

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Wilzin 25 mg kapsuli iebsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg ta' zinc (li jikkorrispondi għal 83.92 mg ta' zinc acetate dihydrate).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula b'kappa u korp ta' lewn ikħal opak, li fuqha hemm stampat "93-376".

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament għal marda ta' Wilson.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Wilzin għandu jiġi mibdi taħt is-sorveljanza ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-marda ta' Wilson (ara sezzjoni 4.4). It-terapija b'Wilzin tingħata għal għomrok.

M'hemm l-ebda differenza fid-doża bejn pazjenti sintomatiċi u pazjenti li għad ma għandhomx sintomi.

Wilzin hu disponibbli f'kapsuli iebsin ta' 25 mg jew 50 mg.

- Adulti:  
Id-doża tas-soltu hija ta' 50 mg 3 darbiet kuljum b'doża massima ta' 50mg 5 darbiet kuljum.
- Tfal u addoxxenti:  
It-tagħrif fit-tfal ta' taħt is-6 snin huwa limitat hafna iżda peress li l-marda hija penetranti bi sħiħ, trattament profilattiku għandu jiġi kkonsiderat mill-aktar fis possibbli.  
Id-doża rakkomandata hija kif ġejja:
  - minn 1 sa 6 snin: 25 mg darbejn kuljum
  - minn 6 sa 16-il sena jekk il-piż tal-ġisem jkun taħt il-57 kg: 25 mg tliet darbiet kuljum.
  - minn 16-il sena jew jekk il-piż tal-ġisem jkun 'il fuq minn 57 kg: 50 mg tliet darbiet kuljum.
- Nisa tqal:  
Doża ta' 25mg 3 darbiet kuljum hija ġeneralment effettiva iżda d-doża għandha tiġi aġġustata mal-livelli ta' copper (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.6).

Fil-każijiet kollha, id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-monitoraġġ terapewtiku (ara sezzjoni 4.4).

Wilzin għandu jittiehed fuq stonku vojta, ta' l-anqas siegħa qabel jew minn 2-3 siegħa wara l-ikel. F'kaz ta' intolleranza gastrika, li ta' spiss isehħ bid-doża ta' filgħodu, din id-doża tista' tiġi mdewwma sa nofs l-għodwa, bejn il-kolazzjon u l-ikla ta' nofsinhar. Huwa possibbli wkoll li Wilzin jittiehed ma' ftiit proteina, bħal ma' huwa l-laħam (ara sezzjoni 4.5).

Fi tfal li mhumiex kapaċi jibilgħu l-kapsuli, dawn għandhom jiġu miftuħin u l-kontenut tagħhom jithallat ma' f'it ilma (possibbilment ilma biz-zokkor jew gulepp).

Meta pazjent jinqaleb minn fuq trattament kelanti għal terapija ta' manteniment b'Wilzin, it-trattament kelanti għandu jinżamm u jingħata ma Wilzin għal 2-3 ġimgħat għaliex dan huwa ż-żmien li t-trattament b'zinc jieħu biex jistimola induzzjoni massima ta' metallothionein u l-impediment totali ta' l-assorbiment ta' copper. Bejn l-għoti tat-trattament kelanti u ta' Wilzin għandha tghaddi mill-inqas siegħa.

### 4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Zinc acetate dihydrate mhumiex rakkomandat għat-terapija inizjali f'pazjenti sintomatiċi minhabba li l-azzjoni tiegħu tibda bil-mod. Pazjenti sintomatiċi jridu jiġu ttrattati fil-bidu permezz ta' mediċina kelanti; la darba l-livell ta' copper jinżel taħt il-livell tossiku u l-pazjenti jkunu klinikament stabbli, trattament ta' manteniment b'Wilzin jista' jiġi kkonsiderat.

Madankollu, waqt l-istennija tal-produzzjoni ta' metallothionein fid-duwodenu kawżata minn zinc u l-impediment effettiv ta' l-assorbiment ta' copper b'konsegwenza ta dan, zinc acetate dihydrate jista' jingħata inizjalment f'pazjenti sintomatiċi flimkien ma' mediċina kelanti.

Għalkemm rari, deterjorament kliniku jista' jseħh fil-bidu tat-trattament, kif ġie rrapportat ukoll f'każ ta' mediċini kelanti. Mhux ċar jekk dan għandux x'jaqsam mal-mobilizzazzjoni tal-ħażniet ta' copper jew ma' l-istorja naturali tal-marda. Tibdil fit-terapija huwa rakkomandat f'din is-sitwazzjoni.

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta pazjenti bi pressjoni għolja portali jinqalbu minn fuq prodotti kelanti għal fuq Wilzin, meta dawn il-pazjenti jkunu sejrin tajjeb u t-trattament huwa ttoleerat. Żewġ pazjenti minn 16-il pazjent mietu minn dekompensazzjoni tal-fwied u pressjoni għolja portali avvanzata wara li nqalbu minn fuq penicillamine għal fuq terapija b'zinc.

#### *Monitoraġġ terapewtiku*

L-għan tat-trattament huwa li jżomm il-livell ta' copper liberu fil-plażma (magħruf ukoll bħala non-ceruloplasmin copper fil-plażma) anqas minn 250 mikrogramma/l (normali: 100-150 mikrogramma/l) u tneħħija ta' copper fl-awrina anqas minn 125 mikrogramma/24 siegħa (normali: < 50 mikrogramma/24 siegħa). Non-ceruloplasmin copper fil-plażma huwa kkalkulat billi jitnaqqas copper marbut ma ceruloplasmin mit-total ta' copper fil-plażma, la kemm-il darba kull milligramma ta' ceruloplasmin fiha 3 mikrogrammi ta' copper.

L-eskrezzjoni ta' copper fl-awrina hija riflessjoni preċiża tat-tagħbija tal-ġisem b'ta' copper żejjed biss meta l-pazjenti ma jkunux fuq terapija ta' kelazzjoni. Il-livelli ta' copper fl-awrina ġeneralment jogħlew b' terapija kelanti bħal ma hija b'penicillamine jew trientine.

Il-livell ta' copper fil-fwied ma jistax jiġi użat biex timmaniġġa t-terapija peress li dan ma jiddistingwix bejn copper liberu li huwa potenzjalment tossiku u copper marbut ma' metallothionein. F'pazjenti ttrattati, l-analiżi ta' zinc fl-awrina u/jew fil-plażma jistgħu jkunu ta' kejl utli ta' konformità tat-trattament. Livelli ta' zinc fl-awrina 'il fuq min 2mg/24 siegħa u ta' zinc fil-plażma 'il fuq minn 1250 mikrogrammi/l ġeneralment jindikaw konformità adegwata.

Bħal f'kull trattament b'mediċini kontra copper, trattament eċċessiv iġor ir-riskju ta' defiċjenza ta' copper, li hu speċjalment ta' ħsara għat-tfal u n-nisa tqal billi copper huwa meħtieġ għall-iżvilupp kif suppost u għall-iżvilupp mentali. F'dawn il-gruppi ta' pazjenti, il-livelli ta' copper fl-awrina għandhom jinżammu f'it 'il fuq mill-limitu ta' fuq tan-normal jew fil-medda normali għolja (i.e. 40-50 mikrogramma/24 siegħa).

Eżamijiet ta' wara fil-laboratorju li jinkludu sorveljanza ematoloġika u kejl ta' lipoproteini għandhom isiru wkoll sabiex tiskopri manifestazzjonijiet bikrin ta' defiċjenza ta' copper, bħal anemija u/jew

lewkopinja kkawżati minn depressjoni tal-mudullun, u tnaqqis fil-kolesterol HDL u l-proporzjon HDL/kolesterol totali.

Minhabba li n-nuqqas ta' ram jista' jikkawża wkoll majelonewropatija, it-tobba għandhom ikunu għassa għal sintomi u sinjali sensorji u motorji li jistgħu potenzjalment jindikaw newropatija jew majelopatija incipjenti f'pazjenti kkurati b'Wilzin.

#### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

##### *Mediċini anti-copper oħrajn*

Studji farmakodinamiċi saru f'pazjenti bil-marda ta' Wilson b'terapija kombinata ta' Wilzin (50 mg tliet darbiet kuljum) ma' ascorbic acid (1g darba kuljum), penicillamine (250 mg erba' darbiet kuljum) u trientine (250 mg erba' darbiet kuljum). Ma wrew l-ebda effett totali sinifikattiv fuq il-bilanċ ta' copper għalkemm interazzjoni hafifa ta' zinc ma' kelaturi (penicillamine u trientine) setgħet tiġi osservata bi tnaqqis fl-ippurgar iżda b'żieda fl-eskrezzjoni ta' copper fl-awrina meta mqabbla ma zinc waħdu. Dan probabilmment huwa minhabba xi ammont ta' rabta ta' ta' zinc mal-kelaturi, li b'hekk inaqqas l-effett taż-żewġ sustanzi attivi.

Meta pazjent ikun qed jinqaleb minn fuq trattament kelanti għal fuq Wilzin bħala terapija ta' manteniment, il-trattament kelanti għandu jitkompla u jingħata ma Wilzin għal 2-3 gimgħat billi dan huwa ż-żmien li jieħu t-trattament b'zinc biex jikkawża induzzjoni massima ta' metallothionein u impediment totali ta' l-assorbiment ta' copper. Bejn l-għoti tat-trattament kelanti u ta' Wilzin għandha tgħaddi mill-inqas siegħa.

##### *Prodotti mediċinali oħrajn*

L-assorbiment ta' zinc jista' jiġi mnaqqas minn supplimenti ta' iron u ta' calcium, tetracyclines u prodotti li fihom phosphorus, filwaqt li zinc jista' jnaqqas l-assorbiment ta' iron, tetracyclines u fluoroquinolones.

##### *Ikel*

Studji fuq l-għoti flimkien ta' -zinc ma' l-ikel ġo voluntiera b'saħħithom urew li l-assorbiment ta' zinc kien imdewwem b'mod sinifikanti minn hafna ikel (li jinkludi ħobż, bajd iebes mgħolli, kafe u ħalib). Sustanzi fl-ikel, speċjalment phytates u fibri, jorbtu zinc u ma jhalluħx jidħol fiċ-ċelloli intestinali. Madankollu, il-proteina tidher li hija l-anqas li ttellef.

#### **4.6 Tqala u Treddigh**

##### *Tqala*

Tagħrif miġbur minn għadd ristrett ta' tqaliet espsti f'pazjenti bil-marda ta' Wilson ma jagħtu l-ebda indikazzjoni ta' effetti ta' ħsara ta' zinc fuq l-embriju/fetu u l-omm. Hames korrimenti u 2 difetti tat-twelid (mikrokefalija u difett fil-qalb korregibbli) ġew irrapporati f'42 tqala.

Studji fuq l-animali li saru b'ta' zinc salts differenti ma jindikawx effetti ta' ħsara diretti jew indiretti fir-rigward ta' tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, il-ħlas u l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Huwa importanti hafna li pazjenti tqal bil-marda ta' Wilson ikomplu t-terapija tagħhom matul it-tqala. Liema trattament għandu jintuża, zinc jew prodott kelanti għandu jiġi deċiż mit-tabib.

Aġġustamenti fid-doża biex jiżguraw li l-fetu ma jkollux nuqqas ta' copper għandhom jsiru u monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenta huwa obbligatorju (ara sezzjoni 4.4)

##### *Treddigh*

Zinc huwa eliminat fil-ħalib tas-sider ta' l-omm u jista' jkun hemm nuqqas ta' copper ikkawżat minn zinc fit-tarbija li qed titredda. Għaldaqstant, it-treddigh għandu jiġi evitat waqt t-terapija b'Wilzin.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti avversi rapportati huma elenkati hawn taht, skond il-klassi tas-sistema ta' l-organi u l-frekwenza.

Il-frekwenzi huma mfissra bhala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ) u mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ , rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi tal-medicina
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika	<i>Mhux komuni:</i> anemija sideroblastika, lewkopenja
Disturbi gastrointestinali	<i>komuni:</i> irritazzjoni gastrika
Investigazzjonijiet	<i>komuni:</i> blood amylase, lipase u alkaline phosphatase għoljin

Anemija tista' tkun mikro-, normo- jew makroċitika u hija ta' spiss assoċjata ma' lewkopenja. Ezami tal-mudullun generalment juri l-karatteristiċi "sideroblasti biċ-ċrieki" (i.e. ċelloli tad-demmm ħomor li qed jiżviluppaw li fihom mitokondrija paranuklejarji mimlijin bil-ħadid). Dawn jistgħu jkunu sinjali bikrin ta' nuqqas ta' copper u jistgħu jirkupraw malajr wara tnaqqis fid-doża ta' zinc. Madankollu, għandhom jintgħarfu minn anemija emolitika li ta' spiss isseħħ fil-marda ta' Wilson li ma tkunx kontrollata, fejn ikun hemm livell għoli ta' copper liberu fis-serum.

L-aktar effett mhux mixtieq komuni hija l-irritazzjoni gastrika. Din hija generalment l-aġar bl-ewwel doża ta' filgħodu u tisparixxi wara l-ewwel granet tat-trattament. L-ittardjar ta' l-ewwel doża għal nofs l-għodwa jew li d-doża tiegħed ma' f'it proteina tista' ittaffi s-sintomi.

Żidiet ta' serum alkaline phosphatase, amylase u lipase jistgħu jseħħu wara f'it gimagħat ta' trattament, b'livelli li generalment jirritornaw lura għal-livelli normali għoljin matul l-ewwel sena jew tnejn ta' trattament.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### 4.9 Doża eċċessiva

Tliet każi ta' doża eċċessiva orali akuta b'ta' zinc salts (sulphate jew gluconate) ġew irrapportati fil-letteratura medika. Il-mewt seħħet f'mara ta' 35 sena fil-ħames jum wara li ħadet 6 g zinc (40 darba d-doża terapewtika proposta) u kienet attribwita għal insuffiċjenza renali u l-infjammazzjoni emorraġika tal-frixa b'koma ipergliċemika. L-istess doża ma pproduċiet l-ebda sintomi ħlief rimettar f'adolessenti li kien ittrat permezz ta' irrigazzjoni tal-musrana kollha. Adolesxenti ieħor li bela' 4 g ta' zinc kellu l-livell ta' zinc fis-serum ta' madwar 50mg/l 5-il siegħa wara u sofra biss dardir qawwi, rimettar u sturdament.

Trattament ta' doża eċċessiva għandu jsir permezz ta' hasil ta' l-istonku jew rimettar ipprovokat mill-aktar fis possibli biex jitneħħa zinc li jkun għadu ma giex assorbit. Terapija ta' kelazzjoni b'metalli tqal għandha tiġi kkunsidrata jekk il-livelli ta' zinc fil-plażma jibqgħu għoljin hafna (> 10mg/l).

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: prodotti ta' partijiet varji tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX05.

Il-marda ta' Wilson (deġenerazzjoni epatolentikulari) hija difett metaboliku awtosomali reċessiv fl-eskrezzjoni ta' copper għol-bile. L-akkumulazzjoni ta' copper fil-fwied twassal għal ħsara epatoċellulari u eventwalment ċirrozi. Meta l-kapaċità tal-fwied li jaħžen copper tiġi maqbuża copper joħroġ fid-demm u ma jiġix assorbit mill-fwied imma minn postijiet oħra, bħall-moħħ, li jirriżulta f' disturbji fil-moviment u manifestazzjonijiet psikjatriċi. Il-pazjenti jistgħu jidhru klinikament l-iktar b'sintomi epatiċi, newroloġiċi jew psikjatriċi.

Il-frazzjoni attiva f' zinc acetate dihydrate hija ta' zinc ketajin, li timpedixxi l-assorbiment intestinali ta' copper mid-dieta u r-riassorbiment ta' copper merħi mill-ġisem. Zinc jqanqal il-produzzjoni ta' metallothionein fl-enteroċita, proteina li torbot copper magħha u b'hekk ma tħallix it-trasferiment tiegħu għal god-demm. Copper marbut jiġi mbaġħad eliminat ma' l-ippugar wara deskwamazzjoni taċ-ċelloli intestinali.

Stharriġ farmakodinamiku tal-metaboliżmu ta' copper f' pazjenti bil-marda Wilson kienu jinkludu l-miżura tal-bilanċ nett ta' copper u t-teħid ta' copper radjutikkettat. Ammont ta' 150mg Wilzin kuljum fi tlett doži kien muri li hu effettiv biex inaqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' copper u biex jikkaguna bilanċ ta' copper negattiv

### **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Peress li l-mekaniżmu ta' azzjoni ta' zinc huwa effett fuq l-assorbiment ta' copper fil-livell taċ-ċellola intestinali, evalwazzjonijiet farmakokinetiċi fuq il-livelli ta' zinc fid-demm ma jipprovdux informazzjoni utli fuq il- bijodisponibilità ta' zinc fis-sit ta' l-azzjoni.

Zinc huwa assorbit mill-musrana ż-żgħira u l-kinetika ta' l-assorbiment tiegħu jissuggerixxu tendenza għas-saturazzjoni f' doži li jkunu qegħdin jiżdiedu. Assorbiment frazzjonali ta' zinc huwa korelat b'mod negattiv mat-teħid ta' zinc. Ivarja fuq medda minn 30 sa 60% b'teħid fid-dieta tas-soltu (7-15mg/jum) u jonqos għal 7% b'doži farmakoloġiċi ta' 100mg/jum.

Fid-demm, madwar 80% ta' zinc assorbit huwa mqassam liċ-ċelloli l-ħomor tad-demm, bil-maggoranza tal-kumplement ikun marbut ma' albumin u l-proteini tal-plażma oħrajn. Il-fwied huwa l-ħażna prinċipali għal zinc u l-livelli ta' zinc fil-fwied jiżdiedu waqt terapija ta' manteniment b'zinc.

Il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' zinc mill-plażma f' pazjenti b'saħħithom hija ta' madwar siegħa wara doża ta' 45 mg. L-eliminazzjoni ta' zinc tirriżulta prinċipalment mill-eliminazzjoni ma' l-ippugar b'relattivament f'tit ma' l-awrina u l-għaraq. L-eliminazzjoni ma' l-ippugar hija fl-akbar parti minħabba l-moġħdija ta' zinc mhux assorbit iżda hija ukoll minħabba tnixxija endogena intestinali.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Studji ta' qabel l-użu kliniku saru b'zinc acetate u b'imluħa oħrajn ta' zinc. Taghrif farmakoloġiku u tossikoloġiku disponibbli wrew xebħ kbir bejn l-imluħa ta' zinc u fost speċi t'animali.

L-LD50 orali hija bejn wiehed u iehor 300mg zinc/kg piż tal-ġisem (madwar 100 sa 150 darba d-doża terapewtika umana). Studji tossikoloġiċi b'dożi rrepetuti stabbilixxew li NOEL(No Observed Effect Level) hija madwar 95 mg zinc/kg piż tal-ġisem (madwar 48 darba d-doża terapewtika umana). Il-piż ta' l-evidenza, minn testijiet *in vitro* u *in vivo*, tissuggerixxi li ż-zinc ma għandu l-ebda attività genotossika klinikament rilevanti.

Studji tossikoloġiċi fuq ir-riproduzzjoni magħmulin b'imluħa ta' zinc differenti ma wrew l-ebda evidenza klinikament rilevanti ta' tossiċità fl-embriju, tossiċità fil-fetu jew teratoġeniċità.

L-ebda studju konvenzjonali fuq il-karċinogeniċità ma gie magħmul b'zinc acetate dihydrate.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

*Kontenut tal-kapsula*

maize starch

magnesium stearate

*Il-qoxra tal-kapsula*

ġelatin

titanium dioxide (E171)

brilliant blue FCF (E133)

*Inka ta' l-istampar*

black iron oxide (E172)

shellac

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun HDPE abjad b'għatu tal-polypropylene u HDPE u li fih filler (kojl tat-tajjar). Kull flixxun fih 250 kapsula.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux - Franza

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/286/001

**9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 t'Ottubru 2004

Data tal-aħħar reviżjoni: 13 t'Ottubru 2009

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Wilzin 50 mg kapsuli iebsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta' zinc (li jikkorrispondi għal 167.84 mg ta' zinc acetate dihydrate).

Sustanza(i) mhux attiva(i)

Kull kapsula fiha 1.75 mg ta' sunset yellow FCF (E110)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula b'kappa u korp ta' lewn orangjo opaka, li fuqha hemm stampat "93-377".

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament għal marda ta' Wilson.

### 4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b' Wilzin għandu jiġi mibdi taht is-sorveljanza ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-marda ta' Wilson (ara sezzjoni 4.4). It-terapija b' Wilzin tingħata għal għomrok.

M'hemm l-ebda differenza fid-doża bejn pazjenti sintomatiċi u pazjenti li għad ma għandhomx sintomi.

Wilzin hu disponibbli f'kapsuli iebsin ta' 25 mg jew 50 mg.

- Adulti:  
Id-doża tas-soltu hija ta' 50 mg 3 darbiet kuljum b'doża massima ta' 50mg 5 darbiet kuljum.
- Tfal u addolexenti:  
It-tagħrif fit-tfal ta' taht is-6 snin huwa limitat ħafna iżda peress li l-marda hija penetranti bi sħiħ trattament profilattiku għandu jiġi kkonsiderat mill-aktar fis possibbli.  
Id-doża rakkomandata hija kif ġejja:
  - minn 1 sa 6 snin: 25 mg darbtejn kuljum
  - minn 6 sa 16-il sena jekk il-piż tal-ġisem jkun taht il-57 kg: 25 mg tliet darbiet kuljum.
  - minn 16-il sena jew jekk il-piż tal-ġisem jkun 'il fuq minn 57 kg: 50 mg tliet darbiet kuljum.
- Nisa tqal:  
Doża ta' 25mg 3 darbiet kuljum hija ġeneralment effettiva iżda d-doża għandha tiġi aġġustata mal-livelli ta' copper (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.6).

Fil-każijiet kollha, id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-monitoraġġ terapewtiku (ara sezzjoni 4.4).

Wilzin għandu jittiehed fuq stonku vojta, ta' l-anqas siegħa qabel jew minn 2-3 sigħat wara l-ikel. F'kaz ta' intolleranza gastrika, li ta' spiss iseħħ bid-doża ta' filgħodu, din id-doża tista' tiġi mdewwma sa

nofs l-ghodwa, bejn il-kolazzjon u l-ikla ta' nofsinhar. Huwa possibbli wkoll li Wilzin jittiehed ma' ftit proteina, bhal ma' huwa l-laħam (ara sezzjoni 4.5).

Fi tfal li mhumiex kapaċi jibilgħu l-kapsuli, dawn għandhom jiġu miftuħin u l-kontenut tagħhom jiħallat ma' ftit ilma (possibbilment ilma mħawwar biz-zokkor jew ġulepp).

Meta pazjent jinqaleb minn fuq trattament kelanti għal terapija ta' manteniment b'Wilzin, it-trattament kelanti għandu jinzamm u jingħata ma Wilzin għal 2-3 ġimgħat għaliex dan huwa ż-żmien li t-trattament b'zinc jieħu biex jistimola induzzjoni massima ta' metallothionein u l-impediment totali ta' l-assorbiment ta' copper. Bejn l-ġhoti tat-trattament kelanti u ta' Wilzin għandha tgħaddi mill-inqas siegħa.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

Zinc acetate dihydrate mhuwiex rakkomandat għat-terapija inizjali f'pazjenti sintomatiċi minħabba li l-azzjoni tiegħu tibda bil-mod. Pazjenti sintomatiċi jridu jiġu ttrattati fil-bidu permezz ta' mediċina kelanti; la darba l-livell ta' copper jinżel taħt il-livell tossiku u l-pazjenti jkunu klinikament stabbli, trattament ta' manteniment b'Wilzin jista' jiġi kkonsiderat.

Madankollu, waqt l-istennija tal-produzzjoni ta' metallothionein fid-duwodenu kawżata minn zinc u l-impediment effettiv ta' l-assorbiment ta' copper b'konsegwenza ta dan, zinc acetate dihydrate jista' jingħata inizjalment f'pazjenti sintomatiċi flimkien ma' mediċina kelanti.

Għalkemm rari, deterjorament kliniku jista' jseħħ fil-bidu tat-trattament, kif ġie rrappurtat ukoll f'każ ta' mediċini kelanti. Mhux ċar jekk dan għandux x'jaqsam mal-mobilizzazzjoni tal-ħażniet ta' copper jew ma' l-istorja naturali tal-marda. Tibdil fit-terapija huwa rakkomandat f'din is-sitwazzjoni.

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta pazjenti bi pressjoni għolja portali jinqalbu minn fuq prodott kelanti għal fuq Wilzin, meta dawn il-pazjenti jkunu sejrin tajjeb u t-trattament huwa ttolerat. Żewġ pazjenti minn 16-il pazjent mietu minn dekompensazzjoni tal-fwied u pressjoni għolja portali avvanzata wara li nqalbu minn fuq penicillamine għal fuq terapija b'zinc.

#### *Monitoraġġ terapewtiku*

L-għan tat-trattament huwa li jżomm il-livell ta' copper liberu fil-plażma (magħruf ukoll bħala non-ceruloplasmin copper fil-plażma) anqas minn 250 mikrogramma/l (normali: 100-150 mikrogramma/l) u tneħħija ta' copper fl-awrina anqas minn 125 mikrogramma/24 siegħa (normali: < 50 mikrogramma/24 siegħa). Non-ceruloplasmin copper fil-plażma huwa kkalkulat billi jitnaqqas copper ceruloplasmin fiha 3 mikrogrammi ta' copper.

L-eskrezzjoni ta' copper fl-awrina hija riflessjoni preċiża tat-tagħbija tal-ġisem b'ta' copper żejjed biss meta l-pazjenti ma jkunux fuq terapija ta' kelazzjoni. Il-livelli ta' copper fl-awrina ġeneralment jogħlew b' terapija kelanti bhal ma hija penicillamine jew trientine.

Il-livell ta' copper fil-fwied ma jstax jiġi użat biex timmaniġġa t-terapija peress li dan ma jiddistingwix bejn copper liberu li huwa potenzjalment tossiku u copper marbut ma' metallothionein. F'pazjenti ttrattati, l-analiżi ta' zinc fl-awrina u/jew fil-plażma jistgħu jkunu ta' kejl utli ta' konformità tat-trattament. Livelli ta' zinc fl-awrina 'il fuq min 2mg/24 siegħa u ta' zinc fil-plażma 'il fuq minn 1250 mikrogrammi/l ġeneralment jindikaw konformità adegwata.

Bhal f'kull trattament b'mediċini kontra r-copper, trattament eċċessiv iġor ir-riskju ta' defiċjenza ta' copper, li hu speċjalment ta' ħsara għat-tfal u n-nisa tqal billi copper huwa meħtieġ għall-iżvilupp kif suppost u għall-iżvilupp mentali. F'dawn il-gruppi ta' pazjenti, il-livelli ta' copper fl-awrina għandhom jinzammu f'it 'il fuq mill-limitu ta' fuq tan-normal jew fil-medda normali għolja (i.e. 40-50 mikrogramma/24 siegħa).

Eżamijiet ta' wara fil-laboratorju li jinkludu sorveljanza ematoloġika u kejl tal'lipoproteini għandhom isiru wkoll sabiex tiskopri manifestazzjonijiet bikrin ta' defiċjenza ta' copper, bħal anemija u/jew lewkopinja kkawżati minn depressjoni tal-mudullun, u tnaqqis fil-kolesterol HDL u l-proporzjon HDL/kolesterol totali.

Minhabba li n-nuqqas ta' ram jista' jikkawża wkoll majeloneuropatija, it-tobba għandhom ikunu għassa għal sintomi u sinjali sensorji u motorji li jistgħu potenzjalment jindikaw neuropatija jew majelopatija incipjenti f'pazjenti kkurati b'Wilzin.

Il-qoxra tal-kapsula tinkludi sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

#### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

##### *Mediċini anti-copper oħrajn*

Studji farmakodinamiċi saru f'pazjenti bil-marda ta' Wilson b'terapija kombinata ta' Wilzin (50 mg tliet darbiet kuljum) ma' ascorbic acid (1g darba kuljum), penicillamine (250 mg erba' darbiet kuljum) u trientine (250 mg erba' darbiet kuljum). Ma wrew l-ebda effett totali sinifikattiv fuq il-bilanċ ta' copper għalkemm interazzjoni hafifa ta' zinc ma' kelaturi (penicillamine u trientine) setgħet tiġi osservata bi tnaqqis fl-ippurgar iżda b'żieda fl-eskrezzjoni ta' copper fl-awrina meta mqabbla maż-zinc waħdu. Dan probabbilment huwa minhabba xi ammont ta' rabta ta' ta' zinc mal-kelaturi, li b'hekk inaqqas l-effett taż-żewġ sustanzi attivi.

Meta pazjent ikun qed jinqaleb minn fuq trattament kelanti għal fuq Wilzin bħala terapija ta' manteniment, il-trattament kelanti għandu jitkompli u jingħata ma Wilzin għal 2-3 gimagħat billi dan huwa ż-żmien li jieħu t-trattament b'zinc biex jikkawża induzzjoni massima ta' metallothionein u impediment totali ta' l-assorbiment ta' copper. Bejn l-għoti tat-trattament kelanti u ta' Wilzin għandha tghaddi mill-inqas siegħa.

##### *Prodotti mediċinali oħrajn*

L-assorbiment ta' zinc jista' jiġi mnaqqas minn supplimenti ta' iron u ta' calcium, tetracyclines u prodotti li fihom phosphorus, filwaqt li zinc jista' jnaqqas l-assorbiment ta' iron, tetracyclines u fluoroquinolones.

##### *Ikel*

Studji fuq l-għoti flimkien ta' zinc ma' l-ikel ġo voluntiera b'saħħithom urew li l-assorbiment ta' zinc kien imdewwem b'mod sinifikanti minn hafna ikel (li jinkludi ħobż, bajd iebes mgħolli, kafe u ħalib). Sustanzi fl-ikel, speċjalment phytates u fibri, jorbtu zinc u ma jhalluwx jidhol fiċ-ċelloli intestinali. Madankollu, il-proteina tidher li hija l-anqas li ttellef.

#### **4.6 Tqala u Treddigh**

##### *Tqala*

Tagħrif miġbur minn għadd ristrett ta' tqaliet esposti f'pazjenti bil-marda ta' Wilson ma jagħtu l-ebda indikazzjoni ta' effetti ta' ħsara ta' zinc fuq l-embriju/fetu u l-omm. Hames korrimenti u 2 difetti tat-twelid (mikrokefalija u difett fil-qalb korregibbli) ġew irrapportati f'42 tqala.

Studji fuq l-annimali li saru b'ta' zinc salts differenti ma jindikawx effetti ta' ħsara diretti jew indiretti fir-rigward ta' tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, il-ħlas u l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Huwa importanti hafna li pazjenti tqal bil-marda ta' Wilson ikomplu t-terapija tagħhom matul it-tqala. Liema trattament għandu jintuża, zinc jew prodott kelanti għandu jiġi deciż mit-tabib.

Aġġustamenti fid-doża biex jiżguraw li l-fetu ma jkollux nuqqas ta' copper għandhom jsiġu w monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenta huwa obbligatorju (ara sezzjoni 4.4)

### Treddigh

Zinc huwa eliminat fil-halib tas-sider ta' l-omm u jista' jkun hemm nuqqas ta' copper ikkawżat minn zinc fit-tarbija li qed titredda. Ghaldaqstant, it-treddigh għandu jiġi evitat waqt t-terapija b'Wilzin.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti avversi rrapportati huma elenkati hawn taht, skond il-klassi tas-sistema ta' l-organi u l-frekwenza.

Il-frekwenzi huma mfissra bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ) u mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi tal-mediċina
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Mhux komuni:</i> anemija sideroblastika, lewkopenja
Disturbi gastrointestinali	<i>komuni:</i> irritazzjoni gastrika
Investigazzjonijiet	<i>komuni:</i> blood amylase, lipase u alkaline phosphatase għoljin

Anemija tista' tkun mikro-, normo- jew makroċitika u hija ta' spiss assoċjata ma' lewkopenja. Eżami tal-mudullun ġeneralment juri l-karatteristiċi "sideroblasti biċ-ċrieki" (i.e. ċelloli tad-demem ħomor li qed jiżviluppaw li fihom mitokondrija paranuklejarji mimlijin bil-ħadid). Dawn jistgħu jkunu sinjali bikrin ta' nuqqas ta' copper u jistgħu jirkupraw malajr wara tnaqqis fid-doża ta' zinc. Madankollu, għandhom jintgħarfu minn anemija emolitika li ta' spiss isseħħ fil-marda ta' Wilson li ma tkunx kontrollata, fejn ikun hemm livell għoli ta' copper liberu fis-serum.

L-aktar effett mhux mixtieq komuni hija l-irritazzjoni gastrika. Din hija ġeneralment l-aġar bl-ewwel doża ta' filgħodu u tisparixxi wara l-ewwel ġranet tat-trattament. L-ittardjar ta' l-ewwel doża għal nofs l-għodwa jew li d-doża tteħed ma' ftit proteina tista' ittaffi s-sintomi.

Żidiet ta' serum alkaline phosphatase, amylase u lipase jistgħu jseħħu wara ftit gimagħat ta' trattament, b'livelli li ġeneralment jirritornaw lura għal-livelli normali għoljin matul l-ewwel sena jew tnejn ta' trattament.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### 4.9 Doża eċċessiva

Tliet każi ta' doża eċċessiva orali akuta b'ta' zinc salts (sulphate jew gluconate) ġew irrapportati fil-letteratura medika. Il-mewt seħħet f'mara ta' 35 sena fil-hames jum wara li ħadet 6 g zinc (40 darba d-doża terapewtika proposta) u kienet attribwita għal insuffiċjenza renali u l-infjammazzjoni emorraġika tal-frixa b'koma iperglicemika. L-istess doża ma produċiet l-ebda sintomi ħlief rimettar f' adolexxenti

li kien ittratat permezz ta' irrigazzjoni tal-musrana kollha. Adolexxenti ieħor li bela' 4 g ta' zinc kellu l-livell ta' zinc fis-serum ta' madwar 50mg/l 5-il siegħa wara u sofra biss dardir qawwi, rimettar u sturdament.

Trattament ta' doża eċċessiva għandu jsir permezz ta' hasil ta' l-istonku jew rimettar ipprovokat mill-aktar fis possibli biex jitneħħa zinc li jkun għadu ma giex assorbit. Terapija ta' kelazzjoni b'metalli tqal għandha tiġi kkunsidrata jekk il-livelli ta' zinc fil-plażma jibqgħu għoljin hafna (> 10mg/l).

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: prodotti ta' partijiet varji ta' l-apparat alimentari u tal-metaboliżmu  
Kodiċi ATC: A16AX05.

Il-marda ta' Wilson (deġenerazzjoni epatolentikulari) hija difett metaboliku awtosomali reċessiv fl-eskrezzjoni ta' copper ġol-bile. L-akkumulazzjoni ta' copper fil-fwied twassal għal ħsara epatoċellulari u eventwalment ċirrozi. Meta l-kapaċità tal-fwied li jaħžen copper tiġi maqbuża copper joħroġ fid-demmi u ma jiġix assorbit mill-fwied imma minn postijiet oħra, bħall-moħħ, li jirriżulta f'disturbi fil-moviment u manifestazzjonijiet psikjatriċi. Il-pazjenti jistgħu jidhru klinikament l-iktar b'sintomi epatiċi, newroloġiċi jew psikjatriċi.

Il-frazzjoni attiva f'zinc acetate dihydrate hija ta' zinc ketajin, li timpedixxi l-assorbiment intestinali ta' copper mid-dieta u r-riassorbiment ta' copper merħi mill-ġisem. Zinc jkanqal il-produzzjoni ta' metallothionein fl-enteroċita, proteina li torbot copper magħha u b'hekk ma thallix it-trasferiment tiegħu għal ġod-demmi. Copper marbut jiġi mbaġħad eliminat ma' l-ippugar wara deskwamazzjoni taċ-ċelloli intestinali.

Stharriġ farmakodinamiku tal-metaboliżmu ta' copper f'pazjenti bil-marda Wilson kienu jinkludu l-miżura tal-bilanċ nett ta' copper u t-teħid ta' copper radjutikkettat. Ammont ta' 150mg Wilzin kuljum fi tlett doži kien muri li hu effettiv biex inaqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' copper u biex jikkaġuna bilanċ ta' copper negattiv

### **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Peress li l-mekaniżmu ta' azzjoni ta' zinc huwa effett fuq l-assorbiment ta' copper fil-livell taċ-ċellola intestinali, evalwazzjonijiet farmakokinetiċi fuq il-livelli ta' zinc fid-demmi ma jipprovdux informazzjoni utli fuq il-bijodisponibilità ta' zinc fis-sit ta' l-azzjoni.

Zinc huwa assorbit mill-musrana ż-żgħira u l-kinetika ta' l-assorbiment tiegħu jissuggerixxu tendenza għas-saturazzjoni f'doži li jkunu qegħdin jizdiedu. Assorbiment frazzjonali ta' zinc huwa korelat b'mod negattiv mat-teħid ta' zinc. Ivarja fuq medda minn 30 sa 60% b'teħid fid-dieta tas-soltu (7-15mg/jum) u jonqos għal 7% b'doži farmakoloġiċi ta' 100mg/jum.

Fid-demmi, madwar 80% ta' zinc assorbit huwa mqassam liċ-ċelloli l-homor tad-demmi, bil-maggoranza tal-kumplement ikun marbut ma' albumin u l-proteini tal-plażma oħrajn. Il-fwied huwa l-ħażna prinċipali għal zinc u l-livelli ta' zinc fil-fwied jizdiedu waqt terapija ta' manteniment b'zinc.

Il-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' zinc mill-plażma f'pazjenti b'saħħithom hija ta' madwar siegħa wara doża ta' 45 mg. L-eliminazzjoni ta' zinc tirriżulta prinċipalment mill-eliminazzjoni ma' l-ippugar b'relattivament ftit ma' l-awrina u l-għaraq. L-eliminazzjoni ma' l-ippugar hija fl-akbar parti minhabba l-moġħdija ta' zinc mhux assorbit iżda hija ukoll minhabba tnixxija endoġena intestinali.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Studji ta' qabel l-użu kliniku saru b'zinc acetate u b'imluha oħrajn ta' zinc. Tagħrif farmakologiku u tossikologiku disponibbli wrew xebħ kbir bejn l-imluha ta' zinc u fost speċi t'animali. L-LD50 orali hija bejn wiehed u iehor 300mg zinc/kg piż tal-ġisem (madwar 100 sa 150 darba d-doża terapewtika umana). Studji tossikologiċi b'doži rrepetuti stabbilixxew li NOEL (No Observed Effect Level) hija madwar 95 mg zinc/kg piż tal-ġisem (madwar 48 darba d-doża terapewtika umana). Il-piż ta' l-evidenza, minn testijiet *in vitro* u *in vivo*, tissuggerixxi li zinc ma għandu l-ebda attività genotossika klinikament relevanti. Studji tossikologiċi fuq ir-riproduzzjoni magħmulin b'imluha ta' zinc differenti ma wrew l-ebda evidenza klinikament relevanti ta' tossiċità fl-embrju, tossiċità fil-fetu jew teratoġeniċità. L-ebda studju konvenzjonali fuq il-karċinoġeniċità ma ġie magħmul b'zinc acetate dihydrate.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

*Kontenut tal-kapsulamaize starch  
magnesium stearate*

*Il-qoxra tal-kapsula*

*ġelatin  
titanium dioxide (E171)  
sunset yellow FCF (E110)*

*Inka ta' l-istampar black iron oxide (E172)  
shellac*

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun HDPE abjad b'għatu tal-polypropylene u HDPE u li fih filler (kojl tat-tajjar). Kull flixxun fih 250 kapsula.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/286/002

**9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 t'Ottubru 2004

Data tal-aħhar tiġdid: 13 t'Ottubru 2009

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

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

jew

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Id-detentur ta' din l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jinforma l-Kummissjoni Ewropea dwar il-pjanijiet ta' kummerċjalizzazzjoni għall-prodott mediċinali awtorizzat b'din id-deċiżjoni.

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KAXXA TAL-KARTUN TA' BARRA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN (Wilzin 25 mg kapsuli iebsin)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Wilzin 25 mg kapsuli iebsin  
Zinc

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull kapsula iebsa tikkonsisti minn 25 mg ta' zinc (li jikkorrispondi għal 83.92 mg ta' zinc acetate dihydrate)

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

250 kapsuli iebsin.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/286/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Wilzin 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KAXXA TAL-KARTUN TA' BARRA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN (Wilzin 50 mg kapsuli iebsin)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Wilzin 50 mg kapsuli iebsin  
Zinc

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull kapsula iebsa tikkonsisti minn 50 mg ta' zinc (li jikkorrispondi għal 167.84 mg ta' zinc acetate dihydrate)

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih E110. Ara l-fuljett tal-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

250 kapsuli iebsin.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/286/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Wilzin 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

**Wilzin 25 mg kapsuli iebsin**

**Wilzin 50 mg kapsuli iebsin**

Zinc

### **Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Wilzin u għal xiex jintuża
2. Qabel ma' tieħu Wilzin
3. Kif għandek tieħu Wilzin
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Wilzin
6. Aktar tagħrif

## **1. X'INHU WILZIN U GHALXIEX JINTUŻA**

Wilzin jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jissejħu prodotti Diversi tal-Passaggġ Alimentari u l-metaboliżmu.

Wilzin huwa indikat għat-trattament tal-marda ta' Wilson, li hi kundizzjoni rari li tintired fl-eskrezzjoni ta' copper. Copper fid-dieta, li ma jistax jiġi eliminat sew, jakkumula l-ewwel fil-fwied imbagħad f'organi oħrajn bħal ma huma l-għajnejn u l-moħħ. Dan potenzjalment iwassal għal ħsara fil-fwied u għal disturbu newroloġiċi.

Wilzin jimpedixxi l-assorbiment ta' copper mill-imsaren biex b'hekk jevita t-trasferiment tiegħu fid-demmu u aktar akkumulazzjoni fil-gisem. Copper li mhux assorbit mbagħad jiġi eliminat fl-ippurgar.

Il-marda ta' Wilson tibqa' tippersisti matul ħajjet il-pazjent u għalhekk il-bżonn ta' dan it-trattament hu għal ħajtu kollha.

## **2. QABEL MA TIEHU WILZIN**

### **Tieħux Wilzin**

Jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal zinc jew sustanza oħra ta' Wilzin.

### **Ogħhod attent hafna b'Wilzin**

Wilzin ġeneralment mhux rakkomandat bħala terapija inizjali f'pazjenti li għandhom sinjali u sintomi tal-marda ta' Wilson minħabba li jdum biex jibda jaħdem.

Jekk attwalment qed tingħata xi trattament ieħor b'mediċina ta' kontra copper, per eżempju, penicillamine, it-tabib tiegħek għandu mnejn iżid Wilzin qabel ma jwaqqaf it-trattament inizjali.

Bħal fil-każ ta' mediċini oħra ta' kontra copper bħal penicillamine, is-sintomi tiegħek għandhom mnejn imorru għal aghar wara li tibda t-trattament. F'dak il-każ, għandek tinforma t-tabib tiegħek.

Sabiex isegwi l-kundizzjoni u t-trattament tiegħek it-tabib tiegħek ser jiċċekkja d-demmu u l-awrina tiegħek fuq bażi regolari. Dan biex jiġi żgurat li tirċievi trattament sodisfaċenti. Il-monitoraġġ jista'

jinnota xi evidenza ta' trattament insufficjenti (copper żejjed) jew trattament eċċessiv (nuqqas ta' copper), li t-tnejn jistgħu jkunu ta' ħsara, b'mod partikolari għat-tfal u n-nisa tqal. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza dgħjufija tal-muskoli mhux normali jew sensazzjoni mhux normali friglejk għaliex dan jista' jindika kura eċċessiva.

### **Meta tieħu mediċini oħra**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu mediċini oħra li jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Wilzin, bħal ħadid, supplimenti tal-kalċju, tetracyclines (antibijotiċi) jew phosphorus. Minn naħa l-oħra, l-effettività ta' ċertu mediċini, bħal ħadid, tetracyclines, fluoroquinolones (antibijotiċi) jista' jitnaqqas b'Wilzin.

### **Meta tieħu Wilzin ma' l-ikel u x-xorb**

Wilzin għandu jittiehed fuq stonku vojta, mhux fil-ħinijiet ta' l-ikel. Fibri fid-dieta u xi prodotti tal-ħalib, b'mod partikolari, iddewmu l-assorbiment ta' zinc salts. Xi pazjenti jkollhom tqalligh fl-istonku wara d-doża ta' filgħodu. Jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek li qed jieħu ħsibek għal marda ta' Wilson dwar dan jekk din taffettwak.

Dan l-effett mhux mixtieq jista' jitnaqqas jekk l-ewwel doża tal-jum tittiehed aktar tard f'nofs l-għodwa (bejn il-kolazzjon u l-ikla ta' nofsinhar). Tista' ukoll tiġi minimizzata billi l-ewwel doża ta' Wilzin tittiehed ma' ammont żgħir ta' proteina bħal-laħam (imma mhux ħalib).

### **Tqala**

Jekk jogħġbok itlob il-parir tat-tabib tiegħek jekk qed tippjana li tinqabad tqila. Huwa importanti ħafna li tkompli t-terapija kontra copper waqt it-tqala.

Jekk tinqabad tqila waqt it-terapija b'Wilzin, it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi liema trattament u liema doża hija l-aħjar fis-sitwazzjoni tiegħek.

### **Treddigh**

It-treddigh għandu jiġi evitat jekk qegħda fuq terapija b'Wilzin. Jekk jogħġbok itlob il-parir tat-tabib tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ma saru ebda studji fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Wilzin**

Il-kapsuli iebsin ta' Wilzin 50 mg fihom sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

## **3. KIF GHANDEK TIEHU WILZIN**

Dejjem għandek tieħu Wilzin skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Għall-programmi ta' doži differenti Wilzin jiġi f'kapsuli iebsin ta' 25 mg jew 50 mg.

- *Għall-adulti:*

Id-doża li ġeneralment tingħata hi ta' kapsula iebsa 1 ta' Wilzin 50 mg (jew 2 kapsuli iebsin ta' Wilzin 25 mg) tliet darbiet kuljum sa doża massima ta' kapsula iebsa 1 ta' Wilzin 50 mg (jew 2 kapsuli iebsin ta' Wilzin 25 mg) ħames darbiet kuljum.

- *Għat-tfal u l-addolexxenti:*

Id-doża li ġeneralment tingħata hi:

- minn 1 sa 6 snin: Kapsula iebsa 1 ta' Wilzin 25 mg darbtejn kuljum

- minn 6 sa 16-il sena ta' piż tal-gisem huwa taħt 57 kg: Kapsula iebsa 1 ta' Wilzin 25 mg tliet darbiet kuljum

- minn 16-il sena jew jekk il-piż tal-gisem huwa aktar minn 57 kg: 2 kapsuli iebsin ta' Wilzin 25 mg jew kapsula iebsa ta' Wilzin 50 mg tliet darbiet kuljum.

Dejjem għandek tieġu Wilzin fuq stonku vojta ta' lanqas siegħa qabel jew 2-3 sigħat wara l-ikel . Jekk id-doża ta' filgħodu mhix ittolerata tajjeb (ara sezzjoni 4) tista' tingħata f'nofs l-għodwa, bejn il-kolazzjon u l-ikla ta' nofsinhar. Huwa possibbli wkoll li Wilzin jingħata ma' daqsxejn proteina bħalma hu l-laħam.

Jekk se tingħata mediċina oħra ma Wilzin li taħdem kontra copper, bħalma hi penicillamine, zomm intervall ta' lanqas siegħa bejn iż-żewġ mediċini.

Sabiex tagħti Wilzin lit-tfal li mhumiex kapaċi jibilgħu kapsuli, iftaħ il-kapsula u ħallat it-trab b'daqsxejn ilma (tista' żżidlu daqsxejn zokkor jew ġulepp għat-togħma).

#### **Jekk tieġu Wilzin aktar milli support:**

Jekk tieġu aktar Wilzin milli support, jista' jkun li jhossok mqalla, tirremetti jew tistordi. F'dan il-każ itlob il-parir tat-tabib tiegħek.

#### **Jekk tinsa tieġu Wilzin:**

M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejta tieġu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib tiegħek.

## **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bħal kull mediċina oħra, Wilzin jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu b'ċertu frekwenza, li huma mfissra kif ġej:

- komuni ħafna: jaffettwa aktar minn utent 1 f'10
- komuni: jaffettwa minn 1 sa 10 utenti f'100
- mhux komuni jaffettwa minn 1 sa 10 utenti f'1,000
- rari jaffettwa minn utent 1 sa 10 utenti f'10,000
- rari ħafna jaffettwa inqas minn utent 1 f'10,000
- mhux magħruf il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli.

#### *Komuni:*

- Wara t-teħid ta' Wilzin, jista' jkun hemm irritazzjoni gastrika speċjalment fil-bidu tat-trattament.
- Ġew irraportati bidliet fit-testijiet tad-demem, li jinkludu żieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied u tal-frixa.

#### *Mhux komuni :*

- Tnaqqis fiċ-ċelloli l-ħomor u ċ-ċelloli l-bojod.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. KIF TAĦŻEN WILZIN**

- Żommu fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax Wilzin wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna, wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

- Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Il-medicini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Wilzin

Is-sustanza attiva hi zinc. Kull kapsula iebsa tikkonsisti minn 25 mg ta' zinc (li jikkorrispondi għal 83.92 mg ta' zinc acetate dihydrate) jew 50 mg ta' zinc (li jikkorrispondi għal 167.84 mg ta' zinc acetate dihydrate).

Is-sustanzi l-oħra huma maize starch u magnesium stearate. Il-qoxra tal-kapsula tikkonsisti minn gēlatina, titanium dioxide (E171) u jew brilliant blue FCF (E133) għal Wilzin 25 mg jew sunset yellow FCF (E110) għal Wilzin 50 mg. L-inka ta' l-istampar fiha black iron oxide (E172) u shellac.

### Id-Dehra ta' Wilzin u l-kontenuti tal-pakkett

Wilzin 25 mg hija kapsula iebsa ta' lewn ikħal li fuqha hemm stampat "93-376".

Wilzin 50 mg hija kapsula iebsa ta' lewn orangjo opaka li fuqha hemm stampat "93-377".

Huwa jiġi f'pakketti ta' 250 kapsuli iebsin fi flixkun ta' polyethylene li jingħalaq b'tapp ta' polypropylene u polyethylene. Il-flixkun fih ukoll filler tat-tajjar.

### Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

### Manifattur

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

jew

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott medicinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

### Belgique/België/Belgien

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

### Lietuva

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Recordati Rare Diseases  
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**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Recordati Rare Diseases ItalySrl  
Tel: +39 02 487 87 173

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom**

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

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ea.europa.eu/>.

Hemm ukoll *links* għall-websites oħra dwar mard rari u kura.