

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Wilzin 25 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg cinka (kar ustreza 83,92 mg cinkovega acetata dihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula s pariško modrim neprozornim pokrovom in telesom, z napisom "93-376".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Wilsonove bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Wilzin se mora uvesti pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju Wilsonove bolezni (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Wilzin traja vse življenje.

Odmerek pri presimptomatskih bolnikih je enak kot pri simptomatskih bolnikih.

Zdravilo Wilzin je na voljo v trdih kapsulah po 25 mg in 50 mg.

- Odrasli:
Običajen odmerek je 50 mg trikrat na dan, največji odmerek je 50 mg petkrat na dan.
- Otroci in mladostniki:
Pri otrocih, mlajših od 6 let, je na voljo zelo malo podatkov, ker pa je bolezen povsem penetrantna, je treba čimprej pretehtati možnost profilaktičnega zdravljenja. Priporočen odmerek je:
 - od 1 do 6 let: 25 mg dvakrat na dan
 - od 6 do 16 let, če je telesna masa manjša od 57 kg: 25 mg trikrat na dan
 - od 16 let naprej ali če je telesna masa večja od 57 kg: 50 mg trikrat na dan.
- Nosečnice:
Navadno je učinkovit odmerek 25 mg trikrat na dan, vendar je treba odmerek prilagoditi koncentracijam bakra (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.6).

V vseh primerih je treba odmerek prilagoditi glede na terapevtsko spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Wilzin je treba jemati na prazen želodec, vsaj 1 uro pred obroki ali 2-3 ure po obrokih. Če bolnikov želodec ne prenaša zdravila, kar se pogosto dogaja pri jutranjem odmerku, lahko bolnik ta odmerek preloži na sredino dopoldneva, na čas med zajtrkom in kosilom. Zdravilo Wilzin se lahko vzame tudi z malo beljakovin, na primer mesa (glejte poglavje 4.5).

Pri otrocih, ki ne morejo požirati kapsul, je treba kapsule odpreti in njihovo vsebino suspendirati v malo vode (ki je lahko oslajena s sladkorjem ali sirupom).

Kadar bolniku, ki se zdravi s kelatorji, zamenjujemo kelatorje z zdravilom Wilzin za vzdrževalno zdravljenje, je treba zdravljenje s kelatorji vzdrževati in nadaljevati skupaj z zdravilom Wilzin še 2 do

3 tedne, ker toliko časa traja, da zdravljenje s cinkom povzroči maksimalno indukcijo metalotioneina in popolno blokado absorpcije bakra. Med vnosom kelatorja in Zdravila Wilzin mora miniti vsaj 1 ura.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cinkov acetat dihidrat zaradi njegovega počasnega začetka delovanja ne priporočamo za začetno zdravljenje simptomatskih bolnikov. Simptomatske bolnike je treba v začetku zdraviti z enim od kelatorjev; ko koncentracije bakra padejo pod prag toksičnosti in se bolniki klinično stabilizirajo, pride v poštev vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Wilzin.

Kljub temu bi lahko, takoj ko čakamo, da se v dvanajstniku začne nastajanje metalotioneina, ki ga sproži cink in ki povzroči učinkovito inhibicijo absorpcije bakra, pri simptomatskih bolnikih v začetku uporabili cinkov acetat dihidrat v kombinaciji s kelatorjem.

Čeprav je klinično poslabšanje redko, se lahko pojavi v začetku zdravljenja, kot poročajo tudi za kelatorje. Ni jasno, ali je to povezano z mobilizacijo zaloga bakra ali z naravnim potekom bolezni. V tem položaju je priporočljiva sprememba zdravljenja.

Kadar bolnikom s portalno hipertenzijo, ki se zdravijo s kakim kelatorjem, ki jim gre dobro in ki dobro prenašajo zdravljenje, zamenjamo kelator z zdravilom Wilzin, je potrebna previdnost. Dva bolnika iz skupine 16 bolnikov sta umrla zaradi dekompenzacije jeter in napredovale portalne hipertenzije, potem ko sta prešla s penicilamina na zdravljenje s cinkom.

Terapevtsko spremljanje

Cilj zdravljenja je vzdrževanje koncentracije prostega bakra v plazmi (ki je znan tudi kot naceruloplazminski plazemski baker) pod 250 mikrogramov/l (normalna koncentracija: 100-150 mikrogramov/l) in izločanje bakra z urinom pod 125 mikrogrami/24 ur (normalno: < 50 mikrogramov/24 ur). Naceruloplazminski plazemski baker izračunamo tako, da od celotnega plazemskega bakra odštejemo baker, vezan na ceruloplazmin, pri čemer upoštevamo, da vsak miligram ceruloplazmina vsebuje 3 mikrograme bakra.

Izločanje bakra z urinom je natančen odsev obremenitve telesa z odvečnim bakrom samo takrat, ko se bolniki ne zdravijo s kelatorji. Raven bakra v urinu se pri zdravljenju s kelatorji, na primer s penicilaminom ali trientinom, navadno zviša.

Raven bakra v jetrih ni uporabna za uravnavanje zdravljenja, ker ne razlikuje med potencialno toksičnim prostim bakrom in bakrom, vezanim na metalotionein.

Pri zdravljenih bolnikih je lahko določanje cinka v urinu in/ali plazmi koristno merilo tega, koliko se bolniki držijo navodil za zdravljenje. Vrednosti cinka v urinu, večje od 2 mg/24 ur, in cinka v plazmi, večje od 1250 mikrogramov/l, na splošno kažejo, da se bolnik zadostno drži navodil.

Podobno kot pri vseh sredstvih proti bakru preveč intenzivno zdravljenje prinaša nevarnost pomanjkanja bakra, ki je še posebno škodljiva za otroke in nosečnice, ker je baker potreben za pravilno rast in duševni razvoj. Pri teh skupinah bolnikov naj bodo ravni bakra v urinu vzdrževane malo nad zgornjo mejo normalnih vrednosti ali v visokem delu normalnega območja (t.j. 40 – 50 mikrogramov/24 ur).

Opravljanje je treba tudi kontrolne laboratorijske preiskave, s hematološkim nadzorom in določanjem lipoproteinov vred, da odkrijemo zgodnje znake pomanjkanja bakra, na primer anemijo in/ali levkopenijo, ki sta posledica depresije kostnega mozga, in znižanje HDL holesterola in razmerja HDL/celotni holesterol.

Ker lahko pomanjkanje bakra povzroči mielonevropatijo, morajo biti zdravniki pozorni na senzorične in motorične simptome ter znake, ki bi lahko kazali na začetke nevropatije ali mielopatije pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Wilzin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga sredstva proti bakru

Pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo so opravili farmakodinamične študije kombinacije Zdravila Wilzin (50 mg trikrat na dan) z askorbinsko kislino (1 g enkrat na dan), penicilamina (250 mg štirikrat na dan), in trientina (250 mg štirikrat na dan). Študije niso pokazale pomembnega neto učinka na ravnovesje bakra, čeprav je bilo možno odkriti blago interakcijo cinka s kelatorji (penicilaminom in trientinom) z zmanjšanim izločanjem bakra v blatu, a zvečanim izločanjem bakra v urinu kot pri cinku samem. To je do neke mere verjetno posledica vezave cinka s kelatorjem, s čimer se zmanjša učinek obeh učinkovin.

Ko bolnik, ki se zdravi s kelatorjem, prehaja na zdravljenje z zdravilom Wilzin za vzdrževalno zdravljenje, je treba zdravljenje s kelatorjem vzdrževati in zdravilo sočasno uporabljati še 2 do 3 tedne, ker traja toliko časa, da zdravljenje s cinkom inducira maksimalno indukcijo metalotioneina in popolno blokado absorpcije bakra. Med vnosom kelatorja in Zdravila Wilzin mora miniti vsaj 1 ura.

Druga zdravila

Absorpcijo cinka lahko zmanjšajo dodatki železa in kalcija, tetraciklini in spojine, ki vsebujejo fosfor, medtem ko cink lahko zmanjša absorpcijo železa, tetraciklinov in fluorokinolonov.

Hrana

Študije sočasnega jemanja cinka s hrano, opravljene na zdravih prostovoljcih, so pokazale, da so absorpcijo cinka pomembno upočasnile številne vrste hrane (med drugim kruh, trdo kuhana jajca, kava in mleko). Snovi v hrani, posebno fitati in vlaknine, vežejo cink in mu preprečujejo vstop v črevesne celice. Zdi pa se, da absorpcijo še najmanj ovirajo beljakovine.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, zbrani pri omejenem številu izpostavljenih nosečnosti pri bolnicah z Wilsonovo boleznijo, ne kažejo na možnost škodljivih vplivov cinka na zarodek/plod in mater. Pri 42 nosečnostih so poročali o 5 splavih in 2 okvarah ploda (mikrocefalija in operabilne srčne hibe).

Študije na živalih, opravljene z različnimi cinkovimi solmi, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Izredno pomembno je, da nosečnice z Wilsonovo boleznijo med nosečnostjo nadaljujejo z zdravljenjem. O tem, katero zdravilo naj se uporabi, cink ali kelator, naj odloči zdravnik. Potrebne so prilagoditve odmerka, ki bodo zagotovile, da plodu ne bo manjkalo bakra, in obvezno je skrbno spremljanje bolnice (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Cink se izloča v materino mleko in pri dojenčku se lahko pojavi pomanjkanje bakra, povzročeno s cinkom. Zato se je treba dojenju med zdravljenjem z zdravilom Wilzin izogibati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih poročajo, so navedeni spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinki zdravila
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>občasni:</i> sideroblastna anemija, levkopenija
Bolezni prebavil	<i>pogosti:</i> draženje želodca
Preiskave	<i>pogosti:</i> zvišanje amilaze, lipaze in alkalne fosfataze v krvi

Anemija je lahko mikrocitna, normocitna ali makrocitna in je pogosto povezana z levkopenijo. Preiskava kostnega mozga navadno pokaže značilne "obročaste sideroblaste" (t.j. razvijajoče se rdeče krvničke, ki vsebujejo z železom nabite paranuklearne mitohondrije). Ti utegnejo biti zgodnji znak pomanjkanja bakra in se utegnejo po zmanjšanju odmerjanja cinka hitro popraviti. Razlikovati pa jih moramo od hemolitične anemije, ki se pogosto pojavi, kadar je pri neobvladani Wilsonovi bolezni zvišan prosti baker v serumu.

Najpogostejši neželeni učinek je draženje želodca. Navadno so težave najhujše pri prvem jutranjem odmerku in po prvih dneh zdravljenja izzvenijo. Preložitev prvega odmerka na sredino dopoldneva ali jemanje odmerka z malo beljakovin navadno olajša simptome.

Po nekaj tednih zdravljenja se lahko pojavi zvišanje serumske alkalne fosfataze, amilaze in lipaze, koncentracije se navadno vrnejo v območje visokih normalnih vrednosti po enem do dveh letih zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V literaturi so poročali o treh primerih akutnega peroralnega prevelikega odmerka cinkovih soli (sulfata ali glukonata). Petintridesetletna ženska je umrla petega dne po zaužitju 6 g cinka (40-kratni predlagani terapevtski odmerek), smrt so pripisali ledvični odpovedi in hemoragičnemu pankreatitisu s hiperglikemično komo. Enak odmerek ni povzročil nobenih simptomov razen bruhanja pri mladostniku, ki so ga zdravili z izpiranjem celotnega črevesja. Drug mladostnik, ki je zaužil 4 g cinka, je imel 5 ur pozneje koncentracijo cinka v serumu približno 50 mg/l, od simptomov in znakov pa samo hudo navzeo, bruhanje in vrtoglavico.

Preveliko odmerjanje je treba zdraviti s čimprejšnjim izpiranjem želodca ali umetno sproženim bruhanjem, da se neabsorbirani cink izloči. O zdravljenju s keliranjem težkih kovin je mogoče razmisliti, če je koncentracija cinka v plazmi močno zvišana (> 10 mg/l).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX05.

Wilsonova bolezen (hepatolentikularna degeneracija) je avtosomna recesivna presnovna napaka v izločanju bakra iz jeter v žolč. Kopičenje bakra v jetrih povzroči okvaro jetrnih celic in končno cirozo. Ko je kapaciteta jeter za shranjevanje bakra presežena, se začne baker sproščati v kri in ga privzemajo

mesta zunaj jeter, na primer možgani, kjer povzroča gibalne motnje in duševne znake. Bolniki lahko klinično kažejo prevladujoče jetrne, nevrološke ali psihiatrične simptome.

Aktivna sestavina cinkovega acetata dihidrata je cinkov kation, ki blokira črevesno absorpcijo bakra iz hrane in reabsorpcijo endogeno izločenega bakra. Cink v enterocitu sproži nastajanje metalotioneina, beljakovine, ki veže baker in s tem prepreči njegov prenos v kri. Vezani baker se nato po odlusčenju črevesnih celic odstrani iz telesa z blatom.

Farmakodinamične raziskave presnove bakra pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo so obsegale tudi določanje neto ravnovesja bakra in privzema radioaktivno označenega bakra. Izkazalo se je, da je dnevna shema odmerjanja 150 mg zdravila Wilzin v treh razdeljenih odmerkih učinkovita, saj je pomembno zmanjšala absorpcijo bakra in povzročila negativno bilanco bakra.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ker je mehanizem delovanja cinka vpliv na privzem bakra na ravni črevesne celice, farmakokinetične ocene na podlagi koncentracij cinka v krvi ne nudijo koristnih podatkov o biološki uporabnosti cinka na mestu delovanja.

Cink se absorbira v tankem črevesu, kinetika njegove absorpcije pa kaže tendenco nasičenja pri naraščajočih odmerkih. Frakcijska absorpcija cinka je negativno korelirana z vnosom cinka. Pri običajnem vnosu s hrano (7-15 mg/dan), sega od 30 do 60 %, pri farmakoloških odmerkih po 100 mg/dan pa se zmanjša na 7 %.

V krvi se približno 80 % absorbiranega cinka porazdeli v eritrocite, večina preostalega cinka pa se veže na albumine in druge plazemske beljakovine. Glavno skladišče cinka so jetra in raven cinka v jetrih se med vzdrževalnim zdravljenjem s cinkom zviša.

Razpolovni čas odstranjevanja cinka iz plazme je pri zdravih osebah po odmerku 45 mg približno 1 ura. Cink se odstranjuje iz telesa predvsem z izločanjem v blatu, razmeroma malo pa se ga izloča v urinu in znoju. Daleč največji del izločanja z blatom gre na račun prehoda neabsorbiranega cinka, nekaj pa tudi na račun endogenega izločanja v črevo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije so opravili s cinkovim acetatom in z drugimi cinkovimi solmi. Farmakološki in toksikološki podatki, ki so na voljo, kažejo veliko podobnost med posameznimi cinkovimi solmi in med različnimi živalskimi vrstami.

Peroralna LD50 je približno 300 mg cinka/kg telesne mase (približno 100 do 150-krat več od terapevtskega odmerka za človeka). Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so pokazale, da je raven, pri kateri ni opaznega učinka (NOEL, No Observed Effect Level) približno 95 mg cinka/kg telesne mase (približno 48-krat več od terapevtskega odmerka za človeka).

Teža dokaznega materiala iz testov *in vitro* in *in vivo* kaže, da cink nima klinično pomembne genotoksične aktivnosti.

Študije toksičnosti za razmnoževanje, opravljene z različnimi cinkovimi solmi, ne kažejo znakov klinično pomembne toksičnosti za zarodek ali plod ali znakov teratogenosti.

S cinkovim acetatom dihidratom niso opravili običajnih študij kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

koruzni škrob

magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
briljantno modro FCF (E133)

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz belega HDPE s pokrovčkom iz polipropilena in HDPE in vsebuje polnilo (zvitke vate).
Ena plastenka vsebuje 250 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/286/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. oktober 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 13. oktober 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Wilzin 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg cinka (kar ustreza 167,84 mg cinkovega acetata dihidrata).

Pomožne snovi:

Ena kapsula vsebuje 1,75 mg barvila oranžno FCF (E110)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula z oranžnim neprozornim pokrovom in telesom, z napisom "93-377".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Wilsonove bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Wilzin se mora uvesti pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju Wilsonove bolezni (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Wilzin traja vse življenje.

Odmerjanje pri presimptomatskih bolnikih je enako kot pri simptomatskih bolnikih.

Zdravilo Wilzin je na voljo v trdih kapsulah po 25 mg in 50 mg.

- Odrasli:
Običajen odmerek je 50 mg trikrat na dan, največji odmerek je 50 mg petkrat na dan.
- Otroci in mladostniki:
Pri otrocih, mlajših od 6 let, je na voljo zelo malo podatkov, ker pa je bolezen povsem penetrantna, je treba čimprej pretehtati možnost profilaktičnega zdravljenja. Priporočen odmerek je:
 - od 1 do 6 let: 25 mg dvakrat na dan
 - od 6 do 16 let, če je telesna masa manjša od 57 kg: 25 mg trikrat na dan
 - od 16 let naprej ali če je telesna masa večja od 57 kg: 50 mg trikrat na dan.
- Nosečnice:
Navadno je učinkovit odmerek 25 mg trikrat na dan, vendar je treba odmerjanje prilagoditi koncentracijam bakra (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.6).

V vseh primerih je treba odmerjanje prilagoditi glede na terapevtsko spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Wilzin je treba jemati na prazen želodec, vsaj 1 uro pred obroki ali 2-3 ure po obrokih. Če bolnikov želodec ne prenaša zdravila, kar se pogosto dogaja pri jutranjem odmerku, lahko bolnik ta odmerek preloži na sredino dopoldneva, na čas med zajtrkom in kosilom. Wilzin se lahko vzame tudi z malo beljakovin, na primer mesa (glejte poglavje 4.5).

Pri otrocih, ki ne morejo požirati kapsul, je treba kapsule odpreti in njihovo vsebino suspendirati v malo vode (ki je lahko oslajena s sladkorjem ali sirupom).

Kadar bolniku, ki se zdravi s kelatorji, zamenjujemo kelatorje z zdravilom Wilzin za vzdrževalno zdravljenje, je treba zdravljenje s kelatorji vzdrževati in nadaljevati skupaj z zdravilom Wilzin še 2 do 3 tedne, ker toliko časa traja, da zdravljenje s cinkom povzroči maksimalno indukcijo metalotioneina in popolno blokado absorpcije bakra. Med vnosom kelatorja in Zdravila Wilzin mora miniti vsaj 1 ura.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cinkov acetat dihidrat zaradi njegovega počasnega začetka delovanja ne priporočamo za začetno zdravljenje simptomatskih bolnikov. Simptomatske bolnike je treba v začetku zdraviti z enim od kelatorjev; ko koncentracije bakra padejo pod prag toksičnosti in se bolniki klinično stabilizirajo, pride v poštev vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Wilzin.

Kljub temu bi lahko, takoj ko čakamo, da se v dvanajstniku začne nastajanje metalotioneina, ki ga sproži cink in ki povzroči učinkovito inhibicijo absorpcije bakra, pri simptomatskih bolnikih v začetku uporabili cinkov acetat dihidrat v kombinaciji s kelatorjem.

Čeprav je klinično poslabšanje redko, se lahko pojavi v začetku zdravljenja, kot poročajo tudi za kelatorje. Ni jasno, ali je to povezano z mobilizacijo zaloga bakra ali z naravnim potekom bolezni. V tem položaju je priporočljiva sprememba zdravljenja.

Kadar bolnikom s portalno hipertenzijo, ki se zdravijo s kakim kelatorjem, ki jim gre dobro in ki dobro prenašajo zdravljenje, zamenjujemo kelator z zdravilom Wilzin, je potrebna previdnost. Dva bolnika iz skupine 16 bolnikov sta umrla zaradi dekompenzacije jeter in napredovale portalne hipertenzije, potem ko sta prešla s penicilamina na zdravljenje s cinkom.

Terapevtsko spremljanje

Cilj zdravljenja je vzdrževanje koncentracije prostega bakra v plazmi (ki je znan tudi kot naceruloplazminski plazemski baker) pod 250 mikrogramov/l (normalna koncentracija: 100-150 mikrogramov/l) in izločanje bakra z urinom pod 125 mikrogrami/24 ur (normalno: < 50 mikrogramov/24 ur). Naceruloplazminski plazemski baker izračunamo tako, da od celotnega plazemskega bakra odštejemo baker, vezan na ceruloplazmin, pri čemer upoštevamo, da vsak miligram ceruloplazmina vsebuje 3 mikrograme bakra.

Izločanje bakra z urinom je natančen odsev obremenitve telesa z odvečnim bakrom samo takrat, ko se bolniki ne zdravijo s kelatorji. Raven bakra v urinu se pri zdravljenju s kelatorji, na primer s penicilaminom ali trientinom, navadno zviša.

Raven bakra v jetrih ni uporabna za uravnavanje zdravljenja, ker ne razlikuje med potencialno toksičnim prostim bakrom in bakrom, vezanim na metalotionein.

Pri zdravljenih bolnikih je lahko določanje cinka v urinu in/ali plazmi koristno merilo tega, koliko se bolniki držijo navodil za zdravljenje. Vrednosti cinka v urinu, večje od 2 mg/24 ur, in cinka v plazmi, večje od 1250 mikrogramov/l, na splošno kažejo, da se bolnik zadostno drži navodil.

Podobno kot pri vseh sredstvih proti bakru preveč intenzivno zdravljenje prinaša nevarnost pomanjkanja bakra, ki je še posebno škodljiva za otroke in nosečnice, ker je baker potreben za pravilno rast in duševni razvoj. Pri teh skupinah bolnikov naj bodo ravni bakra v urinu vzdrževane malo nad zgornjo mejo normalnih vrednosti ali v visokem delu normalnega območja (t.j. 40 – 50 mikrogramov/24 ur).

Opravljeni je treba tudi kontrolne laboratorijske preiskave, s hematološkim nadzorom in določanjem lipoproteinov vred, da odkrijemo zgodnje znake pomanjkanja bakra, na primer anemijo in/ali levkopenijo, ki sta posledica depresije kostnega mozga, in znižanje HDL holesterola in razmerja HDL/celotni holesterol.

Ker lahko pomanjkanje bakra povzroči mielonevropatijo, morajo biti zdravniki pozorni na senzorične in motorične simptome ter znake, ki bi lahko kazali na začetke nevropatije ali mielopatije pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Wilzin.

Ovojnica kapsule vsebuje sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroča alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga sredstva proti bakru

Pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo so opravili farmakodinamične študije kombinacije Zdravila Wilzin (50 mg trikrat na dan) z askorbinsko kislino (1 g enkrat na dan), penicilamina (250 mg štirikrat na dan), in trientina (250 mg štirikrat na dan). Študije niso pokazale pomembnega neto učinka na ravnovesje bakra, čeprav je bilo možno odkriti blago interakcijo cinka s kelatorji (penicilaminom in trientinom) z zmanjšanim izločanjem bakra v blatu, a zvečanim izločanjem bakra v urinu kot pri cinku samem. To je do neke mere verjetno posledica vezave cinka s kelatorjem, s čimer se zmanjša učinek obeh učinkovin.

Ko bolnik, ki se zdravi s kelatorjem, prehaja na zdravljenje z zdravilom Wilzin za vzdrževalno zdravljenje, je treba zdravljenje s kelatorjem vzdrževati in zdravilo sočasno uporabljati še 2 do 3 tedne, ker traja toliko časa, da zdravljenje s cinkom inducira maksimalno indukcijo metalotioneina in popolno blokado absorpcije bakra. Med vnosom kelatorja in Zdravila Wilzin mora miniti vsaj 1 ura.

Druga zdravila

Absorpcijo cinka lahko zmanjšajo dodatki železa in kalcija, tetraciklini in spojine, ki vsebujejo fosfor, medtem ko cink lahko zmanjša absorpcijo železa, tetraciklinov in fluorokinolonov.

Hrana

Študije sočasnega jemanja cinka s hrano, opravljene na zdravih prostovoljcih, so pokazale, da so absorpcijo cinka pomembno upočasnile številne vrste hrane (med drugim kruh, trdo kuhana jajca, kava in mleko). Snovi v hrani, posebno fitati in vlaknine, vežejo cink in mu preprečujejo vstop v črevesne celice. Zdi pa se, da absorpcijo še najmanj ovirajo beljakovine.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, zbrani pri omejenem številu izpostavljenih nosečnosti pri bolnicah z Wilsonovo boleznijo, ne kažejo na možnost škodljivih vplivov cinka na zarodek/plod in mater. Pri 42 nosečnostih so poročali o 5 splavih in 2 okvarah ploda (mikrocefalija in operabilne srčne hibe).

Študije na živalih, opravljene z različnimi cinkovimi solmi, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Izredno pomembno je, da nosečnice z Wilsonovo boleznijo med nosečnostjo nadaljujejo z zdravljenjem. O tem, katero zdravilo naj se uporabi, cink ali kelator, naj odloči zdravnik. Potrebne so prilagoditve odmerka, ki bodo zagotovile, da plodu ne bo manjkalo bakra, in obvezno je skrbno spremljanje bolnice (glejte poglavje 4.4)

Dojenje

Cink se izloča v materino mleko in pri dojenčku se lahko pojavi pomanjkanje bakra, povzročeno s cinkom. Zato se je treba dojenju med zdravljenjem z zdravilom Wilzin izogibati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih poročajo, so navedeni spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinki zdravila
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>občasni:</i> sideroblastna anemija, levkopenija
Bolezni prebavil	<i>pogosti:</i> draženje želodca
Preiskave	<i>pogosti:</i> zvišanje amilaze, lipaze in alkalne fosfataze v krvi

Anemija je lahko mikrocitna, normocitna ali makrocitna in je pogosto povezana z levkopenijo. Preiskava kostnega mozga navadno pokaže značilne "obročaste sideroblaste" (t.j. razvijajoče se rdeče krvničke, ki vsebujejo z železom nabite paranuklearne mitohondrije). Ti utegnejo biti zgodnji znak pomanjkanja bakra in se utegnejo po zmanjšanju odmerjanja cinka hitro popraviti. Razlikovati pa jih moramo od hemolitične anemije, ki se pogosto pojavi, kadar je pri neobvladani Wilsonovi bolezni zvišan prosti baker v serumu.

Najpogostejši neželeni učinek je draženje želodca. Navadno so težave najhujše pri prvem jutranjem odmerku in po prvih dneh zdravljenja izginejo. Preložitev prvega odmerka na sredino dopoldneva ali jemanje odmerka z malo beljakovin navadno olajša simptome.

Po nekaj tednih zdravljenja se lahko pojavi zvišanje serumske alkalne fosfataze, amilaze in lipaze, koncentracije se navadno vrnejo v območje visokih normalnih vrednosti po enem do dveh letih zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V literaturi so poročali o treh primerih akutnega peroralnega prevelikega odmerka cinkovih soli (sulfata ali glukonata). Petintridesetletna ženska je umrla petega dne po zaužitju 6 g cinka (40-kratni predlagani terapevtski odmerek), smrt so pripisali ledvični odpovedi in hemoragičnemu pankreatitisu s hiperglikemično komo. Enak odmerek ni povzročil nobenih simptomov razen bruhanja pri mladostniku, ki so ga zdravili z izpiranjem celotnega črevesja. Drug mladostnik, ki je zaužil 4 g cinka, je imel 5 ur pozneje koncentracijo cinka v serumu približno 50 mg/l, od simptomov in znakov pa samo hudo navzeo, bruhanje in vrtooglavo.

Preveliko odmerjanje je treba zdraviti s čimprejšnjim izpiranjem želodca ali umetno sproženim bruhanjem, da se neabsorbirani cink izloči. O zdravljenju s keliranjem težkih kovin je mogoče razmisliti, če je koncentracija cinka v plazmi močno zvišana (> 10 mg/l).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX05.

Wilsonova bolezen (hepatolentikularna degeneracija) je avtosomna recesivna presnovna napaka v izločanju bakra iz jeter v žolč. Kopičenje bakra v jetrih povzroči okvaro jetrnih celic in končno cirozo. Ko je kapaciteta jeter za shranjevanje bakra presežena, se začne baker sproščati v kri in ga privzemajo mesta zunaj jeter, na primer možgani, kjer povzroča gibalne motnje in duševne znake. Bolniki lahko klinično kažejo prevladujoče jetrne, nevrološke ali psihiatrične simptome.

Aktivna sestavina cinkovega acetata dihidrata je cinkov kation, ki blokira črevesno absorpcijo bakra iz hrane in reabsorpcijo endogeno izločenega bakra. Cink v enterocitu sproži nastajanje metalotioneina, beljakovine, ki veže baker in s tem prepreči njegov prenos v kri. Vezani baker se nato po odlusčenju črevesnih celic odstrani iz telesa z blatom.

Farmakodinamične raziskave presnove bakra pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo so obsegale tudi določanje neto ravnovesja bakra in privzema radioaktivno označenega bakra. Izkazalo se je, da je dnevna shema odmerjanja 150 mg zdravila Wilzin v treh razdeljenih odmerkih učinkovita, saj je pomembno zmanjšala absorpcijo bakra in povzročila negativno bilanco bakra.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ker je mehanizem delovanja cinka vpliv na privzem bakra na ravni črevesne celice, farmakokinetične ocene na podlagi koncentracij cinka v krvi ne nudijo koristnih podatkov o biološki uporabnosti cinka na mestu delovanja.

Cink se absorbira v tankem črevesu, kinetika njegove absorpcije pa kaže tendenco nasičenja pri naraščajočih odmerkih. Frakcijska absorpcija cinka je negativno korelirana z vnosom cinka. Pri običajnem vnosu s hrano (7-15 mg/dan), sega od 30 do 60 %, pri farmakoloških odmerkih po 100 mg/dan pa se zmanjša na 7 %.

V krvi se približno 80 % absorbiranega cinka porazdeli v eritrocite, večina preostalega cinka pa se veže na albumine in druge plazemske beljakovine. Glavno skladišče cinka so jetra in raven cinka v jetrih se med vzdrževalnim zdravljenjem s cinkom zviša.

Razpolovni čas odstranjevanja cinka iz plazme je pri zdravih osebah po odmerku 45 mg približno 1 ura. Cink se odstranjuje iz telesa predvsem z izločanjem v blatu, razmeroma malo pa se ga izloča v urinu in znoju. Daleč največji del izločanja z blatom gre na račun prehoda neabsorbiranega cinka, nekaj pa tudi na račun endogenega izločanja v črevo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije so opravili s cinkovim acetatom in z drugimi cinkovimi solmi. Farmakološki in toksikološki podatki, ki so na voljo, kažejo veliko podobnost med posameznimi cinkovimi solmi in med različnimi živalskimi vrstami.

Peroralna LD50 je približno 300 mg cinka/kg telesne mase (približno 100 do 150-krat več od terapevtskega odmerka za človeka). Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so pokazale, da je raven, pri kateri ni opaznega učinka (NOEL, No Observed Effect Level) približno 95 mg cinka/kg telesne mase (približno 48-krat več od terapevtskega odmerka za človeka).

Teža dokaznega materiala iz testov *in vitro* in *in vivo* kaže, da cink nima klinično pomembne genotoksične aktivnosti.

Študije toksičnosti za razmnoževanje, opravljene z različnimi cinkovimi solmi, ne kažejo znakov klinično pomembne toksičnosti za zarodek ali plod ali znakov teratogenosti.

S cinkovim acetatom dihidratom niso opravili običajnih študij kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

koruzni škrob
magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
sončno rumena FCF (E110)

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz belega HDPE s pokrovčkom iz polipropilena in HDPE in vsebuje polnilo (zvitke vate).
Ena plastenka vsebuje 250 kapsul.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/286/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. oktober 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 13. oktober 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

ali

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko Komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA IN NALEPKA NA PLASTENKI (Wilzin 25 mg trde kapsule)****1. IME ZDRAVILA**

Wilzin 25 mg trde kapsule
cink

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg cinka (kar ustreza 83,92 mg cinkovega acetata dihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/286/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Wilzin 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SNNN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA IN NALEPKA NA PLASTENKI (Wilzin 50 mg trde kapsule)****1. IME ZDRAVILA**

Wilzin 50 mg trde kapsule
cink

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg cinka (kar ustreza 167,84 mg cinkovega acetata dihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E110. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/286/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Wilzin 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SNNN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Wilzin 25 mg trde kapsule

Wilzin 50 mg trde kapsule
cink

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Wilzin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Wilzin
3. Kako jemati zdravilo Wilzin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Wilzin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Wilzin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Wilzin spada v skupino zdravil, ki jo imenujemo razna zdravila za bolezni prebavil in presnove.

Wilzin se uporablja za zdravljenje Wilsonove bolezni, ki je redka dedna napaka v izločanju bakra. Baker iz hrane, ki se ne more pravilno odstraniti iz telesa, se kopiči najprej v jetrih, nato v drugih organih, na primer v očeh in možganih. To lahko povzroči okvaro jeter in nevrološke bolezni. Wilzin blokira absorpcijo bakra iz črevesa, s čimer prepreči njegov prenos v kri in njegovo nadaljnje kopičenje v telesu. Neabsorbirani baker se nato izloči v blatu.

Wilsonova bolezen traja vse bolnikovo življenje, zato je tudi zdravljenje potrebno vse življenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Wilzin

Ne jemljite zdravila Wilzin

če ste alergični na cink ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Wilzin se posvetujte z zdravnikom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi/jemanju zdravila Wilzin

Navadno Zdravila Wilzin ne priporočajo za začetno zdravljenje bolnikov z znaki in simptomi Wilsonove bolezni zaradi njegovega počasnega nastopa delovanja.

Če se trenutno zdravite z drugim sredstvom proti bakru, na primer s penicilaminom, vam bo mogoče zdravnik dodal Wilzin, še preden vam bo ukinil začetno zdravljenje.

Tako kot pri drugih sredstvih proti bakru, na primer pri penicilaminu, se lahko vaši simptomi po začetku zdravljenja poslabšajo. V tem primeru morate obvestiti zdravnika.

Da bi zdravnik lahko spremljal vaše stanje in zdravljenje, bo redno pregledoval vašo kri in urin. S tem se bo prepričal, ali dobivate dovolj zdravila. Spremljanje utegne odkriti znake nezadostnega zdravljenja (presežek bakra) ali čezmernega zdravljenja (pomanjkanje bakra). Oboje utegne biti škodljivo, posebno za otroke, ki rastejo, in nosečnice.

Zdravniku morate povedati, če opazite nenavadno šibkost mišic ali neobičajne občutke v okončinah, ker lahko slednje kaže na pretirano zdravljenje.

Druga zdravila in zdravilo Wilzin

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Posvetujte se zdravniku preden vzamete katerokoli zdravilo, ki bi lahko zmanjšalo učinkovitost zdravila Wilzin, na primer železo, dodatki kalcija, tetraciklini (antibiotiki) ali fosfor. Obratno lahko Wilzin zmanjšuje učinkovitost nekaterih zdravil, na primer železa, tetraciklinov, fluorokinolonov (antibiotiki).

Zdravilo Wilzin skupaj s hrano in pijačo

Wilzin morate jemati na prazen želodec, ločeno od obrokov. Posebno vlaknine v hrani in nekateri mlečni izdelki odložijo absorpcijo cinkovih soli. Nekateri bolniki imajo po jutranjem odmerku želodčne težave. Če to velja za vas, se posvetujte z zdravnikom – specialistom za Wilsonovo bolezen. Ta neželeni učinek lahko zmanjšate tako, da odložite prvi dnevni odmerek na sredino dopoldneva (med zajtrkom in kosilom). Še bolj ga lahko zmanjšate tako, da vzamete prvi odmerek zdravila Wilzin z majhno količino beljakovinske hrane, na primer z mesom (ne pa z mlekom).

Nosečnost in dojenje

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Zelo pomembno je, da med nosečnostjo še naprej jemljete zdravilo proti bakru.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Wilzin, bo vaš zdravnik odločil, katero zdravilo in kakšen odmerek bosta za vas najboljša.

Če se zdravite z zdravilom Wilzin, se izogibajte dojenju. O tem se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Zdravilo Wilzin vsebuje sončno rumeno FCF (E110)

Wilzin 50 mg trde kapsule vsebujejo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroča alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Wilzin

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Za različne sheme odmerkov je Wilzin na voljo v 25-miligramskih in 50-miligramskih trdih kapsulah.

- *Za odrasle:*
Običajni odmerek je 1 trda kapsula Zdravila Wilzin 50 mg (ali 2 trdi kapsuli Zdravila Wilzin 25 mg) trikrat na dan, pri čemer je največji odmerek ena trda kapsula Zdravila Wilzin 50 mg (ali 2 trdi kapsuli Zdravila Wilzin 25 mg) petkrat na dan.
- *Za otroke in mladostnike:*
Običajni odmerek je:
 - od 1 do 6 let: 1 trda kapsula Zdravila Wilzin 25 mg dvakrat na dan
 - od 6 do 16 let, če je telesna masa manjša od 57 kg: 1 trda kapsula Zdravila Wilzin 25 mg trikrat na dan

- od 16 let naprej ali če je telesna masa večja od 57 kg: 2 trdi kapsuli Zdravila Wilzin 25 mg ali 1 trda kapsula Zdravila Wilzin 50 mg trikrat na dan.

Wilzin vedno vzemite na prazen želodec, vsaj 1 uro pred obroki ali 2-3 ure po obrokih. Če jutranjega odmerka ne prenašate dobro (glejte poglavje 4), ga lahko odložite na sredino dopoldneva, med zajtrkom in kosilom. Wilzin lahko vzamete tudi z manjšo količino beljakovin, na primer mesa.

Če so vam Wilzin predpisali skupaj z drugim sredstvom proti bakru, na primer s penicilaminom, pazite, da bo posledek med obema zdraviloma vsaj 1 ura.

Zdravilo Wilzin date otroku, ki ne more pogoltniti kapsule, tako, da kapsulo odprete in prašek zmešate z malo vode (mogoče oslajene s sladkorjem ali sirupom).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Wilzin, kot bi smeli:

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Wilzin od predpisanega, se bodo mogoče pojavili slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje in vrtoglavico. V tem primeru prosite za nasvet zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Wilzin

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Do neželenih učinkov lahko pride z določeno pogostnostjo, ki je opredeljena na naslednji način:

- | | |
|-----------------------|---|
| ▪ zelo pogosti: | pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov |
| ▪ pogosti: | pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov |
| ▪ občasni: | pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1000 bolnikov |
| ▪ redki: | pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10 000 bolnikov |
| ▪ zelo redki: | pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10 000 bolnikov |
| ▪ neznana pogostnost: | pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. |

Pogosti:

- Po vnosu Zdravila Wilzin se lahko pojavi draženje želodca, posebno v začetku zdravljenja.
- Poročajo o spremembah rezultatov preiskav krvi, med drugim o zvišanju nekaterih jetrnih encimov in encimov trebušne slinavke.

Občasni:

- Lahko pride do znižanja rdečih in belih krvničk.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Wilzin

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Wilzin

Učinkovina je cink. Ena trda kapsula vsebuje 25 mg cinka (kar ustreza 83,92 mg cinkovega acetata dihidrata) ali 50 mg cinka (kar ustreza 167,84 mg cinkovega acetata dihidrata).

Pomožni snovi sta koruzni škrob in magnezijev stearat. Ovojnica kapsule vsebuje želatino, titanov dioksid (E171) in bodisi briljantno modro FCF (E133) pri zdravilu Wilzin 25 mg ali sončno rumeno FCF (E110) pri zdravilu Wilzin 50 mg. Tiskarsko črnilo vsebuje črni železov oksid (E172) in šelak.

Izgled zdravila Wilzin in vsebina pakiranja

Wilzin 25 mg je pariško modra trda kapsula z napisom "93-376".

Wilzin 50 mg je oranžna neprozorna trda kapsula z napisom "93-377".

Na voljo je v zloženkah s po 250 trdimi kapsulami v polietilenski plastenki, zaprti s pokrovčkom iz polipropilena in polietilena. Plastenka vsebuje tudi polnilo iz vate.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francija

Proizvajalec

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francija

ali

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.