Wilzin 50 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Zink (das entspricht 167,84 mg Zinkacetat-Dihydrat).

Sonstige Bestandteile:

Jede Kapsel enthält 1,75 g Orangegelb S (E110)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Kapsel mit orangefarbenem, undurchsichtigem Ober- und Unterteil, mit dem Aufdruck „93-377“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Morbus Wilson.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Therapie mit Wilzin sollte unter Überwachung durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie des Morbus Wilson hat (siehe Abschnitt 4.4). Die Therapie mit Wilzin erfolgt lebenslänglich.

Die Dosis ist bei symptomatischen und präsymptomatischen Patienten gleich.

Wilzin ist in Form von Hartkapseln mit 25 mg oder 50 mg erhältlich.

- ***Erwachsene:***
  Die übliche Dosis beträgt 50 mg 3mal täglich mit einer Maximaldosis von 50 mg 5mal täglich.
- ***Kinder und Jugendliche:***
  Die Daten von Kindern unter 6 Jahren sind sehr limitiert, da die Erkrankung jedoch eine vollständige Penetranz zeigt, sollte eine prophylaktische Therapie so früh wie möglich in Erwägung gezogen werden. Folgende Dosis wird empfohlen:
  - von 1 bis 6 Jahren: 25 mg zweimal täglich
  - von 6 bis 16 Jahren mit einem Körpergewicht unter 57 kg: 25 mg dreimal täglich
  - ab 16 Jahren oder bei einem Körpergewicht über 57 kg: 50 mg dreimal täglich.
- ***Schwangere:***
  Eine Dosis von 25 mg 3mal täglich reicht normalerweise aus, die Dosis sollte jedoch dem Kupferspiegel angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

In allen Fällen sollte die Dosis den im Rahmen der therapeutischen Überwachung ermittelten Werten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wilzin muss auf leeren Magen eingenommen werden, mindestens 1 Stunde vor oder 2 – 3 Stunden nach den Mahlzeiten. Bei einer Unverträglichkeit seitens des Magens, die häufig bei Einnahme der morgendlichen Dosis auftritt, kann die Einnahme dieser Dosis bis zum Vormittag zwischen Frühstück und Mittagessen hinausgezögert werden. Wilzin kann auch mit einer kleinen Menge Eiweiß wie beispielsweise Fleisch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5)

Bei Kindern, die Kapseln nicht hinunterschlucken können, sollten diese geöffnet und deren Inhalt in einer kleinen Menge Wasser gelöst werden (eventuell mit Zucker oder Sirup gesüßtem Wasser).

Beim Wechsel einer Therapie mit Chelatbildnern zu einer Therapie mit Wilzin als Erhaltungstherapie sollte die Therapie mit Chelatbildnern noch 2 – 3 Wochen lang beibehalten und gleichzeitig gegeben werden, da dieser Zeitraum zur Induktion einer maximalen Metallothionein-Bildung und vollständigen Blockade der Kupferresorption mit einer Zinktherapie benötigt wird. Zwischen der Gabe des Chelatbildners und der von Wilzin sollte eine Zeitspanne von mindestens 1 Stunde liegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zinkacetat-Dihydrat wird aufgrund seines langsamen Wirkungseintritts nicht zur Initialtherapie bei symptomatischen Patienten empfohlen. Symptomatische Patienten müssen anfangs mit einem Chelatbildner behandelt werden; liegen die Kupferspiegel unterhalb toxischer Grenzwerte und sind die Patienten klinisch stabil, kann eine Erhaltungstherapie mit Wilzin in Erwägung gezogen werden. Zinkacetat-Dihydrat könnte dennoch anfangs bei symptomatischen Patienten in Kombination mit einem Chelatbildner eingesetzt werden, dabei wird die durch Zink induzierte Metallothionein-Produktion im Duodenum und nachfolgende wirksame Hemmung der Kupferresorption abgewartet.

Obgleich selten, kann eine klinische Verschlechterung zu Beginn der Therapie eintreten, wie sie auch bei Chelatbildnern berichtet wurde. Ob dies im Zusammenhang mit der Mobilisierung von Kupferspeichern oder mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung steht, ist bislang nicht bekannt. Tritt dies ein, wird ein Therapiewechsel empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei einem Therapiewechsel von einem Chelatbildner zu Wilzin bei Patienten mit portaler Hypertonie, wenn es diesen Patienten gut geht und sie die Therapie vertragen. Zwei Patienten von insgesamt 16 verstarben an hepatischer Dekompensation und fortgeschrittener portaler Hypertonie nach einem Wechsel von einer Penicillamin- zu einer Zinktherapie.

Therapieüberwachung
Das Therapieziel besteht darin, das freie Kupfer im Plasma (auch bezeichnet als “nicht an Caeruloplasmin gebundenes Kupfer im Plasma”) unter 250 Mikrogramm/l (normal: 100 bis 150 Mikrogramm/l) und die Kupferausscheidung im Urin unter 125 Mikrogramm/24 Std. (normal: <50 Mikrogramm/24 Std.) zu halten. Das nicht an Caeruloplasmin gebundene Kupfer im Plasma wird durch Subtraktion des an Caeruloplasmin gebundenen Kupfers vom gesamten Kupfer im Plasma berechnet, jedes Milligramm Caeruloplasmin enthält dabei 3 Mikrogramm Kupfer.
Die Urinausscheidung von Kupfer spiegelt genau das im Körper vorhandene Kupfer wider, überschüssiges Kupfer entsteht nur, wenn die Patienten nicht mit Chelatbildnern behandelt werden. Die Kupferspiegel im Urin sind normalerweise bei einer Therapie mit Chelatbildnern wie Penicillamin oder Trientin erhöht.
Der Kupfergehalt der Leber kann nicht zur Therapieüberwachung herangezogen werden, da hierbei nicht zwischen potenziell toxischem freiem Kupfer und an Metallothionein gebundenem Kupfer unterschieden wird.
Bei therapierten Patienten können Untersuchungen des Zinks im Urin und/oder Plasma ein wertvoller Messwert der Therapiecompliance sein. Eine Zinkausscheidung im Urin von über 2 mg/24 Std. und Zink im Plasma über 1250 Mikrogramm/l weisen im Allgemeinen auf eine ausreichende Compliance hin.
Ebenso wie alle gegen Kupfer wirksamen Arzneimittel birgt auch hier eine Überdosierung das Risiko eines Kupfermangels, der für Kinder und Schwangere besonders schädlich ist, da Kupfer für ein adäquates Wachstum und eine adäquate Gehirnentwicklung erforderlich ist. Bei diesen Patientengruppen sollten die Kupferspiegel im Urin leicht oberhalb der oberen Normgrenze oder im oberen Normbereich liegen (d.h. 40 bis 50 Mikrogramm/24 Std.).
Die Laborwerte inklusive Blutbild und Bestimmung der Lipoproteine sollten in Kontrolluntersuchungen ebenfalls überprüft werden, um Frühzeichen eines Kupfermangels wie Anämie und/oder Leukopenie durch eine Knochenmarksdepression sowie eine Erniedrigung von HDL-Cholesterin und des Verhältnisses von HDL zu Gesamtcholesterin zu erkennen.
Da Kupfermangel auch zu Myeloneuropathien führen kann, sollten die Ärzte von sensorischen und motorischen Symptomen und Anzeichen unterrichtet werden, die potentiell auf eine beginnende Neuropathie oder Myelopathie bei Patienten, die mit Wilzin behandelt werden, hinweisen können.
Die Kapselhülle enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere gegen Kupfer wirksame Arzneimittel
Pharmakodynamische Studien wurden bei Patienten mit Morbus Wilson mit einer Kombination aus Wilzin (50 mg 3mal täglich) mit Ascorbinsäure (1 g 1mal täglich), Penicillamin (250 mg 4mal täglich) und Trientin (250 mg 4mal täglich) durchgeführt. Es zeigte sich insgesamt keine signifikante Auswirkung auf das Kupfergleichgewicht, eine geringfügige Wechselwirkung von Zink mit Chelatbildnern (Penicillamin und Trientin) konnte jedoch nachgewiesen werden; hierbei traten im Vergleich zu einer Zink-Monotherapie eine verringerte Kupferausscheidung im Stuhl, aber eine erhöhte Ausscheidung von Kupfer im Urin auf. Dies beruht vermutlich teilweise auf einer Komplexbildung von Zink mit dem Chelatbildner, wodurch die Wirksamkeit beider aktiver Bestandteile reduziert wird. Beim Umstellen des Patienten von einer Therapie mit Chelatbildnern auf Wilzin als Erhaltungstherapie sollte die Therapie mit Chelatbildnern noch 2 – 3 Wochen lang beibehalten und gleichzeitig gegeben werden, da dieser Zeitraum zur Induktion einer maximalen Metallothionein-Bildung und vollständigen Blockade der Kupferresorption mit einer Zinktherapie benötigt wird. Zwischen der Gabe des Chelatbildners und der von Wilzin sollte eine Zeitspanne von mindestens 1 Stunde liegen.
Andere Arzneimittel
Die Zinkresorption kann durch Eisen und Kalziumersatzpräparate, Tetracycline und phosphorhaltige Verbindungen reduziert werden, während Zink seinerseits die Resorption von Eisen, Tetracyclinen und Fluorchinolonen verringern kann.
Nahrungsmittel
In Studien zur gleichzeitigen Gabe von Zink mit Nahrungsmitteln bei gesunden Freiwilligen zeigte sich, dass die Zinkresorption durch viele Nahrungsmittel (einschließlich Brot, hartgekochte Eier, Kaffee und Milch) signifikant verzögert wurde. In Nahrungsmitteln enthaltene Substanzen, insbesondere Phytate und Ballaststoffe, binden Zink und verhindern seinen Eintritt in die Darmzellen. Eiweiß scheint jedoch zu den geringsten Interferenzen zu führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Morbus Wilson lassen nicht auf schädliche Auswirkungen von Zink auf die Gesundheit des Embryo/Fetus oder der Mutter schließen. Bei 42 Schwangerschaften wurde über 5 Fehlgeburten und 2 Fehlbildungen (Mikrozephalie und korrigierbarer Herzfehler) berichtet.
Tierexperimentelle Studien, die mit unterschiedlichen Zinksalzen durchgeführt wurden, lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist äußerst wichtig, dass Schwangere mit Morbus Wilson ihre Therapie während der Schwangerschaft fortsetzen. Welche Therapie verwendet werden sollte, Zink oder Chelatbildner, sollte vom Arzt entschieden werden. Dosisanpassungen, mit denen garantiert wird, dass der Fetus keinen Kupfermangel erleidet, müssen vorgenommen werden. Eine engmaschige Überwachung der Patientin ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Zink wird über die Muttermilch ausgeschieden; beim gestillten Säugling kann dadurch ein durch Zink induzierter Kupfermangel auftreten. Daher sollte während einer Wilzin-Therapie nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit getrennt aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, ≤1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse		***Unerwünschte Arzneimittelwirkungen***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich:	Sideroblastische Anämie, Leukopenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig:	Magenreizung
Untersuchungen	Häufig:	Amylase, Lipase und alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Eine Anämie kann mikro-, normo- oder makrozytär sein und geht häufig mit einer Leukopenie einher. Eine Knochenmarkspunktion zeigt häufig charakteristische „Ringsideroblasten“ (d.h. sich entwickelnde rote Blutkörperchen, die mit Eisen gesättigte paranukleäre Mitochondrien enthalten). Diese können Frühzeichen eines Kupfermangels sein, sie können sich nach Reduktion der Zinkdosis rasch erholen. Sie müssen jedoch von einer hämolytischen Anämie unterschieden werden, die häufig auftritt, wenn bei nicht kontrolliertem Morbus Wilson das freie Kupfer im Serum erhöht ist.

Die häufigste Nebenwirkung ist eine Magenreizung. Diese ist üblicherweise bei der ersten morgendlichen Dosis am schlimmsten und legt sich nach den ersten Behandlungstagen. Eine verzögerte Einnahme der ersten Dosis am Vormittag oder eine Einnahme der Dosis mit einer geringen Menge Eiweiß lindert üblicherweise die Symptome.

Erhöhungen der alkalischen Phosphatase, Amylase und Lipase im Serum können nach einigen Therapiewochen auftreten, die Spiegel sinken innerhalb des ersten oder der ersten beiden Therapiejahre üblicherweise wieder auf hochnormale Werte ab.

4.9 Überdosierung

In der Literatur sind drei Fälle einer akuten oralen Überdosis mit Zinksalzen (Sulfat oder Gluconat) angegeben. Eine 35 Jahre alte Frau starb am fünften Tag nach Einnahme von 6 g Zink (das 40fache der empfohlenen therapeutischen Dosis), der Tod wurde auf Nierenversagen und eine hämorrhagische Pankreatitis mit hyperglykämischem Koma zurückgeführt. Die gleiche Dosis führte bei einem Jugendlichen, der mit Magen-Darm-Spülung behandelt wurde, zu keinerlei Symptomen außer Erbrechen. Ein weiterer Jugendlicher, der 4 g Zink einnahm, hatte 5 Stunden später Zinkspiegel im Serum von etwa 50 mg/l und litt lediglich unter schwerwiegender Übelkeit, Erbrechen und Schwindel.

Als Therapie einer Überdosierung sollte so schnell wie möglich eine Magenspülung durchgeführt oder Erbrechen induziert werden, um nicht resorbiertes Zink zu entfernen. Eine Therapie zur Chelatbildung bei Schwermetallvergiftung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die Zinkspiegel im Plasma deutlich erhöht sind (>10 mg/l).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel
ATC-Code: A16AX05.

Der Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) ist eine autosomal rezessive Stoffwechselkrankheit der hepatischen Exkretion von Kupfer über die Galle. Eine Kupferakkumulation in der Leber führt zu einer Leberzellschädigung und schließlich zu einer Zirrhose. Wird die Kupferspeicherkapazität der Leber überschritten, wird Kupfer ins Blut freigesetzt und extrahepatisch aufgenommen, beispielsweise im Gehirn, was zu motorischen und psychiatrischen Störungen führt. Die Patienten können klinisch vorwiegend hepatische, neurologische oder psychiatrische Symptome aufweisen.

Der aktive Bestandteil von Zinkacetat-Dihydrat ist das Zink-Kation, das die intestinale Resorption von Kupfer

aus der Nahrung und die Resorption von endogen sezerniertem Kupfer blockiert. Zink induziert die Produktion von Metallothionein in den Enterozyten, einem Protein, das Kupfer bindet und somit dessen Austritt ins Blut hemmt. Das gebundene Kupfer wird dann nach Desquamation der Darmzellen mit dem Stuhl ausgeschieden.
Pharmakodynamische Studien des Kupfermetabolismus bei Patienten mit Morbus Wilson umfassten eine Bestimmung der Kupfer-Nettobilanz und der Aufnahme radioaktiv markierten Kupfers. Eine tägliche Aufnahme von 150 mg Wilzin in drei Gaben erwies sich als wirksam zur signifikanten Reduktion der Kupferresorption und Induktion einer negativen Kupferbilanz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Da der Wirkmechanismus von Zink auf der Aufnahme von Kupfer durch die Darmzelle beruht, bieten pharmakokinetische Untersuchungen auf Basis der Blutspiegel von Zink keine sinnvollen Informationen zur Bioverfügbarkeit von Zink am Wirkort.
Zink wird im Dünndarm resorbiert und seine Resorptionskinetik deutet auf eine Sättigungstendenz bei ansteigenden Dosierungen hin. Die fraktionelle Zinkresorption ist negativ mit der Zinkaufnahme korreliert. Sie liegt bei normaler Zinkaufnahme mit der Nahrung (7 – 15 mg/Tag) im Bereich von 30 – 60% und verringert sich bei pharmakologischen Dosierungen von 100 mg/Tag auf 7%.
Im Blut werden etwa 80% des resorbierten Zinks auf die Erythrozyten verteilt, der größte Teil des restlichen Zinks wird an Albumin und andere Plasmaproteine gebunden. Die Leber ist der Hauptspeicher für Zink und die Zinkspiegel in der Leber erhöhen sich im Verlauf einer Erhaltungstherapie mit Zink.
Die Plasma-Eliminationshalbwertzeit von Zink beträgt bei gesunden Probanden nach einer Dosis von 45 mg etwa 1 Stunde. Die Zinkelimination ist primär eine Folge der Ausscheidung im Stuhl, relativ wenig wird über Urin und Schweiß ausgeschieden. Der größte Teil des mit dem Stuhl ausgeschiedenen Zinks besteht aus nicht resorbiertem Zink, aber auch aus Zink aus der endogenen Darmsekretion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden präklinische Studien mit Zinkacetat und anderen Zinksalzen durchgeführt. Verfügbare pharmakologische und toxikologische Daten wiesen starke Ähnlichkeiten zwischen verschiedenen Zinksalzen und zwischen einzelnen Tierarten auf.
Die orale LD_{50} beträgt etwa 300 mg Zink/kg Körpergewicht (etwa das 100 – 150fache der humantherapeutischen Dosis). Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe zeigten, dass der NOEL (No Observed Effect Level) etwa 95 mg Zink/kg Körpergewicht beträgt (etwa das 48fache der humantherapeutischen Dosis).
Zahlreiche Belege aus in vitro- und in vivo-Studien weisen darauf hin, dass Zink keine klinisch relevante genotoxische Wirkung besitzt.
Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit unterschiedlichen Zinksalzen durchgeführt wurden, ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf eine Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität.
Es wurden keine konventionellen Studien zur Karzinogenität mit Zinkacetat-Dihydrat durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Maisstärke
Magnesiumstearat
Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Gelborange S (E 110)
Drucktinte
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Schellack

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße HDPE-Flasche mit Verschluss aus Polypropylen und HDPE und einem Füllstoff (Baumwollwatte). Jede Flasche enthält 250 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”

70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/04/286/002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Oktober 2004 / 13. Oktober 2009

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.