður	<i>algengar:</i> aukinn amýlasi, lípasi og alkalískur fosfatasi í blóði

Blóðleysi getur verið dvergrauðkorna-, meðalrauðkorna eða risarauðkornablóðleysi og tengist það oft hvítfrumnafæð. Rannsóknir á beinmerg gefa yfirleitt til kynna járnkímfrumur (ringed sideroblasts) (þ.e. rauð blóðkorn sem innihalda járnfullt utakjarna orkukorn (iron-engorged paranuclear mitochondria)). Þetta getur verið snemmbúin staðfesting á koparskortri og getur gengið hratt til baka þegar dregið er úr zínkskammti. Greina þarf á milli þessa og blóðlýsublóðleysis sem kemur oft fram við aukningu á kopar í sermi þegar um ómeðhöndlaðan Wilsons sjúkdóm er að ræða.

Algengasta aukaverkunin er erting í maga. Yfirleitt er þetta verst eftir fyrsta morgunskammt og hverfur á fyrstu dögum meðferðar. Ef skammtinum er frestað þar til um miðjan morgun eða ef hann er tekinn með dálitlu próteini dregur yfirleitt úr einkennum.

Aukning á alkalískum fosfatasa, amýlasi og lípasi getur komið fram eftir nokkurra vikna meðferð, en gengur síðan til baka í eðlileg efri mörk á fyrsta eða öðru ári meðferðarinnar.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá þremur tilvikum bráðrar ofskömmunar eftir inntöku zínksalta (súlföt eða glúkónöt). Greint var frá dauða 35 ára konu vegna nýrnabilunar og brisbólgu með blæðingu og dás vegna blóðsykurshækkunar, fimm dögum eftir inntöku á 6 g af zínki (40-faldur áætlaður venjulegur skammtur). Engin einkenni komu í ljós að uppköstum undanskildum eftir sama skammt hjá unglingi þar sem þarmaskolun var beitt. Fimm klst. eftir inntöku á 4 g af zínki hjá öðrum unglingi mældist zínk í sermi u.þ.b. 50 mg/l og leiddi það aðeins til mikillar ógleði, uppkasta og svima.

Beita á magaskolun við ofskömmun eða framkalla uppköst eins fljótt og kostur er til þess að fjarlægja zínk sem hefur ekki frásogast. Hugsanlega þarf að nota klóbindandi efni til að klóbinda zínk ef zínkgildi í plasma er verulega hækkað (>10 mg/l).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A 16 A X 05.

Wilsons sjúkdómur (hepatolenticular degeneration) er A-litnings víkjandi efnaskiptagalli varðandi koparseytingu lifrar í gall. Uppsöfnun kopars í lifur veldur lifrarfrumuskaða og jafnvel skorpulifur. Þegar geta lifrar til þess að geyma kopar er ekki lengur fyrir hendi, losnar hann út í blóðið og er tekinn upp af öðrum líffærum eins og heila, en það getur valdið hreyfitruflunum og geðrænum einkennum. Helstu klínísku einkennum eru einkenni frá lifur, taugum eða geðræn einkenni.

Virki hluti zínkasetats tvíhýdrats er zínk katjón, sem hindrar frásog kopars úr fæðu í þörmum og endurfrásog innrænnar seytingar kopars. Zínk leiðir til framleiðslu metallotioneins í þarmafrumum, en metallotionein er prótein sem bindur kopar og kemur þannig í veg fyrir að hann berist út í blóðið. Bundinn kopar skilst út með hægðum með yfirborðspekju sem losnar frá þörmum.

Rannsóknir á lyfhrifum varðandi umbrot kopars hjá sjúklingum með Wilssons sjúkdóm, fela í sér ákvörðun á netto jafnvægi kopars og upptöku geislavirks kopars. 150 mg af Wilzin á dag gefið í

þremur skömmtum leiddi í ljós að frásog kopars minnkaði verulega og leiddi til neikvæðs koparjafnvægis.

5.2 Lyfjahvörf

Þar sem verkunarháttur zínks byggist á áhrifum á upptöku kopars í þarmafrumum, er mat á lyfjahvörfum sem byggist á blóðþéttni zínks ekki gagnlegar upplýsingar um aðgengi (bioavailability) zínks á verkunarstað.

Zínk frásogast í smáþörmum og mynstur frásogs (absorption kinetics) bendir til tilhneigingar á mettun þegar skammtur er aukinn. Brot af zínkfrásogi er í öfugu hlutfalli við inntöku zínks. Það er á bilinu 30-60% við venjulega fæðuinntöku (7-15 mg/sólarhring) og minnkar í 7% við venjulega skammta sem eru 100 mg/dag

Í blóði dreifist u.þ.b. 80% af frásogðu zínki til rauðra blóðkorna, en stærstur hluti þess sem eftir er binst albúminu og öðrum plasmapróteinum. Lifrin er aðalgeymsla fyrir zínk og zínkbirgðir í lifur aukast meðan á viðhaldsmeðferð með zínki stendur.

Helmingunartími brotthvarfs zínks í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum er u.þ.b. 1 klst. eftir 45 mg skammt. Brotthvarf zínks er aðallega með hægðum og hlutfallslega lítið skilst út með þvagi og svita. Brotthvarf með hægðum er aðallega vegna zínks sem hefur ekki frásogast, en einnig vegna innrænnar seytingar í smáþörmum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á zínkasetati og öðrum zínksöltum hafa verið gerðar. Niðurstöður úr lyfjafræði- og eiturefnarannsóknnum eru sambærilegar milli ólíkra zínksalta annars vegar og milli ólíkra dýrategunda hins vegar.

LD50 eftir inntöku er u.þ.b. 300 mg zínk/kg líkamspunga (u.þ.b. 100-150-faldur meðferðarskammtur hjá mönnum). Rannsóknir á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hafa sýnt fram á að NOEL (No Observed Effect Level) er u.þ.b. 95 mg zínk/kg líkamspunga (u.þ.b. 48-faldur meðferðarskammtur hjá mönnum).

Flest gögn úr *in vitro* og *in vivo* rannsóknnum benda til að zínk hafi engin eituráhrif á erfðæfni, sem skipta máli fyrir klínísku notkun.

Rannsóknir sem voru gerðar á eituráhrif æxlun með mismunandi zínksöltum bentu hvorki til klínískt mikilvægra eituráhrifa á fósturvísi, fóstur né vanskapnaðar.

Hefðbundnar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrif hafa ekki verið gerðar með zínkasetat díhýdrati.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

maíssterkja
magnesiúmsterat

Hylkið sjálf

matarlím
títantvíoxíð (E171)
briljant blátt FCF (E133)

Blek

svart járnnoxíð (E172)
gljálakk

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt HDPE glas með pólýprópýleni HDPE loki, í glasinu er bómull til uppfyllingar. Hvert glas inniheldur 250 hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux - Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/286/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. október 2004
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. október 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.emea.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Wilzin 50 mg hörð hylki..

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af zínki (samsvarandi 167,84 mg zínkasetat díhýdrat).

Hjálparefni:

Hvert hylki inniheldur 1,75 mg af sunset yellow FCF (E110)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, appelsínugult, ógegnsett með áletruninni „93-377“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Wilsons sjúkdómur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Wilzin á að vera undir eftirliti sérfræðings með reynslu í meðferð Wilsons sjúkdóms (sjá kafla 4.4). Meðferð með Wilzin varir alla ævi.

Enginn munur er á skömmtum hjá sjúklingum með einkenni og sjúklingum sem ekki eru komnir með einkenni.

Wilzin er fáanlegt sem 25 mg og 50 mg hörð hylki.

- Fullorðnir:
Venjulegur skammtur er 50 mg þrisvar sinnum á dag og hámarksskammtur er 50 mg fimm sinnum á dag.
- Börn og unglingar:
Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi hjá börnum yngri en 6 ára en þar sem sjúkdómurinn mun alltaf koma fram ætti að íhuga fyrirbyggjandi meðferð eins snemma og kostur er. Eftirfarandi skammtar eru ráðlagðir:
 - börn eins árs til 6 ára: 25 mg tvisvar sinnum á dag.
 - börn 6 til 16 ára ef líkamsþyngd er undir 57 kg: 25 mg þrisvar sinnum á dag.
 - börn frá 16 ára aldri eða ef líkamsþyngd er yfir 57 kg: 50 mg þrisvar á dag.
- Konur á meðgöngu:
25 mg þrisvar sinnum á dag skilar yfirleitt árangri en skammta ætti að stilla í samræmi við kopargildi (sjá kafla 4.4 og kafla 4.6).

Í öllum tilvikum ætti að stilla skammta í samræmi við virkni meðferðarinnar (sjá kafla 4.4).

Wilzin á að taka á fastandi maga a.m.k. 1 klst fyrir eða 2-3 klst. eftir mat. Ef um óþol frá maga er að ræða, sem er algengt eftir morgunskammt, má fresta því að taka skammtinn þar til síðar um morguninn, á milli morgunverðar og hádegisverðar. Einnig er unnt að taka Wilzin ásamt litlu einu af próteini, t.d. kjöti (sjá kafla 4.5).

Hægt er að opna hylkin og blanda innihaldinu í smávegis af vatni (gjarnan sykurvatn) fyrir börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki.

Þegar meðferð er breytt úr meðferð með klóbindiefni (chelating agent) í viðhaldsmeðferð með Wilzin á að halda meðferð með klóbindiefninu áfram í 2-3 vikur, þar sem það er sá tími sem það tekur fyrir zínkmeðferðina að ná fram hámarks virkjun metallothionein og með því hamlu frásogi kopars að fullu. Klóbindiefni og Wilzin á að gefa með a.m.k. einnar klst. millibili.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki er mælt með zínkasetat díhýdrati sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum með einkenni, vegna þess hve langur tími líður áður en verkun hefst. Sjúklinga með einkenni þarf fyrst að meðhöndla með klóbindiefni, en strax og kopargildi eru undir eitrunarmörkum og sjúklingurinn í klínísku jafnvægi má íhuga viðhaldsmeðferð með Wilzin.

Engu að síður má gefa zínkasetat díhýdrat ásamt klóbindiefni sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum með einkenni meðan beðið er eftir að zínk hvati framleiðslu metallothionein í skeifugörn, sem aftur veldur virkri hömlun á frásogi kopars.

Í sjaldgæfum tilvikum hefur komið í ljós að klínískt ástand sjúklings versnar í upphafi meðferðar, en einnig hefur verið greint frá því í tengslum við klóbindiefni. Ekki er vitað hvort þetta sé vegna umsetningar koparforða eða sjúkdómsgangs. Í þessum tilvikum er ráðlagt að breyta um meðferð.

Þegar sjúklingi vegnar vel og meðferð þolist ágætlega þarf að gæta varúðar þegar skipt er yfir í meðferð með Wilzin eftir meðferð með klóbindiefni hjá sjúklingum með portæðarháþrýsting. Greint var frá tveimur dauðsföllum úr 16 manna hópi vegna lifrabilunar og langt gengins portæðarháþrýstings eftir að breytt var úr meðferð með penicillamíni í zínkmeðferð.

Klínískt eftirlit

Markmið meðferðarinnar er að viðhalda óbundnum kopar í plasma (non-ceruloplasmin plasma copper) undir 250 míkróg/l (eðlilegt gildi: 100-150 míkróg/l) og viðhalda þéttni kopars í þvagi undir 125 míkróg/24 klst. (eðlilegt gildi: <50 míkróg/24 klst.). Óbundinn kopar í plasma er fundinn út með því að draga ceruloplasmin-bundinn kopar frá heildar plasmaþéttni kopars, að því gefnu að í einu mg af ceruloplasmini eru 3 míkróg af kopar.

Kopar í þvagi gefur rétta mynd af ofgnótt kopars í líkamanum eingöngu þegar sjúklingurinn er ekki á meðferð með klóbindiefni. Þéttni kopars í þvagi eykst venjulega þegar um meðferð með klóbindiefni t.d. penicillamíni eða tríentín er að ræða.

Ekki er hægt nota þéttni kopars í lifur til þess að ákvarða meðferðina, þar sem ekki er gerður greinarmunur á óbundnum kopar sem hugsanlega hefur eitúráhrif og metallothionein bundnum kopar.

Greining á zínki í þvagi og/eða plasma getur reynst gagnlegt hvað varðar meðferðarhaldni. Þegar zínk í þvagi er meira en 2 mg/24 klst. og zínk í plasma er meira en 1.250 míkróg/l gefur það yfirleitt til kynna fullnægjandi meðferðarhaldni.

Eins og við á um meðferð með öllum efnum sem vinna gegn kopar (anti copper agents) getur ofmeðhöndlun leitt til koparskorts, sem er einkum skaðlegt hjá börnum og konum á meðgöngu, þar sem kopar er nauðsynlegur fyrir vöxt og andlegan þroska. Hjá þessum sjúklingum á að halda koparþéttni í þvagi örlítið fyrir ofan eðlileg efri mörk eða innan hærri eðlilegra marka (þ.e. 40-50 míkróg/24 klst.).

Fylgjast þarf með rannsóknarniðurstöðum m.a. blóðgildum, ákvörðun lípópróteina til þess að fá skjóta staðfestingu á hugsanlegum koparskort, eins og blóðleysi og/eða hvítfrumnafæð vegna beinmergsbælingar, lækkað HDL-kólesteról og lækkað hlutfall HDL/heildarkólesteróls.

Þar sem koparskortur getur einnig valdið mænu- og taugakvilla, eiga lækningar að vera á varðbergi gagnvart skyn- og hreyfitauga einkennum sem mögulega gætu bent til byrjandi taugakvilla eða mænukvilla hjá sjúklingum sem fá meðferð með Wilzin.

Hylkið inniheldur sunset yellow FCF (E110), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur efni sem vinna gegn kopar

Rannsóknir á lyfhrifum voru gerðar á sjúklingum með Wilsons sjúkdóm með Wilzin (50 mg þrisvar sinnum á dag) í eftirfarandi samsetningum: ásamt askorbínsýru (1 g á dag), ásamt penicillamíni (250 mg fjórum sinnum á dag) og ásamt tríentíni (250 mg fjórum sinnum á dag). Enginn marktækur munur var á heildaráhrifum á koparjafnvægi enda þótt unnt væri að greina væga milliverkun milli zínks og klóbindiefnis (penicillamín og tríentín) vegna minnkaðrar þéttni kopars í hægðum og aukinnar þéttni í þvagi, samanborið við zínk eitt og sér. Hugsanlega er þetta að einhverju leyti vegna complexbindingar zínks við klóbindiefni, sem dregur úr áhrifum beggja virku efnanna.

Þegar meðferð er breytt úr meðferð með klóbindiefnum í viðhaldsmeðferð með Wilzin á að halda meðferð með klóbindiefninu áfram í 2-3 vikur, þar sem það er sá tími sem það tekur fyrir zínkmeðferðina að ná hámarks metallothionein virkjun og að blokka frásog kopars að fullu. A.m.k ein klst. þarf að líða á milli þess sem klóbindiefnið er gefið og Wilzin.

Önnur lyf

Frásog zínks getur minnkað vegna töku járns og kalsíum og vegna tetracyklín- og fósfórsambanda, einnig getur zínk dregið úr frásogi járns, tetracyklína og fluorokínólóna.

Fæða

Þegar zínk var gefið heilbrigðum einstaklingum ásamt ákveðnum fæðutegundum (brauð, harðsoðið egg, kaffi og mjólk) leiddu rannsóknir í ljós greinilega töf á frásogi zínks. Efni í fæðunni, einkum efni úr jurtaríkinu og trefjar, binda zínk og koma í veg fyrir að það komist inn í þarmafrumur. Minnst milliverkun virðist þó vera við prótein.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Upplýsingar frá takmörkuðum fjölda þungana þar sem lyfið hefur verið notað við Wilsons sjúkdómi benda ekki til að zínk hafi skaðleg áhrif á fóstursvísi/fóstur og móður. Eftir 42 meðgöngur var greint frá 5 fósturlátum og 2 tilvikum um vanskapnað (smáheili (microcephaly) og afturkræfan hjartagalla).

Rannsóknir á dýrum með mismunandi zínksöltum benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Mjög mikilvægt er að konur með Wilsons sjúkdóm haldi meðferðinni áfram á meðgöngu. Læknirinn ákveður meðferðina, þ.e. zínk eða klóbindiefni. Skammta á að stilla til þess að ábyrgjast að fóstur verði ekki fyrir koparskort og fylgjast þarf náið með sjúklingnum (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Zínk skilst út í brjóstamjólk og koparskortur vegna zínks getur komið fram hjá brjóstmylkingnum. Því á að forðast brjóstgjöf meðan á Wilzinmeðferð stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Eftirtaldir aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru flokkaðar samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst

Líffærakerfi	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	<i>sjaldgæfar:</i> járnkímfrumublóðleysi (sideroblastic anaemia), hvítfrumnafæð
Meltingarfæri	<i>algengar:</i> erting í maga
Rannsóknaniðurstöður	<i>algengar:</i> aukinn amýlasi, lípasi og alkalískur fosfatasi í blóði

Blóðleysi getur verið dvergrauðkorna-, meðalrauðkorna eða risarauðkornablóðleysi og tengist það oft hvítfrumnafæð. Rannsóknir á beinmerg gefa yfirleitt til kynna járnkímfrumur (ringed sideroblasts) (þ.e. rauð blóðkorn sem innihalda járnþyllt utankjarna orkukorn (iron-engorged paranuclear mitochondria)). Þetta getur verið snemmbúin staðfesting á koparskortri og getur gengið hratt til baka þegar dregið er úr zínkskammti. Greina þarf á milli þessa og blóðlýsublóðleysis sem kemur oft fram við aukningu á kopar í sermi þegar um ómeðhöndlaðan Wilsons sjúkdóm er að ræða.

Algengasta aukaverkunin er erting í maga. Yfirleitt er þetta verst eftir fyrsta morgunskammt og hverfur á fyrstu dögum meðferðar. Ef skammtinum er frestað þar til um miðjan morgun eða ef hann er tekinn með dálitlu próteini dregur yfirleitt úr einkennum.

Aukning á alkalískum fosfatasa, amýlasi og lípasi getur komið fram eftir nokkurra vikna meðferð, en gengur síðan til baka í eðlileg efri mörk á fyrsta eða öðru ári meðferðarinnar.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá þremur tilvikum bráðrar ofskömmunar eftir inntöku zínksalta (súlföt eða glúkónöt). Greint var frá dauða 35 ára konu vegna nýrnabilunar og brisbólgu með blæðingu og dás vegna blóðsykurshækkunar, fimm dögum eftir inntöku á 6 g af zínki (40-faldur áætlaður venjulegur skammtur). Engin einkenni komu í ljós að uppköstum undanskildum eftir sama skammt hjá unglungi þar sem þarmaskolun var beitt. Fimm klst. eftir inntöku á 4 g af zínki hjá öðrum unglungi mældist zínk í sermi u.þ.b. 50 mg/l og leiddi það aðeins til mikillar ógleði, uppkasta og svima.

Beita á magaskolun við ofskömmun eða framkalla uppköst eins fljótt og kostur er til þess að fjarlægja zínk sem hefur ekki frásogast. Hugsanlega þarf að nota klóbíndandi efni til að klóbínda zínk ef zínkgildi í plasma er verulega hækkað (>10 mg/l).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A 16 A X 05.

Wilsons sjúkdómur (hepatolenticular degeneration) er A-litnings víkjandi efnaskiptagalli varðandi koparseytingu lifrar í gall. Uppsöfnun kopars í lifur veldur lifrarfrumuskaða og jafnvel skorpulifur. Þegar geta lifrar til þess að geyma kopar er ekki lengur fyrir hendi, losnar hann út í blóðið og er tekinn upp af öðrum líffærum eins og heila, en það getur valdið hreyfitruflunum og geðrænum einkennum. Helstu klínísku einkennum eru einkenni frá lifur, taugum eða geðrænum einkennum.

Virki hluti zínkasetats tvíhýdrats er zínk katjón, sem hindrar frásog kopars úr fæðu í þörmum og endurfrásog innrænnar seytingar kopars. Zínk leiðir til framleiðslu metallotioneins í þarmafrumum, en metallotionein er prótein sem bindur kopar og kemur þannig í veg fyrir að hann berist út í blóðið. Bundinn kopar skilst út með hægðum með yfirborðspekju sem losnar frá þörmum.

Rannsóknir á lyfhrifum varðandi umbrot kopars hjá sjúklingum með Wilssons sjúkdóm, fela í sér ákvörðun á netto jafnvægi kopars og upptöku geislavirks kopars. 150 mg af Wilzin á dag gefið í þremur skömmtum leiddi í ljós að frásog kopars minnkaði verulega og leiddi til neikvæðs koparjafnvægis.

5.2 Lyfjahvörf

Þar sem verkunarháttur zínks byggist á áhrifum á upptöku kopars í þarmafrumum, er mat á lyfjahvörfum sem byggist á blóðþéttni zínks ekki gagnlegar upplýsingar um aðgengi (bioavailability) zínks á verkunarstað.

Zínk frásogast í smáþörmum og mynstur frásogs (absorption kinetics) bendir til tilhneigingar á mettun þegar skammtur er aukinn. Brot af zínkfrásogi er í öfugu hlutfalli við inntöku zínks. Það er á bilinu 30-60% við venjulega fæðuinntöku (7-15 mg/sólarhring) og minnkar í 7% við venjulega skammta sem eru 100 mg/dag.

Í blóði dreifist u.þ.b. 80% af frásoguðu zínki til rauðra blóðkorna, en stærstur hluti þess sem eftir er binst albúminu og öðrum plasmapróteinum. Lifrin er aðalgeymsla fyrir zínk og zínkbergir í lifur aukast meðan á viðhaldsmeðferð með zínki stendur.

Helmingunartími brotthvarfs zínks í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum er u.þ.b. 1 klst. eftir 45 mg skammt. Brotthvarf zínks er aðallega með hægðum og hlutfallslega lítið skilst út með þvagi og svita. Brotthvarf með hægðum er aðallega vegna zínks sem hefur ekki frásogast, en einnig vegna innrænnar seytingar í smáþörmum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á zínkasetati og öðrum zínksöltum hafa verið gerðar. Niðurstöður úr lyfjafræði- og eiturefnarannsóknum eru sambærilegar milli ólíkra zínksalta annars vegar og milli ólíkra dýrategunda hins vegar.

LD50 eftir inntöku er u.þ.b. 300 mg zínk/kg líkamspunga (u.þ.b. 100-150-faldur meðferðarskammtur hjá mönnum). Rannsóknir á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hafa sýnt fram á að NOEL (No Observed Effect Level) er u.þ.b. 95 mg zínk/kg líkamspunga (u.þ.b. 48-faldur meðferðarskammtur hjá mönnum).

Flest gögn úr *in vitro* og *in vivo* rannsóknum benda til að zínk hafi engin eituráhrif á erfðaeefni, sem skipta máli fyrir klíniska notkun.

Rannsóknir sem voru gerðar á eituráhrif æxlun með mismunandi zínksöltum bentu hvorki til klínískt mikilvægra eituráhrifa á fósturvísi, fóstur né vanskapnaðar.

Hefðbundnar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrif hafa ekki verið gerðar með zínkasetat díhýdrati.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

maíssterkja
magnesíumsterat

Hylkið sjálf

matarlím
títantvíoxíð (E171)
sunset yellow FCF (E110)

Blek

svart járnnoxíð (E172)
gljálakk

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt HDPE glas með pólýprópýleni HDPE loki, í glasinu er bómull til uppfyllingar. Hvert glas inniheldur 250 hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux - Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/286/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. október 2004

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. október 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.emea.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGURFYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Markaðsleyfishafi skal upplýsa Framkvæmdastjórn Evrópusambandsins um markaðssetningaráætlun fyrir lyfið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG FLÖSKUMÍÐI (WILZIN 25 MG HÖRÐ HYLKI)**

1. HEITI LYFS

Wilzin 25 mg hörð hylki
Zínk

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg af zínki (samsvarandi 83,92 mg zínkasetat díhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

250 hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/286/001

13. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Wilzin 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG FLÖSKUMÍÐI (WILZIN 50 MG HÖRÐ HYLKI)**

1. HEITI LYFSINS

Wilzin 50 mg hörð hylki
Zínk

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af zínki (samsvarandi 167,84 mg zínkasetat díhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur E110. Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

250 hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/286/002

13. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR Á BLINDRALETRI

Wilzin 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL

Wilzin 25 mg hörð hylki

Wilzin 50 mg hörð hylki

zínk

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Wilzin er og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Wilzin
3. Hvernig nota á Wilzin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Wilzin
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM WILZIN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Wilzin er í flokki lyfja sem kallaður er ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf.

Wilzin er ætlað til meðferðar á Wilsons sjúkdómi sem er sjaldgæfur erfðagalli í sambandi við koparútskilnað. Kopar í fæðu sem skilst ekki almennilega út, safnast fyrst fyrir í lifur og síðan í öðrum líffærum eins og augum og heila. Þetta getur hugsanlega leitt til lifrarskemmda og taugaraskana.

Wilzin blokkar frásog kopars í þörmum og kemur þannig í veg fyrir að hann nái út í blóðið og safnist fyrir í líkamanum. Kopar sem hefur ekki frásogast skilst út með hægðum.

Wilsons er lífstíðarsjúkdómur og því varir meðferð alla ævi.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA WILZIN

Ekki má nota Wilzin

- ef þú ert með ofnæmi fyrir zínki eða einhverju öðru innihaldsefni Wilzin.

Gæta skal sérstakar varúðar við notkun Wilzin

Yfirleitt er ekki mælt með notkun Wilzin sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum með merki og einkenni Wilsons sjúkdóms þar sem verkunin kemur seint fram.

Ef þú hefur nýlega fengið annað lyf sem vinnur gegn kopar t.d. penicillamín, getur læknirinn gefið þér Wilzin til viðbótar, áður en upphafsmeðferðinni er hætt.

Eins og við á um önnur lyf sem vinna gegn kopar t.d. penicillamín geta einkennin versnað eftir að byrjað er á meðferðinni. Í þeim tilvikum á að láta lækninn vita.

Til þess að fylgjast með ástandi þínu og meðferðinni er blóð og þvag rannsakað reglulega. Það er gert til að ganga úr skugga um að meðferðin sé fullnægjandi. Eftirlit getur gefið vísbendingar að meðferðin sé ekki nægjanleg (ofgnótt kopars) eða að um of stóra skammta sé að ræða (koparskortur). Hvort

tveggja getur verið skaðlegt, einkum hjá börnum sem eru að vaxa og konum á meðgöngu. Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir vöðvaslappleika eða óeðlilegum tilfinningum í útlimum þar sem slíkt getur bent til of mikillar meðhöndlunar.

Notkun annarra lyfja

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Leitið ráða hjá læknum áður en önnur lyf sem geta dregið úr áhrifum Wilzin eins og járn, kalsíum, tetracyklín (sýklalyf) eða fosfór eru notuð. Einnig getur Wilzin dregið úr áhrifum annarra lyfja eins og t.d. járnlyfja, tetracyklína og flúorokínólóna (sýklalyf).

Ef Wilzin er tekið með mat eða drykk

Wilzin á að taka á fastandi maga, ekki með mat. Trefjar og einkum sumar mjólkurvörur geta seinkað frásogi zínksalta. Sumir sjúklingar verða fyrir magaertingu eftir morgunskammtinn. Ef þú verður fyrir þessum óþægindum skaltu ræða við lækninn sem sér um meðferðina. Unnt er að draga úr þessum aukaverkunum með því að fresta fyrsta skammtinum þar til síðar um morguninn (milli morgun- og hádegisverðar). Einnig er hægt að draga úr þeim með því að taka fyrsta skammtinn af Wilzin með smávegis af próteinríkri fæðu, t.d. kjöti (ekki mjólk).

Meðganga

Hafðu samband við lækninn ef þú ráðgerir að verða barnshafandi. Mjög mikilvægt er að halda meðferð áfram með lyfi sem vinnur gegn kopar á meðgöngu.

Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með Wilzin stendur, ákveður læknirinn hvaða meðferð hentar best.

Brjóstgjöf

Forðast á að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Wilzin stendur. Leitaðu ráða hjá læknum.

Akstur og notkun véla

Rannsóknir á áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa ekki verið gerðar.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Wilzin

Wilzin 50 mg hörð hylki innihalda sunset yellow FCF (E110) sem getur valdið ofnæmi.

3. HVERNIG NOTA Á WILZIN

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Fyrir mismunandi skammta er Wilzin fáanlegt sem 25 mg og 50 mg hörð hylki.

- *Fullorðnir:*

Venjulegur skammtur er eitt Wilzin 50 mg hart hylki (eða 2 Wilzin 25 mg hörð hylki) þrisvar sinnum á dag og hámarksskammtur er eitt Wilzin 50 mg hart hylki (eða 2 Wilzin 25 mg hörð hylki) fimm sinnum á dag.

- *Börn og unglingar:*

Venjulegur skammtur:

- börn 1-6 ára: 1 Wilzin 25 mg hart hylki tvisvar sinnum á dag.
- börn 6-16 ára ef þau eru undir 57 kg: 1 Wilzin 25 mg hart hylki þrisvar sinnum á dag.
- börn 16 ára og eldri ef þau eru yfir 57 kg: 2 Wilzin 25 mg hörð hylki eða 1 Wilzin 50 mg hart hylki þrisvar sinnum á dag.

Wilzin á að taka á fastandi maga a.m.k. 1 klst fyrir og 2-3 klst. eftir mat. Ef morgunskammturinn þolist ekki vel (sjá kafla 4), má fresta honum þar til síðar um morguninn, þ.e. á milli morgunverðar og hádegisverðar. Einnig er unnt að taka Wilzin með smávegis af próteini, t.d. kjöti.

Ef þú hefur fengið Wilzin ásamt öðru lyfi sem vinnur gegn kopar, eins og pencillamíni, þarf að líða a.m.k. ein klst. á milli lyfjagjafa.

Hægt er að opna hylkin og blanda innihaldi þeirra í smávegis af vatni (gjarnan sykurvatni) fyrir börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn:

Ef stærri skammtur en mælt er með hefur verið tekinn getur þú fundið fyrir ógleði, uppköstum og svima. Í þeim tilvikum skaltu leita ráða hjá læknum.

Ef gleymist að taka Wilzin:

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til þess að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Wilzin valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tíðni þessara aukaverkana getur verið eftirfarandi:

- mjög algengar: koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum
- algengar:: koma fyrir hjá 1-10 af hverjum 100 notendum
- sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1-10 af hverjum 1.000 notendum
- mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1-10 af hverjum 10.000 notendum
- koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum
- tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Algengar aukaverkanir

- Eftir töku Wilzin geta magaþægindi komið fram, einkum í upphafi meðferðarinnar.
- Greint hefur verið frá breytingu á blóðsýnum, m.a. aukning á sumum lifrar og brisensímum.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Fækkun rauðra og hvítra blóðkorna.

Gera skal lækni eða lyfjafræðingi viðvart ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. HVERNIG GEYMA Á WILZIN

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Wilzin eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Wilzin

Virka innihaldsefnið er zínk. Hvert hart hylki inniheldur 25 mg af zínki (samsvarandi 83,92 mg zínkasetat díhýdrat) eða 50 mg af zínki (samsvarandi 167,84 mg zínkasetat díhýdrat). Önnur innihaldsefni eru maíssterkja og magnesíumsterat. Hylkið sjálft inniheldur matarlím, títantvíoxíð (E171) og briljant blátt FCF (E133) í Wilzin 25 mg eða sunset yellow FCF (E110) í Wilzin 50 mg. Blekið inniheldur svart járnnoxíð (E172) og gljálakk.

Útlit Wilzin og pakkingastærðir

Wilzin 25 mg er vatnsblátt hart hylki með áletruninni „93-376“.

Wilzin 50 mg er appelsínugult hart hylki með áletruninni „93-377“.

Lyfið er í pakkingum með 250 hörðum hylkjum í glasi úr pólýetýleni með loki úr pólýprópýleni. og pólýetýleni. Í glasinu er bómull til uppfyllingar.

Markaðsleyfishafi

Orphan Europe SARL

Immeuble “Le Wilson”

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux – Frakkland

Framleiðandi

Orphan Europe SARL,

Immeuble “Le Wilson”

70, avenue du Général de Gaulle

F- 92800 Puteaux

Frakkland

eða

Orphan Europe SARL

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Frakkland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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
Tél: +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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.