PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Wilzin 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg cinka (što odgovara 83,92 mg cinkovog acetat dihidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.
Kapsula s vodeno plavom neprozirnom kapicom i tijelom, s otisnutom oznakom "93-376".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje Wilsonove bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Wilzinom treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju Wilsonove bolesti (vidjeti dio 4.4). Wilzin je doživotna terapija.

Nema razlike u doziranju simptomatskih i presimptomatskih bolesnika.
Wilzin je dostupan u tvrdim kapsulama od 25 mg ili 50 mg.

- Odrasli:
  Uobičajena doza je 50 mg 3 puta dnevno s maksimalnom dozom od 50 mg 5 puta dnevno.
- Djeca i adolescenti:
  Podaci su vrlo ograničeni za djecu mlađu od 6 godina, ali s obzirom da je bolest potpuno penetrantna, profilaktičko liječenje treba razmotriti što je ranije moguće. Preporučena doza je sljedeća:
  - od 1 do 6 godina: 25 mg dva puta dnevno
  - od 6 do 16 godina ako je tjelesna težina ispod 57 kg: 25 mg tri puta dnevno
  - od 16 godina ili ako je tjelesna težina iznad 57 kg: 50 mg tri puta dnevno.
- Trudnice:
  Doza od 25 mg 3 puta dnevno je obično učinkovita, ali dozu treba prilagoditi prema razini bakra (vidjeti dio 4.4 i dio 4.6).

U svim slučajevima, dozu treba prilagoditi prema terapijskom praćenju (vidjeti dio 4.4.).

Wilzin se mora uzeti na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2-3 sata nakon obroka. U slučaju želučane intolerancije, koja se često događa uz jutarnju dozu, ova se doza može odgoditi do sredine jutra, između doručka i ručka. Također je moguće uzeti Wilzin uz malo proteina, poput mesa (vidjeti dio 4.5).

Kod djece koja nisu u stanju progutati kapsule, treba ih otvoriti i njihov sadržaj pomiješati u malo vode (u koju može biti dodan šećer ili sirup).

Prilikom promjene bolesnikove terapije s kelirajućeg liječenja na terapiju održavanja Wilzinom, kelirajuće liječenje treba nastaviti i istovremeno davati kroz 2-3 tjedna jer je toliko vremena potrebno

da bi terapija cinkom dovela do maksimalne indukcije metalotioneina i potpune blokade apsorpcije bakra. Primjenu kelirajućeg liječenja i Wilzina treba vremenski odvojiti za najmanje 1 sat.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Cinkov acetat dihidrat ne preporučuje se za početnu terapiju simptomatskih bolesnika zbog sporog početka djelovanja. Simptomatske bolesnike mora se početno liječiti kelirajućim agensom; kada je razina bakra ispod praga toksičnosti i bolesnici postanu klinički stabilni, može se razmotriti terapija održavanja Wilzinom.
Međutim, dok se čeka cinkom potaknuta proizvodnja metalotioneina u dvanaesniku te posljedična učinkovita inhibicija apsorpcije bakra, cinkov acetat dihidrat može se inicijalno primijeniti kod simptomatskih bolesnika u kombinaciji s kelirajućim agensom.

Iako rijetko, na početku liječenja može doći do kliničkog pogoršanja, što je također zabilježeno s kelirajućim agensima. Ostaje nejasno da li je to povezano s mobilizacijom zaliha bakra ili prirodnim tijekom bolesti. U ovoj se situaciji preporučuje promjena terapije.

Treba biti oprezan prilikom zamjene kelirajućeg agensa s Wilzinom kod bolesnika s portalnom hipertenzijom, kad su takvi bolesnici dobro i podnose liječenje. Dva su bolesnika u skupini od 16 osoba umrla od dekompenzacije jetre i uznapredovale portalne hipertenzije nakon što je terapija penicilaminom promijenjena u terapiju cinkom.

Terapijsko praćenje
Cilj liječenja je održati slobodan bakar u plazmi (također poznat kao ne-ceruloplazminski bakar u plazmi) ispod 250 mikrograma/l (normalno: 100-150 mikrograma/l) te izlučivanje bakra mokraćom ispod 125 mikrograma/24 h (normalno: < 50 mikrograma/24 h). Ne-ceruloplazminski bakar u plazmi računa se tako da se od ukupnog bakra u plazmi oduzme bakar vezan za ceruloplazmin, računajući da svaki miligram ceruloplazmina sadrži 3 mikrograma bakra.
Izlučivanje bakra mokraćom precizan je pokazatelj viška bakra u tijelu jedino kada bolesnici nisu na kelirajućoj terapiji. Razina bakra u mokraći obično je povišena uz kelirajuću terapiju poput penicilamina ili trientina.
Razina bakra u jetri ne može se koristiti za vođenje terapije jer ne razlikuje potencijalno toksičan slobodni bakar od bakra vezanog za metalotionein.
Kod bolesnika koji primaju terapiju, mjerenje cinka u mokraći i/ili plazmi može biti korisna mjera za suradljivost. Vrijednosti cinka u mokraći veće od 2 mg/24 h te cinka u plazmi veće od 1250 mikrograma/l općenito upućuju na primjerenu suradljivost.

Kao kod svih lijekova koji snižavaju bakar, prekomjerno liječenje nosi rizik deficijencije bakra, što je osobito štetno za djecu i trudnice jer je bakar potreban za pravilan rast i mentalni razvoj. Kod ovih skupina bolesnika, razinu bakra u mokraći treba održavati malo iznad gornje granice normalne vrijednosti ili u rasponu visokih normalnih vrijednosti (tj. 40 – 50 mikrograma/24 h).
Laboratorijsko praćenje uključujući hematološki nadzor i određivanje lipoproteina treba također provoditi kako bi se otkrile rane manifestacije deficijencije bakra, poput anemije i/ili leukopenije koje proizlaze iz depresije koštane srži, te smanjenja HDL kolesterola i omjera HDL/ukupni kolesterol.
Kako deficijencija bakra također može uzrokovati mijeloneuropatiju, liječnici trebaju paziti na osjetilne I motoričke simptome I znakove koji potencijalno mogu indicirati početnu neuropatiju ili mijelopatiju u u bolesnika liječenih Wilzinom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi lijekovi za snižavanje bakra

Provedene su farmakodinamske studije na bolesnicima s Wilsonovom bolesti koji su primali kombinaciju Wilzina (50 mg tri puta dnevno) s askorbatnom kiselinom (1 g jednom dnevno), penicilaminom (250 mg četiri puta dnevno), i trientinom (250 mg četiri puta dnevno). One nisu pokazale značajan ukupni učinak na ravnotežu bakra iako se mogla primijetiti blaga interakcija cinka s kelatorima (penicilaminom i trientinom) uz smanjenje izlučivanja bakra stolicom, ali povećanje izlučivanja mokraćom, u usporedbi sa samim cinkom. Ovo je vjerojatno posljedica vezanja cinka kelatorom u određenoj mjeri, s posljedičnim smanjenjem učinka obje djelatne tvari.
Prilikom promjene bolesnikove terapije s kelirajućeg liječenja na terapiju održavanja Wilzinom, kelirajuće liječenje treba nastaviti i istodobno davati kroz 2-3 tjedna jer je toliko vremena potrebno da bi terapija cinkom dovela do maksimalne indukcije metalotioneina i potpune blokade apsorpcije bakra. Primjenu kelirajućeg liječenja i Wilzina treba vremenski odvojiti za najmanje 1 sat.

Drugi lijekovi
Apsorpciju cinka mogu smanjiti dodaci željeza i kalcija, tetraciklini i tvari koje sadrže fosfor, a cink može smanjiti apsorpciju željeza, tetraciklina i fluorokinolona.

Hrana
Studije istodobne primjene cinka s hranom provedene na zdravim dobrovoljcima pokazale su da mnoge vrste hrane značajno usporavaju apsorpciju cinka (uključujući kruh, tvrdo kuhana jaja, kavu i mlijeko). Tvari u hrani, osobito fitati i vlakna, vežu cink i sprečavaju njegov ulazak u stanice crijeva. Međutim, čini se da proteini najmanje interferiraju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Podaci iz ograničenog broja trudnoća kod bolesnica s Wilsonovom bolesti koje su uzimale cink nisu dali naznake štetnih učinaka cinka na embrij/fetus i majku. Pet spontanih pobačaja i 2 malformacije (mikrocefalija i srčana greška koja se mogla ispraviti) zabilježeno je na 42 trudnoće.

Ispitivanja na životinjama provedene s različitim cinkovim solima ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Iznimno je važno da trudnice s Wilsonovom bolesti nastave svoje liječenje tijekom trudnoće. Odluku koje liječenje koristiti, cink ili kelirajući agens, treba donijeti liječnik. Doza se mora prilagoditi kako bi se garantiralo da fetus neće imati deficijenciju bakra i obavezno je pažljivo praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Dojenje
Cink se izlučuje u majčino mlijeko te kod dojenog djeteta može doći do deficijencije bakra uzrokovane cinkom. Stoga, treba izbjegavati dojenje tijekom terapije Wilzinom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Zabilježene nuspojave navedene su dolje, prema organskom sustavu i učestalosti.
Učestalost je definirana prema sljedećim pravilima: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).
Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Nuspojave	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	*manje često:*	sideroblastična anemija, leukopenija
Poremećaji probavnog sustava	*često:*	iritacija želuca
Pretrage	*često:*	porast amilaze, lipaze i alkalne fosfataze u krvi

Anemija može biti mikro-, normo- ili makrocitna te je često povezana s leukopenijom. Pregled koštane srži obično pokazuje karakteristične "prstenaste sideroblaste" (tj. crvene krvne stanice u razvoju koje sadrže paranuklearne mitohondrije prepunjene željezom). Oni mogu biti rani pokazatelj deficijencije bakra i mogu se naglo oporaviti nakon smanjenja doze cinka. Međutim, moraju se razlikovati od hemolitičke anemije do koje često dolazi kada je povišen slobodni bakar u serumu kod nekontrolirane Wilsonove bolesti.

Najčešća nuspojava je iritacija želuca. Ona je obično najgora uz prvu jutarnju dozu i nestaje nakon prvih dana liječenja. Odgađanje prve doze do sredine jutra ili uzimanje doze s malo proteina obično mogu ublažiti simptome.

Nakon nekoliko tjedana liječenja može doći do porasta alkalne fosfataze, amilaze i lipaze u serumu, s vraćanjem njihovih vrijednosti na visoku normalnu razinu unutar prve godine ili prve dvije godine liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U literaturi su zabilježena tri slučaja akutnog oralnog predoziranja cinkovim solima (sulfatom ili glukonatom). Kod 35-godišnje žene peti dan nakon ingestije 6 g cinka (40 puta više od preporučene terapijske doze) došlo je do smrtnog ishoda koji je bio pripisan zatajenju bubrega i hemoragičnom pankreatitisu s hiperglikemijskom komom. Ista doza kod adolescenta koji je liječen ispiranjem čitavog crijeva nije dovela do nikakvih simptoma osim povraćanja. Drugi adolescent koji je uzeo 4 g cinka imao je 5 sati nakon toga razinu cinka u serumu od oko 50 mg/l te je samo imao tešku mučninu, povraćanje i vrtoglavicu.

U liječenju predoziranja treba izvršiti ispiranje želuca ili izazvati povraćanje što je brže moguće kako bi se odstranio neapsorbirani cink. Kelirajuću terapiju teškim metalima treba razmotriti ako je razina cinka u plazmi značajno povišena (> 10 mg/l).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX05.

Wilsonova bolest (hepatolentikularna degeneracija) je autosomno recesivan metabolički poremećaj jetrenog izlučivanja bakra putem žuči. Nakupljanje bakra u jetri dovodi do hepatocelularnog oštećenja i moguće ciroze. Kad se pređe kapacitet jetre za pohranu bakra, bakar se otpušta u krv te ga preuzimaju druga tkiva, poput mozga, što dovodi do poremećaja motorike i psihijatrijskih

manifestacija. Bolesnici se mogu klinički očitovati pretežno jetrenim, neurološkim ili psihijatrijskim simptomima.

Aktivna skupina u cinkovom acetat dihidratu je cinkov kation, koji blokira crijevnu apsorpciju bakra iz hrane te reapsorpciju endogeno izlučenog bakra. Cink potiče proizvodnju metalotioneina u enterocitima, proteina koji veže bakar sprečavajući time njegov prijenos u krv. Vezani bakar se zatim eliminira stolicom nakon deskvamacije stanica crijeva.

Farmakodinamska ispitivanja metabolizma bakra kod bolesnika s Wilsonovom bolesti uključivale su određivanje ukupne ravnoteže bakra i unos radiaktivno označenog bakra. Dnevni raspored uzimanja 150 mg Wilzina raspodijeljenih u tri doze pokazao se učinkovitim u značajnom smanjenju apsorpcije bakra te induciranju negativne ravnoteže bakra.

5.2 Farmakokinetička svojstva

S obzirom da cink djeluje tako što utječe na unos bakra na razini stanica crijeva, farmakokinetičke procjene temeljene na razini cinka u krvi ne daju korisne informacije o bioraspoloživosti cinka na mjestu djelovanja.

Apsorpcija

Cink se apsorbira u tankom crijevu te kinetika njegove apsorpcije sugerira sklonost zasićenju pri porastu doza. Udio apsorpcije cinka negativno korelira s unosom cinka. Nalazi se u rasponu od 30 do 60% kod uobičajenog unosa putem prehrane (7-15 mg/d) i smanjuje se na 7% pri farmakološkim dozama od 100 mg/d.

Distribucija

U krvi se oko 80% apsorbiranog cinka raspoređuje u eritrocite, dok se većina preostalog cinka nalazi vezana za albumin i druge proteine plazme. Jetra je glavno mjesto pohrane cinka te je razina cinka u jetri povećana tijekom terapije održavanja cinkom.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije cinka iz plazme kod zdravih ispitanika iznosi oko 1 sat nakon doze od 45 mg. Eliminacija cinka prvenstveno je posljedica izlučivanja stolicom uz relativno malo izlučivanja putem mokraće i znoja. Izlučivanje stolicom najvećim je dijelom posljedica pasaže neapsorbiranog cinka, ali je također posljedica i endogenog crijevnog lučenja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedene su pretklinička ispitivanja sa cinkovim acetatom i s drugim cinkovim solima. Dostupni farmakološki i toksikološki podaci pokazali su velike sličnosti među cinkovim solima i među životinjskim vrstama.
Oralna LD50 je oko 300 mg cinka/kg tjelesne težine (oko 100 do 150 puta viša od terapijske doze kod ljudi). Studije toksičnosti ponavljanih doza utvrdile su da je doza bez zabilježenog učinka (NOEL, od engl. No Observed Effect Level) oko 95 mg cinka/kg tjelesne težine (oko 48 puta viša od terapijske doze kod ljudi).
Težina dokaza, iz *in vitro* i *in vivo* testova, upućuju da cink nema klinički značajnu genotoksičnu aktivnost.
Ispitivanja reproduktivne toksikologije provedene s različitim cinkovim solima nisu pokazale klinički značajne dokaze embriotoksičnosti, fetotoksičnosti ili teratogenosti.
Sa cinkovim acetat dihidratom nisu provedene konvencionalne studije karcinogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
kukuruzni škrob
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
brilliant blue FCF (E133)

Tinta za označavanje
crni željezov oksid (E172)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela HDPE bočica s polipropilenskim i HDPE zatvaračem koja sadrži umetak od pamučne vate. Svaka bočica sadrži 250 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/286/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. listopad 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. listopad 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu/%3c

1. NAZIV LIJEKA

Wilzin 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg cinka (što odgovara 167,84 mg cinkovog acetat dihidrata).

Pomoćne tvari:
Svaka kapsula sadrži 1,75 mg boju sunset yellow FCF (E110)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.
Kapsula s narančastom neprozirnom kapicom i tijelom, s otisnutom oznakom "93-377".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje Wilsonove bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Wilzinom treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju Wilsonove bolesti (vidjeti dio 4.4). Wilzin je doživotna terapija.

Nema razlike u doziranju simptomatskih i presimptomatskih bolesnicima.
Wilzin je dostupan u tvrdim kapsulama od 25 mg ili 50 mg.

- Odrasli:
  Uobičajena doza je 50 mg 3 puta dnevno s maksimalnom dozom od 50 mg 5 puta dnevno.
- Djeca i adolescenti:
  Podaci su vrlo ograničeni za djecu mlađu od 6 godina, ali s obzirom da je bolest potpuno penetrantna, profilaktičko liječenje treba razmotriti što je ranije moguće. Preporučena doza je sljedeća:
  - od 1 do 6 godina: 25 mg dva puta dnevno
  - od 6 do 16 godina ako je tjelesna težina ispod 57 kg: 25 mg tri puta dnevno
  - od 16 godina ili ako je tjelesna težina iznad 57 kg: 50 mg tri puta dnevno.
- Trudnice:
  Doza od 25 mg 3 puta dnevno je obično učinkovita, ali dozu treba prilagoditi prema razini bakra (vidjeti dio 4.4 i dio 4.6).

U svim slučajevima, dozu treba prilagoditi prema terapijskom praćenju (vidjeti dio 4.4.).

Wilzin se mora uzeti na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2-3 sata nakon obroka. U slučaju žučne intolerancije, koja se često događa uz jutarnju dozu, ova se doza može odgoditi do sredine jutra, između doručka i ručka. Također je moguće uzeti Wilzin uz malo proteina, poput mesa (vidjeti dio 4.5).

Kod djece koja nisu u stanju pogutati kapsule, treba ih otvoriti i njihov sadržaj pomiješati u malo vode (u koju može biti dodan šećer ili sirup).

Prilikom promjene bolesnikove terapije s kelirajućeg liječenja na terapiju održavanja Wilzinom, kelirajuće liječenje treba nastaviti i istovremeno davati kroz 2-3 tjedna jer je toliko vremena potrebno da bi terapija cinkom dovela do maksimalne indukcije metalotioneina i potpune blokade apsorpcije bakra. Primjenu kelirajućeg liječenja i Wilzina treba vremenski odvojiti za najmanje 1 sat.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Cinkov acetat dihidrat ne preporučuje se za početnu terapiju simptomatskih bolesnika zbog sporog početka djelovanja. Simptomatske bolesnike mora se početno liječiti kelirajućim agensom; kad je razina bakra ispod praga toksičnosti i bolesnici postanu klinički stabilni, može se razmotriti terapija održavanja Wilzinom.
Međutim, dok se čeka cinkom potaknuta proizvodnja metalotioneina u dvanaesniku te posljedična učinkovita inhibicija apsorpcije bakra, cinkov acetat dihidrat može se inicijalno primijeniti kod simptomatskih bolesnika u kombinaciji s kelirajućim agensom.

Iako rijetko, na početku liječenja može doći do kliničkog pogoršanja, što je također zabilježeno s kelirajućim agensima. Ostaje nejasno da li je to povezano s mobilizacijom zaliha bakra ili prirodnim tijekom bolesti. U ovoj se situaciji preporučuje promjena terapije.

Treba biti oprezan prilikom zamjene kelirajućeg agensa s Wilzinom kod bolesnika s portalnom hipertenzijom, kad su takvi bolesnici dobro i podnose liječenje. Dva su bolesnika u skupini od 16 osoba umrla od dekompenzacije jetre i uznapredovale portalne hipertenzije nakon što je terapija penicilaminom promijenjena u terapiju cinkom.

Terapijsko praćenje
Cilj liječenja je održati slobodan bakar u plazmi (također poznat kao ne-ceruloplazminski bakar u plazmi) ispod 250 mikrograma/l (normalno: 100-150 mikrograma/l) te izlučivanje bakra mokraćom ispod 125 mikrograma/24 h (normalno: < 50 mikrograma/24 h). Ne-ceruloplazminski bakar u plazmi računa se tako da se od ukupnog bakra u plazmi oduzme bakar vezan za ceruloplazmin, računajući da svaki miligram ceruloplazmina sadrži 3 mikrograma bakra.
Izlučivanje bakra mokraćom precizan je pokazatelj viška bakra u tijelu jedino kada bolesnici nisu na kelirajućoj terapiji. Razina bakra u mokraći obično je povišena uz kelirajuću terapiju poput penicilamina ili trientina.
Razina bakra u jetri ne može se koristiti za vođenje terapije jer ne razlikuje potencijalno toksičan slobodni bakar od bakra vezanog za metalotionein.
Kod bolesnika koji primaju terapiju, mjerenje cinka u mokraći i/ili plazmi može biti korisna mjera za suradljivost. Vrijednosti cinka u mokraći veće od 2 mg/24 h te cinka u plazmi veće od 1250 mikrograma/l općenito upućuju na primjerenu suradljivost.

Kao kod svih lijekova koji snižavaju bakar prekomjerno liječenje nosi rizik deficijencije bakra, što je osobito štetno za djecu i trudnice jer je bakar potreban za pravilan rast i mentalni razvoj. Kod ovih skupina bolesnika, razinu bakra u mokraći treba održavati malo iznad gornje granice normalne vrijednosti ili u rasponu visokih normalnih vrijednosti (tj. 40 – 50 mikrograma/24 h).
Laboratorijsko praćenje, uključujući hematološki nadzor i određivanje lipoproteina treba također provoditi kako bi se otkrile rane manifestacije deficijencije bakra, poput anemije i/ili leukopenije koje proizlaze iz depresije koštane srži, te smanjenja HDL kolesterola i omjera HDL/ukupni kolesterol.
Kako deficijencija bakra također može uzrokovati mijeloneuropatiju, liječnici trebaju paziti na osjetilne I motoričke simptome I znakove koji potencijalno mogu indicirati početnu neuropatiju ili mijelopatiju u u bolesnika liječenih Wilzinom.

Ovojnica kapsule sadrži boju sunset yellow FCF (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi lijekovi za snižavanje bakra
Provedene su farmakodinamske studije na bolesnicima s Wilsonovom bolesti koji su primali kombinaciju Wilzina (50 mg tri puta dnevno) s askorbatnom kiselinom (1 g jednom dnevno), penicilaminom (250 mg četiri puta dnevno), i trientinom (250 mg četiri puta dnevno). One nisu pokazale značajan ukupni učinak na ravnotežu bakra iako se mogla primijetiti blaga interakcija cinka s kelatorima (penicilaminom i trientinom) uz smanjenje izlučivanja bakra stolicom, ali povećanje izlučivanja mokraćom, u usporedbi sa samim cinkom. Ovo je vjerojatno posljedica vezanja cinka kelatorom u određenoj mjeri, s posljedičnim smanjenjem učinka obje djelatne tvari.
Prilikom promjene bolesnikove terapije s kelirajućeg liječenja na terapiju održavanja Wilzinom, kelirajuće liječenje treba nastaviti i istodobno davati kroz 2-3 tjedna jer je toliko vremena potrebno da bi terapija cinkom dovela do maksimalne indukcije metalotioneina i potpune blokade apsorpcije bakra. Primjenu kelirajućeg liječenja i Wilzina treba vremenski odvojiti za najmanje 1 sat.

Drugi lijekovi
Apsorpciju cinka mogu smanjiti dodaci željeza i kalcija, tetraciklini i tvari koje sadrže fosfor, a cink može smanjiti apsorpciju željeza, tetraciklina, i fluorokinolona.

Hrana
Studije istodobne primjene cinka s hranom provedene na zdravim dobrovoljcima pokazale su da mnoge vrste hrane značajno usporavaju apsorpciju cinka (uključujući kruh, tvrdo kuhana jaja, kavu i mlijeko). Tvari u hrani, osobito fitati i vlakna, vežu cink i sprečavaju njegov ulazak u stanice crijeva. Međutim, čini se da proteini najmanje interferiraju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Podaci iz ograničenog broja trudnoća kod bolesnica s Wilsonovom bolesti koje su uzimale cink nisu dali naznake štetnih učinaka cinka na embrij/fetus i majku. Pet spontanih pobačaja i 2 malformacije (mikrocefalija i srčana greška koja se mogla ispraviti) zabilježeno je na 42 trudnoće.

Ispitivanja na životinjama provedene s različitim cinkovim solima ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Iznimno je važno da trudnice s Wilsonovom bolesti nastave svoje liječenje tijekom trudnoće. Odluku koje liječenje koristiti, cink ili kelirajući agens, treba donijeti liječnik. Doza se mora prilagoditi kako bi se garantiralo da fetus neće imati deficijenciju bakra i obavezno je pažljivo praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Dojenje
Cink se izlučuje u majčino mlijeko te kod dojenog djeteta može doći do deficijencije bakra uzrokovane cinkom. Stoga, treba izbjegavati dojenje tijekom terapije Wilzinom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Zabilježene nuspojave navedene su dolje, prema organskom sustavu i učestalosti.

Učestalost je definirana prema sljedećim pravilima: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).
Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	**Nuspojave**	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	*manje često:*	sideroblastična anemija, leukopenija
Poremećaji probavnog sustava	*često:*	iritacija želuca
Pretrage	*često:*	porast amilaze, lipaze i alkalne fosfataze u krvi

Anemija može biti mikro-, normo- ili makrocitna te je često povezana s leukopenijom. Pregled koštane srži obično pokazuje karakteristične "prstenaste sideroblaste" (tj. crvene krvne stanice u razvoju koje sadrže paranuklearne mitohondrije prepunjene željezom). Oni mogu biti rani pokazatelj deficijencije bakra i mogu se naglo oporaviti nakon smanjenja doze cinka. Međutim, moraju se razlikovati od hemolitičke anemije do koje često dolazi kada je povišen slobodni bakar u serumu kod nekontrolirane Wilsonove bolesti.

Najčešća nuspojava je iritacija želuca. Ona je obično najgora uz prvu jutarnju dozu i nestaje nakon prvih dana liječenja. Odgađanje prve doze do sredine jutra ili uzimanje doze s malo proteina obično mogu ublažiti simptome.

Nakon nekoliko tjedana liječenja može doći do porasta alkalne fosfataze, amilaze i lipaze u serumu, s vraćanjem njihovih vrijednosti na visoku normalnu razinu unutar prve godine ili prve dvije godine liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U literaturi su zabilježena tri slučaja akutnog oralnog predoziranja cinkovim solima (sulfatom ili glukonatom). Kod 35-godišnje žene peti dan nakon ingestije 6 g cinka (40 puta više od preporučene terapijske doze) došlo je do smrtnog ishoda koji je bio pripisan zatajenju bubrega i hemoragičnom pankreatitisu s hiperglikemijskom komom. Ista doza kod adolescenta koji je liječen ispiranjem čitavog crijeva nije dovela do nikakvih simptoma osim povraćanja. Drugi adolescent koji je uzeo 4 g cinka imao je 5 sati nakon toga razinu cinka u serumu od oko 50 mg/l te je samo imao tešku mučninu, povraćanje i vrtoglavicu.

U liječenju predoziranja treba izvršiti ispiranje želuca ili izazvati povraćanje što je brže moguće kako bi se odstranio neapsorbirani cink. Kelirajuću terapiju teškim metalima treba razmotriti ako je razina cinka u plazmi značajno povišena (> 10 mg/l).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX05.

Wilsonova bolest (hepatolentikularna degeneracija) je autosomno recesivan metabolički poremećaj jetrenog izlučivanja bakra putem žuči. Nakupljanje bakra u jetri dovodi do hepatocelularnog oštećenja i moguće ciroze. Kada se pređe kapacitet jetre za pohranu bakra, bakar se otpušta u krv te ga preuzimaju druga tkiva, poput mozga, što dovodi do poremećaja motorike i psihijatrijskih manifestacija. Bolesnici se mogu klinički očitovati pretežno jetrenim, neurološkim ili psihijatrijskim simptomima.

Aktivna skupina u cinkovom acetat dihidratu je cinkov kation, koji blokira crijevnu apsorpciju bakra iz hrane te reapsorpciju endogeno izlučenog bakra. Cink potiče proizvodnju metalotioneina u enterocitima, proteina koji veže bakar sprečavajući time njegov prijenos u krv. Vezani bakar se zatim eliminira stolicom nakon deskvamacije stanica crijeva.

Farmakodinamska ispitivanja pretrage metabolizma bakra kod bolesnika s Wilsonovom bolesti uključivale su određivanje ukupne ravnoteže bakra i unos radiaktivno označenog bakra. Dnevni raspored uzimanja 150 mg Wilzina raspodijeljenih u tri doze pokazao se učinkovitim u značajnom smanjenju apsorpcije bakra te induciranju negativne ravnoteže bakra.

5.2 Farmakokinetička svojstva

S obzirom da cink djeluje tako što utječe na unos bakra na razini stanica crijeva, farmakokinetičke procjene temeljene na razini cinka u krvi ne daju korisne informacije o bioraspoloživosti cinka na mjestu djelovanja.

Apsorpcija

Cink se apsorbira u tankom crijevu te kinetika njegove apsorpcije sugerira sklonost zasićenju pri porastu doza. Udio apsorpcije cinka negativno korelira s unosom cinka. Nalazi se u rasponu od 30 do 60% kod uobičajenog unosa putem prehrane (7-15 mg/d) i smanjuje se na 7% pri farmakološkim dozama od 100 mg/d.

Distribucija

U krvi se oko 80% apsorbiranog cinka raspoređuje u eritrocite, dok se većina preostalog cinka nalazi vezana za albumin i druge proteine plazme. Jetra je glavno mjesto pohrane cinka te je razina cinka u jetri povećana tijekom terapije održavanja cinkom.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije cinka iz plazme kod zdravih ispitanika iznosi oko 1 sat nakon doze od 45 mg. Eliminacija cinka prvenstveno je posljedica izlučivanja stolicom uz relativno malo putem mokraće i znoja. Izlučivanje stolicom najvećim je dijelom posljedica pasaže neapsorbiranog cinka, ali je također posljedica i endogenog crijevnog lučenja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedene su pretklinička ispitivanja sa cinkovim acetatom i s drugim cinkovim solima. Dostupni farmakološki i toksikološki podaci pokazali su velike sličnosti među cinkovim solima i među životinjskim vrstama.
Oralna LD50 je oko 300 mg cinka/kg tjelesne težine (oko 100 do 150 puta viša od terapijske doze kod ljudi). Studije toksičnosti ponavljanih doza utvrdile su da je doza bez zabilježenog učinka (NOEL, od engl. No Observed Effect Level) oko 95 mg cinka/kg tjelesne težine (oko 48 puta viša od terapijske doze kod ljudi).
Težina dokaza, iz *in vitro* i *in vivo* testova, upućuju da cink nema klinički značajnu genotoksičnu aktivnost.

Ispitivanja reproduktivne toksikologije provedene s različitim cinkovim solima nisu pokazale klinički značajne dokaze embriotoksičnosti, fetotoksičnosti ili teratogenosti.
Sa cinkovim acetat dihidratom nisu provedene konvencionalne studije karcinogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
kukuruzni škrob
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
sunset yellow FCF (E110)

Tinta za označavanje
crni željezov oksid (E172)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela HDPE bočica s polipropilenskim i HDPE zatvaračem koja sadrži umetak od pamučne vate.
Svaka bočica sadrži 250 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/286/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. listopad 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. listopad 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu/%3c

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj ovog odobrenja mora obavijestiti Europsku komisiju o marketinškim planovima vezanim za lijek odobren ovom odlukom.

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA I NALJEPNICA NA BOCI (Wilzin 25 mg tvrde kapsule)

1. NAZIV LIJEKA

Wilzin 25 mg tvrde kapsule
cink

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 25 mg cinka (što odgovara 83,92 mg cinkovog acetat dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

250 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/286/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Wilzin 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTRAŠNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA I NALJEPNICA NA BOCI (Wilzin 50 mg tvrde kapsule)

1. NAZIV LIJEKA

Wilzin 50 mg tvrde kapsule
cink

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 50 mg cinka (što odgovara 167,84 mg cinkovog acetat dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži E110. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

250 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/286/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Wilzin 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Wilzin 25 mg tvrde kapsule
Wilzin 50 mg tvrde kapsule
cink

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Wilzin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Wilzin
3. Kako uzimati Wilzin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Wilzin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Wilzin i za što se koristi

Wilzin pripada skupini lijekova nazvanih Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam.

Wilzin je indiciran za liječenje Wilsonove bolesti, koja je rijetki nasljedni poremećaj izlučivanja bakra. Bakar iz hrane, koji se ne može pravilno izlučiti, nakuplja se prvo u jetri, a zatim u drugim organima poput očiju i mozga. Ovo može dovesti do oštećenja jetre i neuroloških poremećaja. Wilzin blokira apsorpciju bakra iz crijeva i na taj način sprečava njegov prijenos u krv te njegovo daljnje nakupljanje u tijelu. Neapsorbirani bakar se zatim izlučuje stolicom.

Wilsonova bolest trajat će cijeloga bolesnikova života te je stoga potreba za ovim liječenjem doživotna.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Wilzin

Nemojte uzimati Wilzin
- ako ste alergični na cink ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Wilzin.
Wilzin se obično ne preporučuje za početno liječenje bolesnika sa znakovima i simptomima Wilsonove bolesti zbog njegova sporog početka djelovanja.

Ako se trenutno liječite drugim lijekom za snižavanje bakra, na primjer penicilaminom, Vaš liječnik može dodati Wilzin prije prekida početne terapije.

Kao i uz druge lijekove za snižavanje bakra poput penicilamina, Vaši simptomi se mogu pogoršati nakon započinjanja liječenja. U ovom slučaju, morate obavijestiti svog liječnika.

Da bi pratio Vaše stanje i liječenje Vaš će liječnik redovito kontrolirati Vašu krv i mokraću. To je iz razloga da se osigura da primate dovoljnu terapiju. Praćenje može otkriti dokaze nedovoljnog liječenja (višak bakra) ili pretjeranog liječenja (manjak bakra), od kojih oba mogu biti štetna, pogotovo za djecu koja rastu i trudnice.
Morate reći Vašem liječniku ako osjetite neuobičajenu mišićnu slabost ili nenormalni osjećaj u Vašim ekstremitetima jer to može upućivati na pretjerano liječenje.

Drugi lijekovi i Wilzin
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.
Molimo Vas da se posavjetujete sa svojim liječnikom prije uzimanja bilo kojih drugih lijekova koji mogu smanjiti učinkovitost Wilzina, poput željeza, dodatka kalcija, tetraciklina (antibiotika) ili fosfora. Suprotno tome, učinkovitost nekih lijekova, poput željeza, tetraciklina ili fluorokinolona (antibiotika), može biti smanjena pri upotrebi Wilzina.

Wilzin s hranom i pićem
Wilzin treba uzimati na prazan želudac, odvojeno od obroka. Vlakna iz hrane i neki mliječni proizvodi, posebice, usporavaju apsorpciju cinkovih soli. Neki bolesnici osjete želučane smetnje nakon jutarnje doze. Molimo, ako se ovo odnosi na Vas, taj problem raspravite sa svojim liječnikom koji se bavi liječenjem Wilsonove bolesti.
Ova nuspojava može se ublažiti odgađanjem prve dnevne doze do sredine jutra (između doručka i podnevnog obroka). Također se može ublažiti uzimanjem prve doze Wilzina s malom količinom hrane koja sadrži proteine, poput mesa (ali ne mlijeka).

Trudnoća i dojenje
Molimo Vas da se posavjetujete sa svojim liječnikom ukoliko planirate trudnoću. Vrlo je važno da nastavite liječenje nakupljanja bakra tijekom trudnoće.
Ukoliko ostanete trudni tijekom liječenja Wilzinom, Vaš će liječnik odlučiti koja je terapija i koja doza najbolja u Vašoj situaciji.

Ukoliko ste na terapiji Wilzinom trebate izbjegavati dojenje. Molimo, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nisu provedene studije o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Wilzin sadrži boju sunset yellow FCF (E110)
Wilzin 50 mg tvrde kapsule sadrže boju sunset yellow FCF (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Wilzin

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Za različite sheme doziranja Wilzin je dostupan u obliku tvrdih kapsula od 25 mg ili 50 mg.

- *Za odrasle*:
  Uobičajena doza je 1 tvrda kapsula Wilzina od 50 mg (ili 2 tvrde kapsule Wilzina od 25 mg) tri puta dnevno s maksimalnom dozom od 1 tvrde kapsule Wilzina od 50 mg (ili 2 tvrde kapsule Wilzina od 25 mg) pet puta dnevno.
- *Za djecu i adolescente:*
  Uobičajena doza je:
  - od 1 do 6 godina: 1 tvrda kapsula Wilzina od 25 mg dva puta dnevno
  - od 6 do 16 godina ako je tjelesna težina manja od 57 kg: 1 tvrda kapsula Wilzina od 25 mg tri puta dnevno

- od 16 godina ili ako je tjelesna težina veća od 57 kg: 2 tvrde kapsule Wilzina od 25 mg ili 1 tvrda kapsula Wilzina od 50 mg tri puta dnevno.

Uvijek uzimajte Wilzin na prazan želudac, barem jedan sat prije ili 2-3 sata nakon obroka.
Ako ne podnosite dobro jutarnju dozu (vidjeti dio 4) moguće ju je odgoditi do sredine jutra, između doručka i ručka. Također je moguće uzimati Wilzin s malo proteina, poput mesa.

Ako Vam je propisan Wilzin s drugim lijekom za snižavanje bakra, poput penicilamina, između uzimanja ova dva lijeka održavajte razmak od najmanje 1 sat.

Da biste dali Wilzin djeci koja nisu sposobna gutati kapsule, otvorite kapsulu te pomiješajte prah s malo vode (u koju može biti dodan šećer ili sirup).

Ako uzmete više Wilzina nego što ste trebali
Ako uzmete više Wilzina nego što Vam je propisano, možete osjetiti mučninu, vrtoglavicu ili povraćati. U ovom slučaju morate pitati svog liječnika za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Wilzin
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu pojedinačnu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ove nuspojave mogu se dogoditi s određenom učestalošću, koja je definirana na sljedeći način:
- vrlo često: pojavljuju se kod više od 1 na 10 bolesnika
- često: pojavljuju se kod 1 do 10 na 100 bolesnika
- manje često: pojavljuju se kod 1 do 10 na 1000 bolesnika
- rijetko: pojavljuju se kod 1 do 10 na 10 000 bolesnika
- vrlo rijetko: pojavljuju se kod manje od 1 na 10 000 bolesnika
- nepoznato: učestalost se ne može odrediti iz dostupnih podataka.

Često:
- Nakon uzimanja Wilzina, može doći do nadražaja želuca, osobito na početku liječenja.
- Zabilježene su promjene u krvnim pretragama, uključujući porast nekih enzima jetre i gušterače.

Manje često:
- Može doći do smanjenja broja crvenih i bijelih krvnih stanica.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Wilzin

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

- Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Wilzin sadrži

Djelatna tvar je cink. Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg cinka (što odgovara 83,92 mg cinkovog acetat dihidrata) ili 50 mg cinka (što odgovara 167,84 mg cinkovog acetat dihidrata).
Pomoćne tvari su kukuruzni škrob i magnezijev stearat. Ovojnica kapsule sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171) te ili brilliant blue FCF (E133) za Wilzin 25 mg ili sunset yellow FCF (E110) za Wilzin 50 mg. Tinta za označavanje sadrži crni željezov oksid (E172) i šelak.

Kako Wilzin izgleda i sadržaj pakiranja

Wilzin 25 mg je vodeno plava tvrda kapsula s otisnutom oznakom "93-376".
Wilzin 50 mg je narančasta neprozirna tvrda kapsula s otisnutom oznakom "93-377".
Dostupan je u pakiranjima od 250 tvrdih kapsula u polietilenskoj bočici zatvorenoj polipropilenskim i polietilenskim zatvaračem. Bočica također sadrži umetak od pamučne vate.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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
Tél : +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 1 47 73 64 58

Hrvatska
Recordati Rare Diseases
Tel. : +33 1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg
Recordati
Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

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

Malta
Recordati Rare Diseases
Tél : +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
Franţa

Slovenija

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

Ísland
Recordati AB.
Sími: +46 8 545 80 230
Svíþjóð

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

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

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

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 (0)8 545 80 230

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.