

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wilzin 25 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg cynku (w postaci 83,92 mg dwuwodnego octanu cynku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka z nieprzezroczystą, dwuczęściową otoczką barwy błękitnej, z napisem "93-376".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Wilsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Wilzin powinno być podejmowane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu choroby Wilsona (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Wilzin trwa przez całe życie pacjenta.

U pacjentów z objawami choroby i u pacjentów przed wystąpieniem objawów lek jest stosowany w takich samych dawkach.

Wilzin jest dostępny w postaci kapsułek twardych 25 mg lub 50 mg.

- Dorośli:
Zwykle stosuje się 50 mg 3 razy na dobę, maksymalnie 50 mg 5 razy na dobę.
- Dzieci, młodzież:
Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci poniżej 6 lat są bardzo skąpe, jeśli jednak wystąpią pełne objawy choroby, należy możliwie jak najszybciej rozważyć celowość podjęcia leczenia profilaktycznego. Zaleca się następujące dawki:
 - pacjenci w wieku od 1 roku do 6 lat: 25 mg dwa razy na dobę
 - pacjenci w wieku od 6 do 16 lat o masie ciała poniżej 57 kg: 25 mg trzy razy na dobę
 - pacjenci w wieku powyżej 16 lat lub o masie ciała powyżej 57 kg: 50 mg trzy razy na dobę.
- Kobiety ciężarne:
Zazwyczaj skuteczne jest stosowanie 25 mg 3 razy na dobę. Dawkę produktu leczniczego należy jednak dostosować do wartości stężenia miedzi stwierdzonego u pacjentki (patrz punkt 4.4 i punkt 4.6).

We wszystkich przypadkach dawkę produktu leczniczego należy dostosowywać na podstawie danych uzyskanych w czasie monitorowania leczenia pacjenta (patrz punkt 4.4.).

Wilzin musi być zażywany na czczo, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2-3 godziny po posiłku. W razie wystąpienia zaburzeń żołądkowych, pojawiających się często po zażyciu porannej dawki, należy przesunąć poranną dawkę na porę przedpołudniową między śniadaniem i obiadem. Wilzin można także zażywać podczas spożywania niewielkich ilości białka, np. mięsa (patrz punkt 4.5).

U dzieci, które nie są w stanie połknąć kapsułki, należy otworzyć kapsułkę, a jej zawartość zawiesić w niewielkiej ilości wody (można z dodatkiem cukru lub syropu w celu poprawienia smaku).

W czasie przechodzenia z leczenia lekiem chelatującym na podawanie produktu leczniczego Wilzin, leczenie lekiem chelatującym należy kontynuować jeszcze przez 2 do 3 tygodni, gdyż jest to okres, w którym cynk powoduje maksymalną indukcję metalotioneiny i pełne zablokowanie wchłaniania miedzi. Między podaniem leku chelatującego i produktu leczniczego Wilzin należy zachować co najmniej 1 godziną przerwę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dwuwodny octan cynku nie jest zalecany w leczeniu początkowym pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, ze względu na przedłużony czas, po którym występuje działanie terapeutyczne leku. Pacjenci, u których wystąpiły objawy choroby, muszą być początkowo leczeni lekiem chelatującym; z chwilą, gdy stężenie miedzi zmniejszy się (poniżej progu toksyczności), a stan kliniczny pacjenta ustabilizuje się, można rozważyć podjęcie leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Wilzin. Niemniej oczekując na indukowane cynkiem wytwarzanie metalotioneiny w dwunastnicy, a w konsekwencji na skuteczne hamowanie wchłaniania miedzi, dwuwodny octan cynku można podawać pacjentom, u których wystąpiły objawy choroby, łącznie z lekiem chelatującym.

Chociaż przypadki takie obserwuje się rzadko, na początku leczenia może wystąpić pogorszenie stanu klinicznego pacjenta, co obserwowano także w czasie stosowania leków chelatujących. Nie wyjaśniono, czy jest to związane z mobilizacją zasobów miedzi czy z naturalnym przebiegiem choroby. W takich przypadkach zalecana jest zmiana sposobu leczenia.

U pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie wrotne, należy zachować ostrożność w czasie przechodzenia z leczenia lekiem chelatującym na leczenie produktem leczniczym Wilzin, jeśli stan pacjenta jest dobry i pacjent dobrze toleruje leczenie. Spośród 16 pacjentów objętych badaniem klinicznym, dwóch zmarło na skutek niewydolności wątroby oraz znacznego nadciśnienia wrotnego zmianie leczenia penicylaminą na leczenie cynkiem.

Monitorowanie leczenia

Celem leczenia jest utrzymanie stężenia nie związanej miedzi w osoczu krwi (miedź zawarta w osoczu, nie występująca w ceruloplazminie) mniejszego niż 250 mikrogramów/l (wartość prawidłowa: 100-150 mikrogramów/l) oraz stężenia miedzi eliminowanej z moczem na poziomie mniejszym niż 125 mikrogramów/24 h (wartość prawidłowa: < 50 mikrogramów/24 h). Miedź zawartą w osoczu, nie występującą w ceruloplazminie, oblicza się przez odjęcie miedzi występującej w ceruloplazminie od całkowitej zawartości miedzi w osoczu. Należy uwzględnić, że każdy miligram ceruloplazminy zawiera 3 mikrogramy miedzi.

Wydalanie miedzi z moczem dokładnie wskazuje, jakie jest obciążenie organizmu nadmierną ilością miedzi tylko wówczas, gdy pacjenci nie są leczeni lekiem chelatującym. Stężenie miedzi w moczu jest zazwyczaj zwiększone w przebiegu terapii lekami chelatującymi, takimi jak penicylamina lub trientyna.

Do kontroli przebiegu leczenia nie można wykorzystać wartości stężeń miedzi w wątrobie, gdyż na ich podstawie nie można rozróżnić potencjalnie toksycznej, nie związanej miedzi od miedzi występującej w metalotioneinie.

W trakcie leczenia wskaźnikiem powodzenia terapii może być analiza zawartości cynku w moczu i (lub) w osoczu. Wartości stężeń cynku w moczu większe niż 2 mg/24 h i w osoczu większe niż 1250 mikrogramów/l na ogół wskazują na pomyślny przebieg leczenia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków wiążących miedź leczenie nadmiernymi dawkami produktu leczniczego niesie ze sobą groźbę wystąpienia niedoboru miedzi. Jest to szczególnie

szkodliwe dla dzieci i kobiet ciężarnych, gdyż miedź jest niezbędna do prawidłowego wzrostu i rozwoju umysłowego. W tych grupach pacjentów stężenie miedzi w moczu należy utrzymywać nieco powyżej górnej granicy normy lub w górnych wartościach zakresu prawidłowego (tj. 40 – 50 mikrogramów/24 h).

Ponadto w celu jak najwcześniejszego wykrycia ewentualnych objawów niedoboru miedzi, takich jak niedokrwistość i (lub) leukopenia, będących wynikiem hamowania czynności szpiku kostnego oraz zmniejszenia stężenia cholesterolu HDL oraz wskaźnika cholesterol HDL/cholesterol całkowity, należy wykonywać badania morfologiczne krwi i oznaczenia stężeń lipoprotein.

Jako że niedobór miedzi może również powodować mieloneuropatię, lekarze powinni być wyczuleni na objawy czuciowe i motoryczne oraz objawy podmiotowe, mogące potencjalnie wskazywać na początkowe stadium neuropatii lub mielopatii u pacjentów leczonych lekiem Wilzin.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne środki wiążące miedź

Przeprowadzono badania farmakodynamiczne z udziałem pacjentów z chorobą Wilsona, w których podawano produkt leczniczy Wilzin (50 mg trzy razy na dobę) w skojarzeniu z kwasem askorbinowym (1 g raz na dobę), penicylaminą (250 mg cztery razy na dobę) oraz trientyną (250 mg cztery razy na dobę). Badania te nie wykazały znaczącego wpływu zastosowanego leczenia na bilans miedzi. W porównaniu z leczeniem wyłącznie cynkiem, stwierdzono jednak występowanie pewnego stopnia interakcji między cynkiem i lekami chelatującymi (penicylamina i trientyna). Dowodem tego było zmniejszone wydalenie miedzi w kale i zwiększone wydalenie miedzi z moczem. Powodem takiego stanu jest prawdopodobnie wiązanie w jakimś stopniu cynku przez związki chelatujące, co zmniejsza skuteczność obu substancji czynnych.

Podczas przechodzenia z leczenia lekiem chelatującym na podawanie produktu leczniczego Wilzin, leczenie lekiem chelatującym należy kontynuować jeszcze przez 2 do 3 tygodni, gdyż jest to okres, w którym cynk maksymalnie indukuje metalotioneinę i całkowicie blokuje wchłanianie miedzi. Między podaniem leku chelatującego i produktu leczniczego Wilzin należy zachować co najmniej 1 godziną przerwę.

Inne produkty lecznicze

Wchłanianie cynku może ulec zmniejszeniu w czasie równoczesnego podawania produktów leczniczych uzupełniających niedobór żelaza i wapnia, tetracyklin oraz związków zawierających fosfor, ponieważ cynk zmniejsza wchłanianie żelaza, tetracyklin i fluorochinolonów.

Żywność

Badania dotyczące podawania cynku z posiłkami przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że wiele rodzajów żywności znacznie opóźnia wchłanianie cynku (w tym chleb, jajka na twardo, kawa i mleko). Substancje zawarte w żywności, zwłaszcza fityniany i włókna, wiążą cynk i zapobiegają jego wnikanii do komórek nabłonka jelitowego. Wydaje się, że najmniejszy wpływ na wchłanianie cynku mają białka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z danych otrzymanych z ograniczonej liczby zastosowań leku u pacjentek z chorobą Wilsona w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie cynku na stan zdrowia płodu/norododka i matki. W przebiegu obserwacji 42 pacjentek ciężarnych, w pięciu przypadkach nastąpiło poronienie, a w 2 przypadkach wystąpiły wady rozwojowe (małogłowie i wada serca możliwa do skorygowania).

Badania na zwierzętach prowadzone z użyciem różnych soli cynku nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Jest niezwykle ważne, aby pacjentki ciężarne z chorobą Wilsona kontynuowały leczenie w okresie ciąży. O rodzaju zastosowanego leczenia – podawanie cynku lub leków chelatujących – powinien zdecydować lekarz. Należy odpowiednio dostosować dawkę leku, aby u płodu nie wystąpił niedobór miedzi. Wymagana jest także ścisła obserwacja pacjentki (patrz punkt 4.4).

Laktacja

Cynk przenika do mleka matki, co może spowodować niedobór miedzi indukowany cynkiem u noworodków karmionych piersią. Z tego względu w czasie leczenia produktem leczniczym Wilzin należy unikać karmienia dziecka piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Zaobserwowane dotychczas działania niepożądane zestawione zostały poniżej z podziałem na układy narządowe oraz częstość występowania. Częstości występowania są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często:</i>	niedokrwistość syderoblastyczna, leukopenia
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	<i>Często:</i>	podrażnienie żołądka
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i>	zwiększona aktywność amylazy, lipazy i fosfatazy alkalicznej we krwi

Niedokrwistość może być mikro-, normo- i makrocytowa i często związana jest z leukopenią. Badania szpiku kostnego ujawniają na ogół obecność „syderoblastów pierścieniowatych” (tj. czerwonych krwinek zawierających złogi żelaza w mitrochondriach przyjądrowych). Mogą one stanowić wczesny wskaźnik niedoboru miedzi i zmniejszenie dawki cynku może spowodować szybka poprawę. Konieczne jest jednak odróżnienie tej niedokrwistości od niedokrwistości hemolitycznej, występującej często w przypadku zwiększonego stężenia nie związanej miedzi w surowicy krwi w nie leczonej chorobie Wilsona.

Najczęstszym działaniem niepożądanym jest podrażnienie żołądka. Podrażnienie to jest zazwyczaj najsilniejsze po zażyciu pierwszej porannej dawki i ustępuje po kilku początkowych dniach leczenia. Opóźnienie zażywania pierwszej dawki leku na porę przedpołudniową lub zażycie dawki z niewielką ilością białka zazwyczaj łagodzi objawy podrażnienia.

Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, amylazy i lipazy w surowicy może wystąpić po kilku tygodniach leczenia, przy czym wartości aktywności tych enzymów powracają zazwyczaj do górnej granicy wartości prawidłowych w czasie pierwszego roku lub dwóch lat leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W literaturze opisano trzy przypadki ostrego przedawkowania soli cynku (siarczanu lub glukonianu) po podaniu doustnym. Piątego dnia po spożyciu 6 g cynku (dawka 40 razy większa niż zalecana dawka terapeutyczna) zmarła 35-letnia kobieta. Przyczyną zgonu była niewydolność nerek oraz krwotoczne zapalenie trzustki ze śpiączką hiperglikemiczną. Taka sama dawka nie spowodowała żadnych objawów, oprócz wymiotów, u dorosłego pacjenta, u którego wykonano pełne płukanie jelit. U innego dorosłego pacjenta, który zażył 4 g cynku, stężenie cynku w surowicy po upływie 5 godzin wyniosło ok. 50 mg/l, a jedynymi objawami były silne nudności, wymioty i zawroty głowy.

Leczenie w przypadku przedawkowania w celu usunięcia nie wchłoniętego cynku, powinno obejmować płukanie żołądka lub możliwie jak najszybsze wywołanie wymiotów. Jeśli stężenie cynku w surowicy krwi jest znacznie zwiększone, należy rozważyć wdrożenie leczenia lekiem chelatującym metale ciężkie (> 10 mg/l).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze wpływające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX05.

Choroba Wilsona (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe) jest autosomalną, recesywną wadą metaboliczną, w której dochodzi do upośledzenia wydalania miedzi z wątroby do żółci. Nagromadzenie miedzi w wątrobie powoduje uszkodzenie komórek wątroby i może prowadzić do marskości wątroby. Z chwilą przekroczenia zdolności wątroby do gromadzenia miedzi, miedź zostaje uwolniona do krwi i przenika do innych organów, takich jak mózg, powodując wystąpienie zaburzeń ruchowych i objawów psychiatrycznych. U pacjentów stwierdza się występowanie przede wszystkim objawów wątrobowych, neurologicznych lub psychiatrycznych.

Aktywność dwuwodnego octanu cynku jest związana z kationem cynku, który blokuje wchłanianie jelitowe miedzi występującej w żywności oraz resorpcję endogennie wydzielanej miedzi. Cynk indukuje wytwarzanie metalotioneiny obecnej w komórkach nabłonka jelit (enterocytach). Jest to białko, które wiąże miedź, zapobiegając w ten sposób przeniesieniu miedzi do krwi. Związana miedź po złuszczeniu się komórek nabłonkowych jelita jest wydalana z kałem.

Badania farmakodynamiczne metabolizmu miedzi prowadzone u pacjentów z chorobą Wilsona obejmowały oznaczenie bilansu miedzi oraz wchłaniania radioaktywnego izotopu miedzi. Skuteczny w znacznym zmniejszeniu wchłaniania miedzi i indukcji ujemnego bilansu miedzi był schemat leczenia, w którym podawano 150 mg produktu leczniczego Wilzin na dobę w trzech dawkach podzielonych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ponieważ mechanizm działania cynku związany jest z wpływem cynku na wchłanianie miedzi na poziomie komórek jelitowych, badania farmakokinetyczne bazujące na stężeniu cynku we krwi nie dostarczają informacji na temat biodostępności cynku w miejscu jego działania.

Wchłanianie

Cynk jest wchłaniany w jelicie cienkim, a kinetyka jego wchłaniania sugeruje tendencję do nasycenia podczas podawania wzrastających dawek. Wchłanianie cynku zmniejsza się z podażą cynku.

Kształtuje się ono na poziomie od 30 do 60% podczas dostarczania cynku z pożywieniem (7-15 mg/dobę) i maleje do 7% w przypadku stosowania dawek farmakologicznych wynoszących 100 mg/dobę.

Dystrybucja

We krwi 80% wchłoniętego cynku znajduje się w erytrocytach, podczas gdy większa część pozostałej ilości cynku jest związana z albuminą i innymi białkami osocza. Głównym organem magazynującym cynk jest wątroba. W przebiegu terapii podtrzymującej cynkiem, stężenie cynku w wątrobie jest zwiększone.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji cynku z osocza u zdrowych osobników wynosi ok. 1 godziny po podaniu dawki 45 mg. Cynk jest wydalany głównie z kałem i nieznacznie z moczem i potem. Wydalanie z kałem jest w znacznym stopniu związane z przechodzeniem nie wchłoniętego cynku przez układ pokarmowy, ale także jest związane z endogennym wydzielaniem jelitowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono przedkliniczne badania z użyciem octanu cynku i innych soli cynku. Dostępne dane farmakologiczne i toksykologiczne wykazują duże podobieństwa działania soli cynku u różnych gatunków zwierząt.

Po podaniu doustnym LD₅₀ wynosi około 300 mg cynku/kg masy ciała (dawka około 100 do 150 razy większa od dawki terapeutycznej stosowanej u człowieka). Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu leku wykazały, że poziom braku objawów (NOEL = No Observed Effect Level) wynosi ok. 95 mg cynku/kg masy ciała (dawka około 48 razy większa niż dawka terapeutyczna stosowana u człowieka).

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cynk nie wykazuje genotoksyczności istotnej w praktyce klinicznej.

Badania toksykologiczne dotyczące wpływu soli cynku na rozrodczość nie wykazały istotnego w praktyce klinicznej działania embriotoksycznego, teratogennego lub oddziaływania toksycznego na płód.

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań dotyczących rakotwórczości dwuwodnego octanu cynku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

skrobia kukurydziana
magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

żelatyna
tytanu dwutlenek (E171)
błękit brylantowy FCF (E133)

Tusz do nadruku

żelaza tlenek czarny (E172)
szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka HDPE z zakrętką wykonaną z polipropylenu i HDPE i zawierająca wkładkę wypełniającą (zwój waty). Każda butelka zawiera 250 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/286/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia 13 październik 2004
Data ostatniego przedłużenia: 13 październik 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wilzin 50 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg cynku (w postaci 167,84 mg dwuwodnego octanu cynku).

Substancje pomocnicze:

Każda kapsułka zawiera 1,75 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka z nieprzezroczystą, dwuczęściową otoczką barwy pomarańczowej, z napisem "93-377".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Wilsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Wilzin powinno być podejmowane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu choroby Wilsona (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Wilzin trwa przez całe życie pacjenta.

U pacjentów z objawami choroby i u pacjentów przed wystąpieniem objawów lek jest stosowany w takich samych dawkach.

Wilzin jest dostępny w postaci kapsułek twardych 25 mg lub 50 mg.

- Dorośli:
Zwykle stosuje się 50 mg 3 razy na dobę, maksymalnie 50 mg 5 razy na dobę.
- Dzieci, młodzież:
Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci poniżej 6 lat są bardzo skąpe, jeśli jednak wystąpią pełne objawy choroby, należy możliwie jak najszybciej rozważyć celowość podjęcia leczenia profilaktycznego. Zaleca się następujące dawki:
 - pacjenci w wieku od 1 roku do 6 lat: 25 mg dwa razy na dobę
 - pacjenci w wieku od 6 do 16 lat o masie ciała poniżej 57 kg: 25 mg trzy razy na dobę
 - pacjenci w wieku powyżej 16 lat lub o masie ciała powyżej 57 kg: 50 mg trzy razy na dobę.
- Kobiety ciężarne:
Zazwyczaj skuteczne jest stosowanie 25 mg 3 razy na dobę. Dawkę produktu leczniczego należy jednak dostosować do wartości stężenia miedzi stwierdzonego u pacjentki (patrz punkt 4.4 i punkt 4.6).

We wszystkich przypadkach dawkę leku należy dostosowywać na podstawie danych uzyskanych w czasie monitorowania leczenia pacjenta (patrz punkt 4.4.).

Wilzin musi być zażywany na czczo, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2-3 godziny po posiłku. W razie wystąpienia zaburzeń żołądkowych, pojawiających się często po zażyciu porannej dawki, należy przesunąć poranną dawkę na porę przedpołudniową między śniadaniem i obiadem.

Wilzin można także zażywać podczas spożywania niewielkich ilości białka, np. mięsa (patrz punkt 4.5).

U dzieci, które nie są w stanie połknąć kapsułki, należy otworzyć kapsułkę, a jej zawartość zawiesić w niewielkiej ilości wody (można z dodatkiem cukru lub syropu w celu poprawienia smaku).

W czasie przechodzenia z leczenia lekiem chelatującym na podawanie produktu leczniczego Wilzin, leczenie lekiem chelatującym należy kontynuować jeszcze przez 2 do 3 tygodni, gdyż jest to okres, w którym cynk powoduje maksymalną indukcję metalotioneiny i pełne zablokowanie wchłaniania miedzi. Między podaniem leku chelatującego i preparatu Wilzin należy zachować co najmniej 1 godzinną przerwę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dwuwodny octan cynku nie jest zalecany w leczeniu początkowym pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, ze względu na przedłużony czas, po którym występuje działanie terapeutyczne leku. Pacjenci, u których wystąpiły objawy choroby, muszą być początkowo leczeni lekiem chelatującym; z chwilą, gdy stężenie miedzi zmniejszy się (poniżej progu toksyczności), a stan kliniczny pacjenta ustabilizuje się, można rozważyć podjęcie leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Wilzin. Niemniej oczekując na indukowane cynkiem wytwarzanie metalotioneiny w dwunastnicy, a w konsekwencji na skuteczne hamowanie wchłaniania miedzi, dwuwodny octan cynku można podawać pacjentom, u których wystąpiły objawy choroby, łącznie z lekiem chelatującym.

Chociaż przypadki takie obserwuje się rzadko, na początku leczenia może wystąpić pogorszenie stanu klinicznego pacjenta, co obserwowano także w czasie stosowania leków chelatujących. Nie wyjaśniono, czy jest to związane z mobilizacją zasobów miedzi czy z naturalnym przebiegiem choroby. W takich przypadkach zalecana jest zmiana sposobu leczenia.

U pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie wrotne, należy zachować ostrożność w czasie przechodzenia z leczenia lekiem chelatującym na leczenie produktem leczniczym Wilzin, jeśli stan pacjenta jest dobry i pacjent dobrze toleruje leczenie. Spośród 16 pacjentów objętych badaniem klinicznym, dwóch zmarło na skutek niewydolności wątroby oraz znacznego nadciśnienia wrotnego zmianie leczenia penicylaminą na leczenie cynkiem.

Monitorowanie leczenia

Celem leczenia jest utrzymanie stężenia nie związanej miedzi w osoczu krwi (miedź zawarta w osoczu, nie występująca w ceruloplazminie) mniejszego niż 250 mikrogramów/l (wartość prawidłowa: 100-150 mikrogramów/l) oraz stężenia miedzi eliminowanej z moczem na poziomie mniejszym niż 125 mikrogramów/24 h (wartość prawidłowa: < 50 mikrogramów/24 h). Miedź zawartą w osoczu, nie występującą w ceruloplazminie, oblicza się przez odjęcie miedzi występującej w ceruloplazminie od całkowitej zawartości miedzi w osoczu. Należy uwzględnić, że każdy miligram ceruloplazminy zawiera 3 mikrogramy miedzi.

Wydalanie miedzi z moczem dokładnie wskazuje, jakie jest obciążenie organizmu nadmierną ilością miedzi tylko wówczas, gdy pacjenci nie są leczeni lekiem chelatującym. Stężenie miedzi w moczu jest zazwyczaj zwiększone w przebiegu terapii lekami chelatującymi, takimi jak penicylamina lub trientyna.

Do kontroli przebiegu leczenia nie można wykorzystać wartości stężeń miedzi w wątrobie, gdyż na ich podstawie nie można rozróżnić potencjalnie toksycznej, nie związanej miedzi od miedzi występującej w metalotioneinie.

W trakcie leczenia wskaźnikiem powodzenia terapii może być analiza zawartości cynku w moczu i (lub) w osoczu. Wartości stężeń cynku w moczu większe niż 2 mg/24 h i w osoczu większe niż 1250 mikrogramów/l na ogół wskazują na pomyślny przebieg leczenia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków wiążących miedź leczenie nadmiernymi dawkami produktu leczniczego niesie ze sobą groźbę wystąpienia niedoboru miedzi. Jest to szczególnie szkodliwe dla dzieci i kobiet ciężarnych, gdyż miedź jest niezbędna do prawidłowego wzrostu i rozwoju umysłowego. W tych grupach pacjentów stężenie miedzi w moczu należy utrzymywać nieco powyżej górnej granicy normy lub w górnych wartościach zakresu prawidłowego (tj. 40 – 50 mikrogramów/24 h).

Ponadto w celu jak najwcześniejszego wykrycia ewentualnych objawów niedoboru miedzi, takich jak niedokrwistość i (lub) leukopenia, będących wynikiem hamowania czynności szpiku kostnego oraz zmniejszenia stężenia cholesterolu HDL oraz wskaźnika cholesterol HDL/cholesterol całkowity, należy wykonywać badania morfologiczne krwi i oznaczenia stężeń lipoprotein.

Jako że niedobór miedzi może również powodować mieloneuropatię, lekarze powinni być wyczuleni na objawy czuciowe i motoryczne oraz objawy podmiotowe, mogące potencjalnie wskazywać na początkowe stadium neuropatii lub mielopatii u pacjentów leczonych lekiem Wilzin.

Otoczka kapsułki zawiera barwnik żółcień pomarańczową FCF (E110), który może wywoływać reakcje uczuleniowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne środki wiążące miedź

Przeprowadzono badania farmakodynamiczne z udziałem pacjentów z chorobą Wilsona, w których podawano produktu leczniczego Wilzin (50 mg trzy razy na dobę) w skojarzeniu z kwasem askorbinowym (1 g raz na dobę), penicylaminą (250 mg cztery razy na dobę) oraz trientyną (250 mg cztery razy na dobę). Badania te nie wykazały znaczącego wpływu zastosowanego leczenia na bilans miedzi. W porównaniu z leczeniem wyłącznie cynkiem, stwierdzono jednak występowanie pewnego stopnia interakcji między cynkiem i lekami chelatującymi (penicylamina i trientyna). Dowodem tego było zmniejszone wydalenie miedzi w kale i zwiększone wydalenie miedzi z moczem. Powodem takiego stanu jest prawdopodobnie wiązanie w jakimś stopniu cynku przez związki chelatujące, co zmniejsza skuteczność obu substancji czynnych.

Podczas przechodzenia z leczenia lekiem chelatującym na podawanie produktu leczniczego Wilzin, leczenie lekiem chelatującym należy kontynuować jeszcze przez 2 do 3 tygodni, gdyż jest to okres, w którym cynk maksymalnie indukuje metalotioneinę i całkowicie blokuje wchłanianie miedzi. Między podaniem leku chelatującego i leku Wilzin należy zachować co najmniej 1 godziną przerwę.

Inne produkty lecznicze

Wchłanianie cynku może ulec zmniejszeniu w czasie równoczesnego podawania produktów leczniczych uzupełniających niedobór żelaza i wapnia, tetracyklin oraz związków zawierających fosfor, ponieważ cynk zmniejsza wchłanianie żelaza, tetracyklin i fluorochinolonów.

Żywność

Badania dotyczące podawania cynku z posiłkami przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że wiele rodzajów żywności znacznie opóźnia wchłanianie cynku (w tym chleb, jajka na twardo, kawa i mleko). Substancje zawarte w żywności, zwłaszcza fityniany i włókna, wiążą cynk i zapobiegają jego wnikanii do komórek nabłonka jelitowego. Wydaje się, że najmniejszy wpływ na wchłanianie cynku mają białka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z danych otrzymanych z ograniczonej liczby zastosowań leku u pacjentek z chorobą Wilsona w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie cynku na stan zdrowia płodu/norowodka i matki. W przebiegu obserwacji 42 pacjentek ciężarnych, w pięciu przypadkach nastąpiło poronienie, a w 2 przypadkach wystąpiły wady rozwojowe (małogłowie i wada serca możliwa do skorygowania).

Badania na zwierzętach prowadzone z użyciem różnych soli cynku nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Jest niezwykle ważne, aby pacjentki ciężarne z chorobą Wilsona kontynuowały leczenie w okresie ciąży. O rodzaju zastosowanego leczenia – podawanie cynku lub leków chelatujących – powinien zdecydować lekarz. Należy odpowiednio dostosować dawkę leku, aby u płodu nie wystąpił niedobór miedzi. Wymagana jest także ścisła obserwacja pacjentki (patrz punkt 4.4).

Laktacja

Cynk przenika do mleka matki, co może spowodować niedobór miedzi indukowany cynkiem u noworodków karmionych piersią. Z tego względu w czasie leczenia produktem leczniczym Wilzin należy unikać karmienia dziecka piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Zaobserwowane dotychczas działania niepożądane zestawione zostały poniżej z podziałem na układy narządowe oraz częstość występowania. Częstości występowania są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość syderoblastyczna, leukopenia
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	<i>Często:</i> podrażnienie żołądka
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> zwiększona aktywność amylazy, lipazy i fosfatazy alkalicznej we krwi

Niedokrwistość może być mikro-, normo- i makrocytowa i często związana jest z leukopenią. Badania szpiku kostnego ujawniają na ogół obecność „syderoblastów pierścieniowatych” (tj. czerwonych krwinek zawierających złogi żelaza w mitochondriach przyjądrowych). Mogą one stanowić wczesny wskaźnik niedoboru miedzi i zmniejszenie dawki cynku może spowodować szybka poprawę. Konieczne jest jednak odróżnienie tej niedokrwistości od niedokrwistości hemolitycznej, występującej często w przypadku zwiększonego stężenia nie związanej miedzi w surowicy krwi w nie leczonej chorobie Wilsona.

Najczęstszym działaniem niepożądanym jest podrażnienie żołądka. Podrażnienie to jest zazwyczaj najsilniejsze po zażyciu pierwszej porannej dawki i ustępuje po kilku początkowych dniach leczenia. Opóźnienie zażywania pierwszej dawki leku na porę przedpołudniową lub zażycie dawki z niewielką ilością białka zazwyczaj łagodzi objawy podrażnienia.

Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, amylazy i lipazy w surowicy może wystąpić po kilku tygodniach leczenia, przy czym wartości aktywności tych enzymów powracają zazwyczaj do górnej granicy wartości prawidłowych w czasie pierwszego roku lub dwóch lat leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W literaturze opisano trzy przypadki ostrego przedawkowania soli cynku (siarczanu lub glukonianu) po podaniu doustnym. Piątego dnia po spożyciu 6 g cynku (dawka 40 razy większa niż zalecana dawka terapeutyczna) zmarła 35-letnia kobieta. Przyczyną zgonu była niewydolność nerek oraz krwotoczne zapalenie trzustki ze śpiączką hiperglikemiczną. Taka sama dawka nie spowodowała żadnych objawów, oprócz wymiotów, u dorosłego pacjenta, u którego wykonano pełne płukanie jelit. U innego dorosłego pacjenta, który zażył 4 g cynku, stężenie cynku w surowicy po upływie 5 godzin wyniosło ok. 50 mg/l, a jedynymi objawami były silne nudności, wymioty i zawroty głowy.

Leczenie w przypadku przedawkowania w celu usunięcia nie wchłoniętego cynku, powinno obejmować płukanie żołądka lub możliwie jak najszybsze wywołanie wymiotów. Jeśli stężenie cynku w surowicy krwi jest znacznie zwiększone, należy rozważyć wdrożenie leczenia lekiem chelatującym metale ciężkie (> 10 mg/l).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze wpływające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX05.

Choroba Wilsona (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe) jest autosomalną, recesywną wadą metaboliczną, w której dochodzi do upośledzenia wydalania miedzi z wątroby do żółci. Nagromadzenie miedzi w wątrobie powoduje uszkodzenie komórek wątroby i może prowadzić do marskości wątroby. Z chwilą przekroczenia zdolności wątroby do gromadzenia miedzi, miedź zostaje uwolniona do krwi i przenika do innych organów, takich jak mózg, powodując wystąpienie zaburzeń ruchowych i objawów psychiatrycznych. U pacjentów stwierdza się występowanie przede wszystkim objawów wątrobowych, neurologicznych lub psychiatrycznych.

Aktywność dwuwodnego octanu cynku jest związana z kationem cynku, który blokuje wchłanianie jelitowe miedzi występującej w żywności oraz resorpcję endogennie wydzielanej miedzi. Cynk indukuje wytwarzanie metalotioneiny obecnej w komórkach nabłonka jelit (enterocytach). Jest to białko, które wiąże miedź, zapobiegając w ten sposób przeniesieniu miedzi do krwi. Związana miedź po złuszczeniu się komórek nabłonkowych jelita jest wydalana z kałem.

Badania farmakodynamiczne metabolizmu miedzi prowadzone u pacjentów z chorobą Wilsona obejmowały oznaczenie bilansu miedzi oraz wchłaniania radioaktywnego izotopu miedzi. Skuteczny w znacznym zmniejszeniu wchłaniania miedzi i indukcji ujemnego bilansu miedzi był schemat leczenia, w którym podawano 150 mg produktu leczniczego Wilzin na dobę w trzech dawkach podzielonych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ponieważ mechanizm działania cynku związany jest z wpływem cynku na wchłanianie miedzi na poziomie komórek jelitowych, badania farmakokinetyczne bazujące na stężeniu cynku we krwi nie dostarczają informacji na temat biodostępności cynku w miejscu jego działania.

Wchłanianie

Cynk jest wchłaniany w jelicie cienkim, a kinetyka jego wchłaniania sugeruje tendencję do nasycenia podczas podawania wzrastających dawek. Wchłanianie cynku zmniejsza się z podażą cynku. Kształtuje się ono na poziomie od 30 do 60% podczas dostarczania cynku z pożywieniem (7-15 mg/dobę) i maleje do 7% w przypadku stosowania dawek farmakologicznych wynoszących 100 mg/dobę.

Dystrybucja

We krwi 80% wchłoniętego cynku znajduje się w erytrocytach, podczas gdy większa część pozostałej ilości cynku jest związana z albuminą i innymi białkami osocza. Głównym organem magazynującym cynk jest wątroba. W przebiegu terapii podtrzymującej cynkiem, stężenie cynku w wątrobie jest zwiększone.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji cynku z osocza u zdrowych osobników wynosi ok. 1 godziny po podaniu dawki 45 mg. Cynk jest wydalany głównie z kałem i nieznacznie z moczem i potem. Wydalanie z kałem jest w znacznym stopniu związane z przechodzeniem nie wchłoniętego cynku przez układ pokarmowy, ale także jest związane z endogennym wydzielaniem jelitowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono przedkliniczne badania z użyciem octanu cynku i innych soli cynku. Dostępne dane farmakologiczne i toksykologiczne wykazują duże podobieństwa działania soli cynku u różnych gatunków zwierząt.

Po podaniu doustnym LD50 wynosi około 300 mg cynku/kg masy ciała (dawka około 100 do 150 razy większa od dawki terapeutycznej stosowanej u człowieka). Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu leku wykazały, że poziom braku objawów (NOEL = No Observed Effect Level) wynosi ok. 95 mg cynku/kg masy ciała (dawka około 48 razy większa niż dawka terapeutyczna stosowana u człowieka).

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cynk nie wykazuje genotoksyczności istotnej w praktyce klinicznej.

Badania toksykologiczne dotyczące wpływu soli cynku na rozrodczość nie wykazały istotnego w praktyce klinicznej działania embriotoksycznego, teratogennego lub oddziaływania toksycznego na płód.

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań dotyczących rakotwórczości dwuwodnego octanu cynku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

skrobia kukurydziana
magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

żelatyna
tytanu dwutlenek(E171)
żółcień pomarańczowa FCF (E110)

Tusz do nadruku

żelaza tlenek czarny (E172)
szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka HDPE z zakrętką wykonaną z polipropylenu i HDPE i zawierająca wkładkę wypełniającą (zwój waty). Każda butelka zawiera 250 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/286/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 13 październik 2004
Data ostatniego przedłużenia: 13 październik 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA ZEWNĘTRZNYM OPAKOWANIU KARTONOWYM I NA BUTELECZCE (Wilzin 25 mg kapsułki twarde)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wilzin 25 mg kapsułki twarde
Cynk

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg cynku (w postaci 83,92 mg dwuwodnego octanu cynku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

250 kapsułek twardych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/286/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Wilzin 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA ZEWNĘTRZNYM OPAKOWANIU KARTONOWYM I NA BUTELECZCE (Wilzin 50 mg kapsułki twarde)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wilzin 50 mg kapsułki twarde
Cynk

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg cynku (w postaci 167,84 mg dwuwodnego octanu cynku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera E110. Dalsze informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

250 kapsułek twardych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/286/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Wilzin 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Wilzin 25 mg kapsułki twarde

Wilzin 50 mg kapsułki twarde

Cynk

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Wilzin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Wilzin
3. Jak stosować lek Wilzin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Wilzin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Wilzin i w jakim celu się go stosuje

Wilzin należy do grupy leków wywierających wpływ na przewód pokarmowy i metabolizm.

Wilzin jest wskazany w leczeniu choroby Wilsona, która jest spowodowana rzadką, dziedziczną wadą upośledzającą wydalanie miedzi. Miedź zawarta w pożywieniu, która nie może zostać usunięta z organizmu w prawidłowy sposób, gromadzi się najpierw w wątrobie, a następnie w innych organach, takich jak oczy i mózg. Może to doprowadzić do uszkodzenia wątroby i wystąpienia zaburzeń neurologicznych. Wilzin blokuje wchłanianie miedzi z jelita, zapobiegając tym samym przeniesieniu jej do krwi oraz dalszemu gromadzeniu miedzi w innych organach. Nie wchłonięta miedź jest wówczas usuwana z kałem.

Choroba Wilsona utrzymuje się przez całe życie pacjenta i z tego względu pacjent wymaga leczenia przez całe życie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Wilzin

Kiedy nie stosować leku Wilzin:

- jeśli pacjent ma uczulenie na cynk lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Wilzin należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Wilzin nie jest zazwyczaj zalecany w leczeniu początkowym pacjentów, u których wystąpiły objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby Wilsona, ze względu na przedłużony czas, po którym występuje działanie terapeutyczne leku.

Jeśli aktualnie jest prowadzone leczenie innym lekiem wiążącym miedź, na przykład penicylamina, lekarz może zlecić dodatkowe zażywanie leku Wilzin przed odstawieniem leku stosowanego w leczeniu początkowym.

Podobnie jak w przypadku innych leków wiążących miedź, np. penicylaminy, objawy choroby mogą ulec pogorszeniu w początkowym okresie leczenia. Należy o tym koniecznie poinformować lekarza.

W celu obserwacji stanu pacjenta i przebiegu leczenia, lekarz będzie regularnie zlecał badania krwi i moczu. Celem takiego postępowania jest zapewnienie skuteczności leczenia. Kontrole takie mogą wykazać niedostateczne dawkowanie leku (nadmiar miedzi) lub jego nadmierne dawkowanie (niedobór miedzi); oba przypadki są szkodliwe dla pacjenta, szczególnie dla dzieci w okresie wzrostu i dla kobiet w ciąży.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli doświadcza nietypowego osłabienia mięśni lub nieprawidłowego czucia w kończynach, gdyż może to świadczyć o nadmiernym dawkowaniu.

Lek Wilzin a inne leki

W przypadku stosowania jakichkolwiek innych leków, w tym także wydawanych bez recepty, a także gdy niedawno zażywano inne leki, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce.

Przed przystąpieniem do zażywania innych leków, które mogą zmniejszyć skuteczność leku Wilzin, takich jak leki uzupełniające niedobór żelaza i wapnia, tetracykliny (antybiotyki) lub fosfor należy porozumieć się z lekarzem. Z drugiej strony lek Wilzin może zmniejszać skuteczność innych leków, takich jak żelazo, tetracykliny, fluorochinolony (antybiotyki).

Stosowanie leku Wilzin z jedzeniem i piciem

Lek Wilzin należy zażywać na czczo, nie należy zażywać w czasie posiłków. Włókna zawarte w żywności, a zwłaszcza niektóre wyroby mleczne mogą opóźniać wchłanianie soli cynku. U niektórych pacjentów występują zaburzenia żołądkowe po zażyciu porannej dawki leku. Jeśli pacjent zaobserwuje to także u siebie, powinien omówić ten problem z lekarzem prowadzącym leczenie choroby Wilsona. To działanie niepożądane można zmniejszyć przez przesunięcie zażywania pierwszej, porannej dawki leku na porę przedpołudniową (między śniadaniem i posiłkiem popołudniowym). Działanie to można także zmniejszyć zażywając pierwszą dawkę leku Wilzin z niewielką ilością pożywienia bogatego w białka, np. mięsa (lecz nie mleka).

Ciąża i karmienie piersią

W przypadku zamiaru zajścia w ciążę należy zasięgnąć porady lekarza. Kontynuowanie leczenia zaburzenia gospodarki miedzią w okresie ciąży jest bardzo istotne.

W przypadku zajścia w ciążę w przebiegu leczenia lekiem Wilzin, lekarz prowadzący zdecyduje jakie leczenie i jaka dawka leku są najlepsze.

W czasie leczenia lekiem Wilzin należy unikać karmienia dziecka piersią. Należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Lek Wilzin zawiera barwnik żółcień pomarańczową FCF (E110)

Wilzin 50 mg kapsułki twarde zawiera barwnik żółcień pomarańczową FCF (E110), który może wywoływać reakcje uczuleniowe.

3. Jak stosować lek Wilzin

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Wilzin jest dostępny w postaci kapsułek twardych 25 mg lub 50 mg, co umożliwia dawkowanie odpowiednimi, różnymi dawkami.

- *Dla dorosłych:*
Zwykle stosuje się: 1 kapsułkę twardą Wilzin 50 mg (lub 2 kapsułki twarde Wilzin 25 mg) trzy razy na dobę, maksymalnie 1 kapsułkę twardą Wilzin 50 mg (lub 2 kapsułki twarde Wilzin 25 mg) pięć razy na dobę.
- *Dla dzieci i młodzieży:*
Zazwyczaj stosuje się:
 - pacjenci w wieku od 1 roku do 6 lat: 1 kapsułka twarda Wilzin 25 mg dwa razy na dobę
 - pacjenci w wieku od 6 do 16 lat o masie ciała poniżej 57 kg: 1 kapsułka twarda Wilzin 25 mg trzy razy na dobę
 - pacjenci w wieku powyżej 16 lat lub o masie ciała powyżej 57 kg: 2 kapsułki twarde Wilzin 25 mg lub 1 kapsułka twarda Wilzin 50 mg trzy razy na dobę.

Wilzin należy zawsze zażywać na czczo, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2-3 godziny po posiłku.

W przypadku złej tolerancji dawki porannej (patrz punkt 4) można przesunąć jej zażywanie na porę przedpołudniową między śniadaniem i obiadem. Wilzin można także zażyć podczas spożywania posiłku białkowego, np. mięsa.

Jeśli lekarz przepisał podawanie leku Wilzin z innym lekiem wiążącym miedź, na przykład penicylamina, należy zachować przynajmniej 1 godzinną przerwę między porami zażywania obu leków.

W celu podania leku Wilzin dzieciom, które nie są w stanie połknąć kapsułki, należy otworzyć kapsułkę, a zawarty w niej proszek zmieszać z niewielką ilością wody (możliwie z dodatkiem cukru lub syropu dla poprawienia smaku).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Wilzin

W przypadku zażycia dawki leku Wilzin większej niż zalecana mogą wystąpić nudności, wymioty i zawroty głowy. W takim przypadku należy koniecznie zasięgnąć porady lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Wilzin

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie każdego one wystąpią.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić z różną częstotliwością, którą definiuje się:

- bardzo często: dotyczy więcej niż 1 osoby na 10
- często: dotyczy 1 do 10 osób na 100
- niezbyt często: dotyczy 1 do 10 osób na 1000
- rzadko: dotyczy 1 do 10 osób na 10 000
- bardzo rzadko: dotyczy mniej niż 1 osoby na 10 000
- nie znana: nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych

Często:

- Po zażyciu leku Wilzin może wystąpić podrażnienie żołądka, zwłaszcza na początku leczenia.
- Są doniesienia o zmianach wyników badań krwi, w tym o zwiększeniu aktywności enzymów wątroby i trzustki.

Niezbyt często

- może wystąpić zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i białych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Wilzin

- Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i opakowaniu kartonowym po oznaczeniu EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji <ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Wilzin

Substancją czynną jest cynk. Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg cynku (co odpowiada 83,92 mg dwuwodnego octanu cynku) lub 50 mg cynku (co odpowiada 167,84 mg dwuwodnego octanu cynku).

Pozostałe składniki leku to skrobia kukurydziana i stearynian magnezu.

Otoczka kapsułki zawiera żelatynę, dwutlenek tytanu (E171) i błękit brylantowy FCF (E133) w przypadku leku Wilzin 25 mg lub żółcień pomarańczową FCF (E110) w przypadku leku Wilzin 50 mg. Tusz do nadruku zawiera żelaza tlenek czarny (E172) i szelak.

Jak wygląda Wilzin i co zawiera opakowanie

Wilzin 25 mg to kapsułka twarda barwy błękitnej, z nadrukiem "93-376"

Wilzin 50 mg to kapsułka twarda barwy pomarańczowej, z nadrukiem "93-377".

Lek jest dostępny w opakowaniach po 250 kapsułek twardych w butelce polietylenowej z zamknięciem polipropylenowym i polietylenowym. Butelka zawiera także wkładkę wypełniającą (zwój waty).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:.

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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.