

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wilzin 25 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 25 mg zink (overeenkomend met 83,92 mg zinkacetaatdihydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Capsule met aqua blue opake dop en huis, met de opdruk "93-376".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Wilson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Men dient met de behandeling met Wilzin te beginnen onder toezicht van een arts die ervaring heeft in het behandelen van de ziekte van Wilson (zie rubriek 4.4). Wilzin is een levenslange therapie.

Er is geen verschil in dosis tussen symptomatische en presymptomatische patiënten.

Wilzin is verkrijgbaar in harde capsules van 25 mg of 50 mg.

- Volwassenen:
De gebruikelijke dosis is 3-maal daags 50 mg met een maximale dosis van 5-maal daags 50 mg.
- Kinderen en adolescenten:
Gegevens over kinderen onder de 6 jaar zijn zeer beperkt, maar daar de ziekte volledig penetrant is, dient profylactische behandeling zo vroeg mogelijk overwogen te worden. De aanbevolen dosis is als volgt:
 - van 1 tot 6 jaar: tweemaal daags 25 mg
 - van 6 tot 16 jaar bij een lichaamsgewicht van minder dan 57 kg: driemaal daags 25 mg
 - vanaf 16 jaar of wanneer het lichaamsgewicht hoger is dan 57 kg: driemaal daags 50 mg.
- Zwangere vrouwen:
Een dosis van 3-maal daags 25 mg is gewoonlijk effectief maar de dosis dient aangepast te worden aan koperspiegels (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.6).

In alle gevallen dient de dosis aangepast te worden in overeenstemming met therapeutische observatie (zie rubriek 4.4.).

Wilzin moet tenminste 1 uur vóór, of 2-3 uur na het eten op een lege maag worden ingenomen. In het geval van gastrische intolerantie die vaak optreedt bij de ochtenddosis, kan deze dosis worden uitgesteld tot halverwege de ochtend, tussen ontbijt en lunch. Het is ook mogelijk Wilzin met wat proteïne te nemen, zoals vlees (zie rubriek 4.5).

Bij kinderen die geen capsules kunnen doorslikken, dienen zij geopend en de inhoud in wat water opgelost te worden (mogelijk met suiker of siroop gezoet water).

Wanneer een patiënt voor onderhoudstherapie van chelatietherapie wordt overgeschakeld op Wilzin, dient de chelatietherapie voortgezet te worden en gedurende 2 tot 3 weken gelijktijdig toegediend te worden daar dit de tijd is die nodig is om de zinkbehandeling maximale metallothioneïne-inductie te laten induceren en de koperabsorptie volledig te blokkeren. De toediening van de chelatiebehandeling en Wilzin dient minstens een uur na elkaar plaats te vinden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In verband met zijn aanvankelijk trage werking wordt zinkacetaatdihydraat afgeraden voor de aanvangstherapie van symptomatische patiënten. Symptomatische patiënten moeten aanvankelijk worden behandeld met een chelatiemiddel; zodra de koperspiegels zich onder toxische drempels bevinden en patiënten klinisch stabiel zijn, kan onderhoudsbehandeling met Wilzin worden overwogen.

Desondanks zou in afwachting van door zink geïnduceerde duodenale metallothioneïneproductie en als gevolg effectieve remming van koperabsorptie, aanvankelijk zinkacetaatdehydraat kunnen worden toegediend aan symptomatische patiënten in combinatie met een chelatiemiddel.

Hoewel het zelden voorkomt, kan in het begin van de behandeling klinische verslechtering optreden, zoals ook is gemeld met chelatiemiddelen. Of dit verband houdt met mobilisatie van kopervoorraden of met de natuurlijke geschiedenis van de ziekte is nog niet duidelijk. In deze situatie wordt een verandering van therapie geadviseerd.

Bij het overschakelen van patiënten met portale hypertensie van een chelatiemiddel naar Wilzin is voorzichtigheid geboden, wanneer dergelijke patiënten het goed doen en de behandeling wordt getolereerd. Twee patiënten uit een serie van 16 overleden als gevolg van leverdecompensatie en geavanceerde portale hypertensie nadat zij van penicillamine werden overgeschakeld op zinktherapie.

Therapeutische observatie

Het doel van de behandeling is het plasma vrij te houden van koper (ook bekend als niet-ceruloplasmineplasmakoper) lager dan 250 microgram/l (normaal: 100-150 microgram/l) en de koperuitscheiding in de urine lager dan 125 microgram/24 u (normaal: < 50 microgram/24 u). Het niet-ceruloplasmineplasmakoper wordt berekend door de ceruloplasmine-gebonden koper af te trekken van het totale plasmakoper, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke milligram ceruloplasmine 3 microgram koper bevat.

De uitscheiding van koper in urine is alleen een nauwkeurige weergave van lichaamsbelasting met teveel koper wanneer patiënten geen chelatietherapie ontvangen. Koperniveaus in de urine worden gewoonlijk verhoogd met chelatietherapie zoals penicillamine of triëntine.

De hoeveelheid koper in de lever kan niet worden gebruikt voor het reguleren van de therapie daar het geen onderscheid maakt tussen mogelijk toxisch, vrij koper en metallothioneïnegebonden koper. Bij behandelde patiënten kunnen analyses van urine- en/of plasmazink een nuttige maatregel zijn voor behandelingscompliance. Waarden van zink in de urine boven 2 mg/24 u en van plasmazink boven 1250 microgram/l wijzen gewoonlijk op een adequate compliance.

Zoals met alle anti-kopermiddelen brengt overbehandeling het risico van koperdeficiëntie met zich mee, hetgeen vooral schadelijk is voor kinderen en zwangere vrouwen daar men koper nodig heeft voor een goede groei en geestelijke ontwikkeling. Bij deze patiënten dienen de urinekoperniveaus iets boven de bovenlimiet van normaal of in het hoge normale bereik te liggen (d.w.z. 40 – 50 microgram/24 u).

Laboratoriumfollow-up inclusief hematologische bewaking en bepaling van lipoproteïnen dienen ook uitgevoerd te worden om vroege verschijnselen van koperdeficiëntie, zoals anemie en/of leukopenie resulterend uit beenmergdepressie en verlaging van de HDL-cholesterol en HDL/totaal cholesterol ratio, te detecteren.

Omdat een kopertekort ook myeloneuropathie tot gevolg kan hebben, moeten artsen bedacht zijn op sensorische en motorische symptomen en verschijnselen die mogelijk kunnen wijzen op beginnende neuropathie of myelopathie bij patiënten die worden behandeld met Wilzin.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antikoppermiddelen

Er zijn farmacodynamische onderzoeken verricht bij patiënten met de ziekte van Wilson met de combinatie van Wilzin (driemaal daags 50 mg) met ascorbinezuur (eenmaal daags 1 g), penicillamine (viermaal daags 250 mg) en triëntine (viermaal daags 250 mg). Zij toonden geen significant algemeen effect op de koperbalans hoewel milde interactie van zink met chelators (penicillamine en triëntine) kon worden opgemerkt met lagere fecale maar met hogere urinekoper uitscheiding in vergelijking met alleen zink. Dit komt waarschijnlijk deels door enige mate van complexvorming met zink door de chelator, waardoor het effect van beide werkzame stoffen wordt verminderd.

Wanneer een patiënt voor onderhoudstherapie van chelatietherapie wordt overgeschakeld op Wilzin, dient de chelatietherapie voortgezet te worden en gedurende 2 tot 3 weken gelijktijdig toegediend te worden daar dit de tijd is die nodig is om de zinkbehandeling maximale metallothioneïne-inductie te laten induceren en de koperabsorptie volledig te blokkeren. De toediening van de chelatiebehandeling en Wilzin dient minstens een uur na elkaar plaats te vinden.

Andere medicinale producten

De absorptie van zink kan worden verlaagd door ijzer- en calciumsupplementen, tetracyclinen en fosfor bevattende verbindingen, terwijl zink de absorptie van ijzer, tetracyclinen, fluorochinolonen kan verminderen.

Voedsel

Onderzoeken van de gelijktijdige toediening van zink met voedsel uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat de absorptie van zink bij veel voedingsmiddelen aanzienlijk werd vertraagd (inclusief brood, hardgekookte eieren, koffie en melk). Stoffen in voedsel, met name fyten en vezels, binden zink en voorkomen dat het in de intestinale cellen komt. Proteïne leek echter het minst te storen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Volgens de gegevens over een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap bij patiënten met de ziekte van Wilson heeft zink geen nadelige effecten op de gezondheid van de embryo/foetus en moeder. Vijf miskramen en 2 aangeboren afwijkingen (microcefalie en te corrigeren hartdefect) werden gemeld op 42 zwangerschappen.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren naar de effecten van verschillende zinkzouten zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten naar voren gekomen op zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Het is uitermate belangrijk dat zwangere patiënten met de ziekte van Wilson hun behandeling voortzetten tijdens de zwangerschap. Welke behandeling men zou moeten gebruiken, zink of chelatiemiddel, dient door de arts te worden beslist. De dosis dient aangepast te worden om zeker te stellen dat de foetus geen koperdeficiëntie krijgt en een nauwlettende observatie van de patiënte is absoluut noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Zink wordt uitgescheiden in humane borstvoeding en door zink geïnduceerde koperdeficiëntie kan zich voordoen bij een baby die borstvoeding krijgt. Daarom dient het geven van borstvoeding vermeden te worden tijdens de behandeling met Wilzin.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gemelde ongunstige reacties worden hieronder vermeld, zowel volgens systeemorgaanklasse als volgens frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst).

Systeem /orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>soms:</i> sideroblastaire anemie, leukopenie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>vaak:</i> gastrische irritatie
Onderzoeken	<i>vaak:</i> bloedamylase, lipase en alkalische fosfatase verhoogd

Anemia kan micro-, normo- of macrocytisch zijn en gaat vaak samen met leukopenie. Onderzoek van beenmerg brengt gewoonlijk karakteristieke "geringde sideroblasten" (d.w.z. ontwikkelende rode bloedcellen die met ijzer verzadigde paranucleaire mitochondria bevatten) aan het licht. Zij kunnen vroege aanwijzingen zijn van koperdeficiëntie en kunnen zich snel herstellen na verlaging van de zinkdosering. Zij moeten echter onderscheiden worden van hemolytische anemie die gewoonlijk optreedt bij verhoogd serumvrij koper bij een ongecontroleerde ziekte van Wilson.

De meest voorkomende bijwerking is maagirritatie. Deze is gewoonlijk het ergst bij de eerste ochtenddosering en verdwijnt na de eerste behandelingsdagen. Door de eerste dosering uit te stellen tot halverwege de ochtend of de dosering in te nemen met wat proteïne zullen de symptomen gewoonlijk verlichten.

Verhogingen van serum alkalische fosfatase, amylase en lipase kunnen zich na een behandelingstijd van een paar weken voordoen, waarbij de niveaus gewoonlijk binnen een behandelingsperiode van een tot twee jaar terugkeren tot hoog normaal.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

In de literatuur zijn drie gevallen van acute orale overdosering met zinkzouten (sulfaat of gluconaat) gemeld. Een vrouw van 35 overleed op de vijfde dag na het innemen van 6 g zink (40 keer de voorgestelde therapeutische dosering) en dit werd toegeschreven aan nierfalen en hemorragische pancreatitis met hyperglycemische coma. Dezelfde dosering heeft geen symptomen geproduceerd behalve braken bij een adolescent die werd behandeld door middel van volledige darmspoeling.

Een andere adolescent die 4 g zink had ingenomen had na 5 uur een serumzinkspiegel van ongeveer 50 mg/l en ondervond alleen ernstige misselijkheid, braken en duizeligheid.

Voor de behandeling van een overdosis dient met zo snel mogelijk een maagspoeling of geïnduceerd braken toe te passen om niet-geabsorbeerd zink te verwijderen. Men dient chelatietherapie met zware metalen te overwegen wanneer de plasmazinkspiegels sterk verhoogd zijn ($> 10 \text{ mg/l}$).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diverse spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, ATC-code: A16AX05.

De ziekte van Wilson (hepatolenticulaire degeneratie) is een autosomaal recessief metabolisch defect in leverexcretie van koper in de gal. Koperstapeling in de lever leidt tot hepatocellulair letsel en tenslotte cirrhosis. Wanneer de levercapaciteit om koper op te slaan is overschreden komt koper vrij in het bloed en wordt opgenomen op extra-hepatische locaties, zoals de hersenen, hetgeen resulteert in motorische stoornissen en psychiatrische manifestaties. Patiënten kunnen klinisch voornamelijk hepatische, neurologische of psychiatrische symptomen vertonen.

Het actieve deel in zinkacetaatdihydraat is zinkkation, dat de intestinale absorptie van koper uit het voedsel en de herabsorptie van endogeen uitgescheiden koper blokkeert. Zink induceert de productie van metallothioneïne in de enterocyt, een proteïne die koper bindt en daarbij voorkomt dat het in het bloed terechtkomt. Het gebonden koper wordt dan na desquamatie van de intestinale cellen geëlimineerd in de ontlasting.

Farmacodynamische onderzoeken van kopermetabolisme bij patiënten met de ziekte van Wilson omvatten bepalingen van netto koperbalans en radiogelabelde koperopname. Een dagelijks regime van 150 mg Wilzin in drie toedieningen is effectief gebleken in het aanzienlijk verlagen van koperabsorptie en het induceren van een negatieve koperbalans.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Daar het werkingsmechanisme van zink een effect is op het opnemen van koper op het niveau van de intestinale cel, blijken farmacokinetische evaluaties op basis van bloedzinkspiegels geen nuttige informatie te geven over zinkbiobeschikbaarheid op de werkingsplek.

Zink wordt geabsorbeerd in de dunne darm en de absorptiekinetiek suggereert bij hogere doses een neiging tot verzadiging. Fractionele zinkabsorptie is negatief gecorreleerd met zinkopname. Het varieert van 30 tot 60% bij gebruikelijke opname van voedsel (7-15 mg/d) en neemt af tot 7% bij farmacologische doses van 100 mg/d.

In het bloed wordt ongeveer 80% van geabsorbeerd zink gedistribueerd naar erythrocyten, waarbij het grootste deel van het restant wordt gebonden aan albumine en andere plasmaproteïnen. De lever is de belangrijkste opslagplaats voor zink en hepatische zinkniveaus worden verhoogd tijdens onderhoudsbehandeling met zink.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van zink bij gezonde proefpersonen na een dosis van 45 mg is rond 1 uur. De eliminatie van zink resulteert voornamelijk via fecale uitscheiding en relatief weinig via urine en transpiratie. De fecale uitscheiding is voor het grootste deel te danken aan het passeren van niet-geabsorbeerd zink, maar is ook het gevolg van endogene intestinale uitscheiding.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn preklinische onderzoeken gedaan met zinkacetaat en met andere zinkzouten. Beschikbare farmacologische en toxicologische gegevens hebben grote overeenkomsten aangetoond tussen zinkzouten en onder diersoorten.

De orale LD50 is ongeveer 300 mg zink/kg lichaamsgewicht (ongeveer 100 tot 150 keer de menselijke therapeutische doses). Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis hebben aangetoond dat de NOEL (No Observed Effect Level – Geen geobserveerd effectniveau) ongeveer 95 mg zink/kg lichaamsgewicht (ongeveer 48 keer de menselijke therapeutische dosis) is.

Het evidentie belang, uit *in vitro* en *in vivo* tests, geeft aan dat zink geen klinische relevante genotoxische activiteit heeft.

Uitgevoerde reproductietoxicologie-onderzoeken met andere zinkzouten hebben geen klinisch relevante aanwijzingen getoond van embryotoxiciteit, foetotoxiciteit of teratogeniciteit.

Er is geen conventioneel carcinogeniciteitsonderzoek gedaan met zinkacetaatdihydraat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van capsule

maïszetmeel

magnesiumstearaat.

Schaal van capsule

gelatine

titaandioxide (E171)

brilliant blue FCF (E133)

Drukinkt

ijzeroxidezwart (E172)

schellak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE-fles die is voorzien van een polypropyleen en HDPE sluiting en een opvulling bevat (wattenspiraal). Elke fles bevat 250 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux - Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/286/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van verlening van de eerste vergunning: 13 oktober 2004

Datum van laatste hernieuwing: 13 oktober 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wilzin 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg zink (overeenkomend met 167,84 mg zinkacetaatdihydraat).

Hulpstoffen:

Elke capsule bevat 1,75 mg sunset yellow FCF (E110)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Capsule met oranje opake dop en huis, met de opdruk "93-377".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Wilson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Men dient met de behandeling met Wilzin te beginnen onder toezicht van een arts die ervaring heeft in het behandelen van de ziekte van Wilson (zie rubriek 4.4). Wilzin is een levenslange therapie.

Er is geen verschil in dosis tussen symptomatische en presymptomatische patiënten.

Wilzin is verkrijgbaar in harde capsules van 25 mg of 50 mg.

- Volwassenen:
De gebruikelijke dosis is 3-maal daags 50 mg met een maximale dosis van 5-maal daags 50 mg.
- Kinderen en adolescenten:
Gegevens over kinderen onder de 6 jaar zijn zeer beperkt, maar daar de ziekte volledig penetrant is, dient profylactische behandeling zo vroeg mogelijk overwogen te worden. De aanbevolen dosis is als volgt:
 - van 1 tot 6 jaar: tweemaal daags 25 mg
 - van 6 tot 16 jaar bij een lichaamsgewicht van minder dan 57 kg: driemaal daags 25 mg
 - vanaf 16 jaar of wanneer het lichaamsgewicht hoger is dan 57 kg: driemaal daags 50 mg.
- Zwangere vrouwen:
Een dosis van 3-maal daags 25 mg is gewoonlijk effectief maar de dosis dient aangepast te worden aan koperspiegels (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.6).

In alle gevallen dient de dosis aangepast te worden in overeenstemming met therapeutische observatie (zie rubriek 4.4.).

Wilzin moet tenminste 1 uur vóór, of 2-3 uur na het eten op een lege maag worden ingenomen. In het geval van gastrische intolerantie die vaak optreedt bij de ochtenddosis, kan deze dosis worden uitgesteld tot halverwege de ochtend, tussen ontbijt en lunch. Het is ook mogelijk Wilzin met wat proteïne te nemen, zoals vlees (zie rubriek 4.5).

Bij kinderen die geen capsules kunnen doorslikken, dienen zij geopend en de inhoud in wat water opgelost te worden (mogelijk met suiker of siroop gezoet water).

Wanneer een patiënt voor onderhoudstherapie van chelatietherapie wordt overgeschakeld op Wilzin, dient de chelatietherapie voortgezet te worden en gedurende 2 tot 3 weken gelijktijdig toegediend te worden daar dit de tijd is die nodig is om de zinkbehandeling maximale metallothioneïne-inductie te laten induceren en de koperabsorptie volledig te blokkeren. De toediening van de chelatiebehandeling en Wilzin dient minstens een uur na elkaar plaats te vinden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In verband met zijn aanvankelijk trage werking wordt zinkacetaatdihydraat afgeraden voor de aanvangstherapie van symptomatische patiënten. Symptomatische patiënten moeten aanvankelijk worden behandeld met een chelatiemiddel; zodra de koperspiegels zich onder toxische drempels bevinden en patiënten klinisch stabiel zijn, kan onderhoudsbehandeling met Wilzin worden overwogen.

Desondanks zou in afwachting van door zink geïnduceerde duodenale metallothioneïneproductie en als gevolg effectieve remming van koperabsorptie, aanvankelijk zinkacetaatdehydraat kunnen worden toegediend aan symptomatische patiënten in combinatie met een chelatiemiddel.

Hoewel het zelden voorkomt, kan in het begin van de behandeling klinische verslechtering optreden, zoals ook is gemeld met chelatiemiddelen. Of dit verband houdt met mobilisatie van kopervoorraden of met de natuurlijke geschiedenis van de ziekte is nog niet duidelijk. In deze situatie wordt een verandering van therapie geadviseerd.

Bij het overschakelen van patiënten met portale hypertensie van een chelatiemiddel naar Wilzin is voorzichtigheid geboden, wanneer dergelijke patiënten het goed doen en de behandeling wordt getolereerd. Twee patiënten uit een serie van 16 overleden als gevolg van leverdecompensatie en geavanceerde portale hypertensie nadat zij van penicillamine werden overgeschakeld op zinktherapie.

Therapeutische observatie

Het doel van de behandeling is het plasma vrij te houden van koper (ook bekend als niet-ceruloplasmineplasmakoper) lager dan 250 microgram/l (normaal: 100-150 microgram/l) en de koperuitscheiding in de urine lager dan 125 microgram/24 u (normaal: < 50 microgram/24 u). Het niet-ceruloplasmineplasmakoper wordt berekend door de ceruloplasmine-gebonden koper af te trekken van het totale plasmakoper, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke milligram ceruloplasmine 3 microgram koper bevat.

De uitscheiding van koper in urine is alleen een nauwkeurige weergave van lichaamsbelasting met teveel koper wanneer patiënten geen chelatietherapie ontvangen. Koperniveaus in de urine worden gewoonlijk verhoogd met chelatietherapie zoals penicillamine of triëntine.

De hoeveelheid koper in de lever kan niet worden gebruikt voor het reguleren van de therapie daar het geen onderscheid maakt tussen mogelijk toxisch, vrij koper en metallothioneïnegebonden koper. Bij behandelde patiënten kunnen analyses van urine- en/of plasmazink een nuttige maatregel zijn voor behandelingscompliance. Waarden van zink in de urine boven 2 mg/24 u en van plasmazink boven 1250 microgram/l wijzen gewoonlijk op een adequate compliance.

Zoals met alle anti-kopermiddelen brengt overbehandeling het risico van koperdeficiëntie met zich mee, hetgeen vooral schadelijk is voor kinderen en zwangere vrouwen daar men koper nodig heeft voor een goede groei en geestelijke ontwikkeling. Bij deze patiënten dienen de urinekoperniveaus iets boven de bovenlimiet van normaal of in het hoge normale bereik te liggen (d.w.z. 40 – 50 microgram/24 u).

Laboratoriumfollow-up inclusief hematologische bewaking en bepaling van lipoproteïnen dienen ook uitgevoerd te worden om vroege verschijnselen van koperdeficiëntie, zoals anemie en/of leukopenie

resultierend uit beenmergdepressie en verlaging van de HDL-cholesterol en HDL/totaal cholesterol ratio, te dedecteren.

Omdat een kopertekort ook myeloneuropathie tot gevolg kan hebben, moeten artsen bedacht zijn op sensorische en motorische symptomen en verschijnselen die mogelijk kunnen wijzen op beginnende neuropathie of myelopathie bij patiënten die worden behandeld met Wilzin.

De capsuleschaal bevat sunset yellow FCF (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antikoppermiddelen

Er zijn farmacodynamische onderzoeken verricht bij patiënten met de ziekte van Wilson met de combinatie van Wilzin (driemaal daags 50 mg) met ascorbinezuur (eenmaal daags 1 g), penicillamine (viermaal daags 250 mg) en triëntine (viermaal daags 250 mg). Zij toonden geen significant algemeen effect op de koperbalans hoewel milde interactie van zink met chelators (penicillamine en triëntine) kon worden opgemerkt met lagere fecale maar met hogere urinekoper uitscheiding in vergelijking met alleen zink. Dit komt waarschijnlijk deels door enige mate van complexvorming met zink door de chelator, waardoor het effect van beide werkzame stoffen wordt verminderd.

Wanneer een patiënt voor onderhoudstherapie van chelatietherapie wordt overgeschakeld op Wilzin, dient de chelatietherapie voortgezet te worden en gedurende 2 tot 3 weken gelijktijdig toegediend te worden daar dit de tijd is die nodig is om de zinkbehandeling maximale metallothioneïne-inductie te laten induceren en de koperabsorptie volledig te blokkeren. De toediening van de chelatiebehandeling en Wilzin dient minstens een uur na elkaar plaats te vinden.

Andere medicinale producten

De absorptie van zink kan worden verlaagd door ijzer- en calciumsupplementen, tetracyclinen en fosfor bevattende verbindingen, terwijl zink de absorptie van ijzer, tetracyclinen, fluorochinolonen kan verminderen.

Voedsel

Onderzoeken van de gelijktijdige toediening van zink met voedsel uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat de absorptie van zink bij veel voedingsmiddelen aanzienlijk werd vertraagd (inclusief brood, hardgekookte eieren, koffie en melk). Stoffen in voedsel, met name fyten en vezels, binden zink en voorkomen dat het in de intestinale cellen komt. Proteïne leek echter het minst te storen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Volgens de gegevens over een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap bij patiënten met de ziekte van Wilson heeft zink geen nadelige effecten op de gezondheid van de embryo/foetus en moeder. Vijf miskramen en 2 aangeboren afwijkingen (microcefalie en te corrigeren hartdefect) werden gemeld op 42 zwangerschappen.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren naar de effecten van verschillende zinkzouten zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten naar voren gekomen op zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Het is uitermate belangrijk dat zwangere patiënten met de ziekte van Wilson hun behandeling voortzetten tijdens de zwangerschap. Welke behandeling men zou moeten gebruiken, zink of chelatiemiddel, dient door de arts te worden beslist. De dosis dient aangepast te worden om zeker te stellen dat de foetus geen koperdeficiëntie krijgt en een nauwlettende observatie van de patiënte is absoluut noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Zink wordt uitgescheiden in humane borstvoeding en door zink geïnduceerde koperdeficiëntie kan

zich voordoen bij een baby die borstvoeding krijgt. Daarom dient het geven van borstvoeding vermeden te worden tijdens de behandeling met Wilzin.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Door de eerste dosis uit te stellen tot halverwege de ochtend of de dosis in te nemen met wat proteïne zullen de symptomen meestal worden verlicht. Gemelde ongunstige reacties worden hieronder vermeld, zowel op systeemorgaanklasse als op frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>soms:</i> sideroblastaire anemie, leukopenie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>vaak:</i> gastrische irritatie
Onderzoeken	<i>vaak:</i> bloedamylase, lipase en alkalische fosfatase verhoogd

Anemia kan micro-, normo- of macrocytisch zijn en wordt vaak in verband gebracht met leukopenie. Onderzoek van beenmerg brengt gewoonlijk karakteristieke "geringde sideroblasten" (d.w.z. ontwikkelende rode bloedcellen die met ijzer verzadigde paranucleaire mitochondria bevatten) aan het licht. Zij kunnen vroege aanwijzingen zijn van koperdeficiëntie en kunnen zich snel herstellen na verlaging van de zinkdosering. Zij moeten echter onderscheiden worden van hemolytische anemie die gewoonlijk optreedt bij verhoogd serumvrij koper bij een ongecontroleerde ziekte van Wilson.

De meest voorkomende bijwerking is maagirritatie. Deze is gewoonlijk het ergst bij de eerste ochtenddosering en verdwijnt na de eerste behandelingsdagen. Door de eerste dosis uit te stellen tot halverwege de ochtend of de dosis in te nemen met wat proteïne zullen de symptomen meestal worden verlicht.

Verhogingen van serum alkalische fosfatase, amylase en lipase kunnen zich na een behandelingstijd van een paar weken voordoen, waarbij de niveaus gewoonlijk binnen en behandelingstermijn van een tot twee jaar terugkeren tot hoog normaal.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In de literatuur zijn drie gevallen van acute orale overdosering met zinkzouten (sulfaat of gluconaat) gemeld. Een vrouw van 35 overleed op de vijfde dag na het innemen van 6 g zink (40 keer de voorgestelde therapeutische dosis) en dit werd toegeschreven aan nierfalen en hemorragische

pancreatitis met hyperglycemische coma. Dezelfde dosis heeft geen symptomen geproduceerd behalve braken bij een adolescent die werd behandeld door middel van volledige darmspoeling. Een andere adolescent die 4 g zink had ingenomen had na 5 uur een serumzinkspiegel van ongeveer 50 mg/l en ondervond alleen ernstige misselijkheid, braken en duizeligheid.

Behandeling van een overdosis dient met zo snel mogelijk maagspoeling of geïnduceerd braken plaats te vinden om niet-geabsorbeerd zink te verwijderen. Men dient chelatietherapie met zware metalen te overwegen wanneer de plasmazinkspiegels sterk verhoogd zijn (> 10 mg/l).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: divers spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, ATC-code: A16AX05.

De ziekte van Wilson (hepatolenticulaire degeneratie) is een autosomaal recessief metabolisch defect in leverexcretie van koper in de gal. Koperstapeling in de lever leidt tot hepatocellulair letsel en tenslotte cirrhosis. Wanneer de levercapaciteit om koper op te slaan is overschreden komt koper vrij in het bloed en wordt opgenomen op extra-hepatische locaties, zoals de hersenen, hetgeen resulteert in motorische stoornissen en psychiatrische manifestaties. Patiënten kunnen klinisch voornamelijk hepatische, neurologische of psychiatrische symptomen vertonen.

Het actieve deel in zinkacetaatdihydraat is zinkkation, dat de intestinale absorptie van koper uit het voedsel en de herabsorptie van endogeen uitgescheiden koper blokkeert. Zink induceert de productie van metallothioneïne in de enterocyt, een proteïne die koper bindt en daarbij voorkomt dat het in het bloed terechtkomt. Het gebonden koper wordt dan na desquamatie van de intestinale cellen geëlimineerd in de ontlasting.

Farmacodynamische onderzoeken van kopermetabolisme bij patiënten met de ziekte van Wilson omvatten bepalingen van netto koperbalans en radiogelabelde koperopname. Een dagelijks regime van 150 mg Wilzin in drie toedieningen is effectief gebleken in het aanzienlijk verlagen van koperabsorptie en het induceren van een negatieve koperbalans.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Daar het werkingsmechanisme van zink een effect is op het opnemen van koper op het niveau van de intestinale cel, blijken farmacokinetische evaluaties op basis van bloedzinkspiegels geen nuttige informatie te geven over zinkbiobeschikbaarheid op de werkingsplek.

Zink wordt geabsorbeerd in de dunne darm en de absorptiekinetiek suggereert bij hogere doses een neiging tot verzadiging. Fractionele zinkabsorptie is negatief gecorreleerd met zinkopname. Het varieert van 30 tot 60% bij gebruikelijke opname van voedsel (7-15 mg/d) en neemt af tot 7% bij farmacologische doses van 100 mg/d.

In het bloed wordt ongeveer 80% van geabsorbeerd zink gedistribueerd naar erythrocyten, waarbij het grootste deel van het restant wordt gebonden aan albumine en andere plasmaproteïnen. De lever is de belangrijkste opslagplaats voor zink en hepatische zinkniveaus worden verhoogd tijdens onderhoudsbehandeling met zink.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van zink bij gezonde proefpersonen na een dosis van 45 mg is rond 1 uur. De eliminatie van zink resulteert voornamelijk via fecale uitscheiding en relatief weinig via urine en transpiratie. De fecale uitscheiding is voor het grootste deel te danken aan het passeren van niet-geabsorbeerd zink, maar is ook het gevolg van endogene intestinale uitscheiding.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn preklinische onderzoeken gedaan met zinkacetaat en met andere zinkzouten. Beschikbare farmacologische en toxicologische gegevens hebben grote overeenkomsten aangetoond tussen zinkzouten en onder diersoorten.

De orale LD50 is ongeveer 300 mg zink/kg lichaamsgewicht (ongeveer 100 tot 150 keer de menselijke therapeutische doses). Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis hebben aangetoond dat de NOEL (No Observed Effect Level – Geen geobserveerd effectniveau) ongeveer 95 mg zink/kg lichaamsgewicht (ongeveer 48 keer de menselijke therapeutische dosis) is.

Het evidentie belang, uit *in vitro* en *in vivo* tests, geeft aan dat zink geen klinische relevante genotoxische activiteit heeft.

Uitgevoerde reproductietoxicologie-onderzoeken met andere zinkzouten hebben geen klinisch relevante aanwijzingen getoond van embryotoxiciteit, foetotoxiciteit of teratogeniciteit.

Er is geen conventioneel carcinogeniciteitsonderzoek gedaan met zinkacetaatdihydraat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van capsule

maïszetmeel

magnesiumstearaat.

Schaal van capsule

gelatine

titaandioxide (E171)

sunset yellow FCF (E110)

Drukinkt

ijzeroxidezwart (E172)

schellak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE-fles met een polypropyleen en HDPE sluiting die een opvulling bevat (wattenspiraal). Elke fles bevat 250 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/286/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 oktober 2004
Datum van laatste herziening: 13 oktober 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrijk

of

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet de Europese Commissie op de hoogte brengen van zijn marketingplannen voor het bij dit besluit goedgekeurde geneesmiddel.

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET VOOR OP KARTONNEN DOOS EN FLES (Wilzin 25 mg harde capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wilzin 25 mg harde capsules
Zink

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDE(L)N(EN)

Elke harde capsule bevat 25 mg zink (overeenkomend met 83,92 mg zinkacetaatdihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25° C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/04/286/001

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT
--

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Wilzin 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET VOOR OP KARTONNEN DOOS EN FLES (Wilzin 50 mg harde capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wilzin 50 mg harde capsules
Zink

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDE(L)N(EN)

Elke harde capsule bevat 50 mg zink (overeenkomend met 167,84 mg zinkacetaatdihydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat E110. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

250 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25° C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/286/002

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Wilzin 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Wilzin 25 mg harde capsules

Wilzin 50 mg harde capsules

zink

Lees de hele bijsluiter aandachtig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker..

In deze bijsluiter:

1. Wat is Wilzin en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Wilzin inneemt
3. Hoe wordt Wilzin ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Wilzin
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS WILZIN EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Wilzin behoort tot de groep geneesmiddelen Andere producten voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling.

Wilzin is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson, een zeldzaam erfelijk defect in koperexcretie. Koper in voedsel dat niet correct kan worden uitgescheiden, stapelt zich eerst op in de lever, daarna in andere organen zoals de ogen en de hersenen. Dit kan leiden tot leverbeschadiging en neurologische aandoeningen.

Wilzin blokkeert de absorptie van koper uit de darm, waardoor wordt voorkomen dat het in het bloed terecht komt en dat het zich verder opstapelt in het lichaam. Niet-geabsorbeerd koper wordt daarna uitgescheiden in de ontlasting.

De ziekte van Wilson blijft gedurende het hele leven van de patiënt en daarom is de noodzaak van deze behandeling levenslang.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U WILZIN INNEEMT

Neem Wilzin niet in

Als u allergisch (overgevoelig) bent voor zink of voor één van de andere bestanddelen van Wilzin.

Wees extra voorzichtig met Wilzin

In verband met het trage begin van de werking wordt Wilzin gewoonlijk afgeraden voor aanvangstherapie van patiënten met tekenen en symptomen van de ziekte van Wilson.

Wanneer u op dit moment wordt behandeld met een ander anti-kopermiddel, bijvoorbeeld penicillamine, kan uw arts Wilzin toevoegen alvorens te stoppen met de aanvankelijke behandeling.

Zoals met andere anti-kopermiddelen zoals penicillamine, kunnen uw symptomen na het begin van de behandeling erger worden. In dit geval dient u uw arts te informeren.

Om uw conditie en behandeling te volgen zal uw arts uw bloed en urine regelmatig controleren. Dit is om zeker te stellen dat u voldoende behandeling krijgt. Observatie kan aanwijzingen opmerken van onvoldoende behandeling (koperoverschot) of excessieve behandeling (kopertekort), die beide schadelijk kunnen zijn, vooral voor kinderen in de groei en zwangere vrouwen.

U moet uw arts op de hoogte brengen indien u ongewone spierzwakte of een abnormaal gevoel in uw ledematen waarneemt, omdat dit een teken kan zijn van overmatige behandeling.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Raadpleeg uw arts alvorens andere geneesmiddelen in te nemen die de werkzaamheid van Wilzin kunnen beïnvloeden, zoals ijzer, calciumsupplementen, tetracyclinen (antibiotica) of fosfor. Aan de andere kant, kan de werkzaamheid van sommige andere geneesmiddelen, zoals ijzer, tetracyclinen, fluorchinolonen (antibiotica), worden verminderd door Wilzin.

Inname van Wilzin met voedsel en drank

Wilzin dient op een lege maag te worden ingenomen, buiten de maaltijden. Voedselvezels en sommige zuivelproducten, met name, vertragen de absorptie van zinkzouten. Sommige patiënten ondervinden maagklachten na de ochtenddosering. Bespreek de kwestie met uw arts voor de ziekte van Wilson, wanneer u dit ondervindt.

Deze bijwerking kan worden verminderd door de eerste dosis van de dag uit te stellen tot halverwege de ochtend (tussen ontbijt en het middagmaal). Het kan ook verminderd worden door de eerste dosis Wilzin in te nemen met een kleine hoeveelheid proteïne-bevattend voedsel, zoals vlees (maar geen melk).

Zwangerschap

Raadpleeg uw arts wanneer u van plan bent zwanger te raken. Het is zeer belangrijk dat u tijdens de zwangerschap doorgaat met een anti-kopertherapie.

Wanneer u tijdens de therapie met Wilzin zwanger raakt, zal uw arts beslissen welke behandeling en welke dosering het best is in uw situatie.

Borstvoeding

Het geven van borstvoeding dient vermeden te worden wanneer u de Wilzin-therapie krijgt. Bespreek dit met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Wilzin

De harde capsule van Wilzin 50 mg bevat sunset yellow FCF (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

3. HOE WORDT WILZIN INGENOMEN

Volg bij het innemen van Wilzin nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. Voor andere doseringsschema's is Wilzin verkrijgbaar in harde capsules van 25 mg of 50 mg.

- *Voor volwassenen:*
De gebruikelijke dosering is driemaal daags 1 harde capsule met Wilzin 50 mg (of 2 harde capsules met Wilzin 25 mg) met een maximale dosering van vijf keer per dag 1 harde capsule met Wilzin 50 mg (of 2 harde capsules met Wilzin 25 mg).
- *Voor kinderen en adolescenten:*
De gebruikelijke dosering is:
 - van 1 tot 6 jaar: tweemaal daags 1 harde capsule met Wilzin 25 mg

- van 6 tot 16 jaar bij een lichaamsgewicht van minder dan 57 kg: driemaal daags 1 harde capsule met Wilzin 25 mg
- vanaf 16 jaar of met een lichaamsgewicht van meer dan 57 kg: driemaal daags 2 harde capsules met Wilzin 25 mg of 1 harde capsule met Wilzin 50 mg.

Neem Wilzin altijd op een lege maag, tenminste één uur vóór, of 2-3 uur na het eten in. Wanneer de ochtenddosering niet goed wordt verdragen (zie rubriek 4) is het mogelijk deze uit te stellen tot halverwege de ochtend, tussen ontbijt en lunch. Het is ook mogelijk Wilzin in te nemen met wat proteïne, zoals vlees.

Houd, wanneer men u Wilzin heeft voorgeschreven met een ander anti-kopermiddel, zoals penicillamine, dan tussen de twee geneesmiddelen een tussenpoos aan van tenminste 1 uur.

Om kinderen die geen capsules kunnen doorslikken Wilzin te geven, kunt u de capsule openen en het poeder mengen met wat water (mogelijk zoet gemaakt met suiker of siroop).

Wat u moet doen als u meer van Wilzin heeft ingenomen dan u zou mogen:

Wanneer u meer Wilzin heeft genomen dan is voorgeschreven, kunt u misselijkheid, braken en duizeligheid ondervinden. In dit geval moet u uw arts om raad vragen.

Wat u moet doen als u bent vergeten Wilzin in te nemen:

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Wilzin bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Deze bijwerkingen kunnen optreden in bepaalde frequenties, die als volgt gedefinieerd zijn:

- zeer vaak : bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak: bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms: bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- zelden: bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Vaak::

- Na het innemen van Wilzin, kan maagirritatie optreden, vooral in het begin van de behandeling.
- Er zijn veranderingen in bloedtests gemeld, inclusief een verhoging in een aantal lever- en pancreasenzymen.

Soms:

- Er kan een verlaging van rode en witte bloedcellen optreden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan . U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U WILZIN

- Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.
- Gebruik Wilzin niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de fles en de verpakking, na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- Niet bewaren boven 25° C.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Wilzin

Het werkzame bestanddeel is zink. Elke harde capsule bevat 25 mg zink (overeenkomend met 83,92 mg zinkacetaatdihydraat) of 50 mg zink (overeenkomend met 167,84 mg zinkacetaatdihydraat). De andere bestanddelen zijn maïszetmeel en magnesiumstearaat. De capsuleschalen bevatten gelatine, titaandioxide (E171) en brilliant blue FCF (E133) voor Wilzin 25 mg of sunset yellow FCF (E110) voor Wilzin 50 mg. De drukinkt bevat ijzeroxide zwart (E172) en schellak.

Hoe ziet Wilzin er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Wilzin 25 mg is een aquablauwe harde capsule bedrukt met "93-376".

Wilzin 50 mg is een oranje opake harde capsule bedrukt met "93-377".

Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 250 harde capsules in een polyethyleenfles afgesloten met een polypropyleen en polyethyleen sluiting. De fles bevat ook een prop watten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrijk

Fabrikant

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, avenue du Général de Gaulle

F- 92800 Puteaux

Frankrijk

of

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Danmark

Recordati AB.

Tlf : +46 8 545 80 230

Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Nederland

Recordati

Tel: +32 2 46101 36

België

Eesti

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Rootsi

Norge

Recordati AB.

Tlf : +46 8 545 80 230

Sverige

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases

Τηλ: +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Deutschland

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.

Tel: + 34 91 659 28 90

Polska

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francja

France

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Portugal

Jaba Recordati S.A.

Tel: +351 21 432 95 00

Hrvatska

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Francuska

România

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franta

Ireland

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

France

Slovenija

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francija

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.
Er zijn ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.