

Wilzin

R F

Recordati

Kapsel, hård 50 mg

(Orange ogenomskinlig hård kapsel, märkt "93-377")

Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning

Aktiv substans:

Zinkacetatdihydrat

ATC-kod:

A16AX05

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Wilzin kapsel, hård 25 mg och 50 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 04/2019

Indikationer

Behandling av Wilsons sjukdom.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Behandling med Wilzin bör initieras under uppsikt av en läkare med erfarenhet av behandling av Wilsons sjukdom (se avsnitt Varningar och försiktighet). Behandling med Wilzin är livslång.

Det är ingen skillnad i dos mellan symtomatiska och presymtomatiska patienter.
Wilzin finns tillgängligt som 25 mg eller 50 mg hårda kapslar.

- *Vuxna:*

Den vanliga dosen är 50 mg tre gånger dagligen med en maximal dos på 50 mg fem gånger dagligen.

- *Barn och ungdomar:*

Data är väldigt begränsade hos barn under sex år men profylaktisk behandling bör övervägas så tidigt som möjligt. De rekommenderade doserna är följande:

- från 1 till 6 år: 25 mg två gånger dagligen
- från 6 till 16 år om kroppsvikten är under 57 kg: 25 mg tre gånger dagligen
- från 16 år eller om kroppsvikten är över 57 kg: 50 mg tre gånger dagligen.

- *Gravida kvinnor:*

En dos på 25 mg tre gånger dagligen är vanligtvis effektiv men dosen bör justeras enligt kopparnivåer (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Graviditet).

I samtliga fall bör dosen justeras enligt terapeutisk monitorering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Wilzin måste tas på fastande mage, minst en timme före eller två-tre timmar efter måltider. Vid händelse av gastrisk intolerans, som ofta uppstår med morgondosen, kan denna dos skjutas upp till mitt på förmiddagen, mellan frukost och lunch. Det är också möjligt att ta Wilzin med lite protein, såsom kött (se avsnitt Interaktioner).

Till barn som inte kan svälja kapslarna, bör kapslarna öppnas och innehållet blandas med lite vatten (möjligtvis vatten smaksatt med socker eller sirap).

När en patient byter från behandling med kelatbildande läkemedel till underhållsbehandling med Wilzin, bör samtidig behandling med kelerande läkemedel fortgå under två till tre veckor, eftersom detta är den tid det tar för zinkbehandlingen att inducera maximal metallotioneininduktion och full blockad av kopparabsorption. Kelerande läkemedel och Wilzin bör ges med minst en timmes mellanrum.

Varningar och försiktighet

Zinkacetatdihydrat rekommenderas ej som initial terapi hos symtomatiska patienter på grund av att dess verkan inträder långsamt. Symtomatiska patienter måste initialt behandlas med ett kelaterande läkemedel; först när kopparnivåerna ligger under toxiska tröskelvärden och patienterna är kliniskt stabila, kan underhållsbehandling med Wilzin övervägas.

Medan man inväntar zinkinducerad duodenal metallotioneinproduktion och åtföljande effektiv inhibering av kopparabsorption, kan emellertid zinkacetatdihydrat administreras initialt hos symtomatiska patienter i kombination med ett kelerande läkemedel.

Även om det är ovanligt kan det ske en klinisk försämring i början av behandlingen, vilket också har rapporterats med kelatbildande läkemedel. Huruvida detta är relaterat till mobilisering av koppardepåer eller till ett naturligt sjukdomsförlopp är fortfarande oklart. I denna situation rekommenderas ett terapibyte.

Försiktighet bör vidtas när patienter med portal hypertension byter från ett kelaterande läkemedel till Wilzin, när sådana patienter mår bra och behandlingen tolereras. Två patienter av 16 stycken dog på grund av hepatisk dekomensation och avancerad portal hypertension efter att ha bytt från penicillamin till zinkbehandling.

Terapeutisk monitorering

Målet med behandlingen är att upprätthålla fritt koppar i plasma (också känt som icke-ceruloplasminkoppar i plasma) under 250 mikrogram/l (normalt: 100-150 mikrogram/l) och urinutsöndring av koppar under 125 mikrogram/24 timmar (normalt: < 50 mikrogram/24 timmar). Icke-ceruloplasminkoppar i plasma beräknas genom att subtrahera ceruloplasminbundet koppar från totalt koppar i plasma, givet att varje milligram av ceruloplasmin innehåller 3 mikrogram koppar.

Endast när patienterna inte står på behandling med kelaterande läkemedel är urinutsöndringen av koppar en exakt återspeglings av hur mycket överskott av koppar som finns i kroppen. Kopparnivåer i urinen ökar vanligtvis vid behandling med kelaterande läkemedel såsom penicillamin eller trientin.

Nivån av hepatiskt koppar kan inte användas för att monitorera terapin, eftersom det inte skiljer mellan potentiellt toxiskt fritt koppar och metallotioneinbundet koppar.

Hos behandlade patienter kan analyser av zink i urin och/eller plasma vara ett användbart mått på compliance. Zinkvärden i urin över 2 mg/24 timmar och zink i plasma över 1250 mikrogram/l indikerar vanligtvis adekvat compliance.

Som med alla anti-kopparpreparat innebär överbehandling en risk för kopparbrist, vilket är speciellt skadligt för barn och gravida kvinnor, eftersom koppar krävs för en normal tillväxt och mental utveckling. I dessa patientgrupper bör kopparnivåer i urinen hållas lite över de övre normala gränsvärdena eller i det övre normala intervallet (dvs. 40-50 mikrogram/24 timmar).

Laborativ uppföljning med hematologisk övervakning och bestämning av lipoproteiner bör också göras för att upptäcka tidiga tecken på kopparbrist, såsom anemi och/eller leukopeni som ett resultat av benmärgsdepression, liksom en minskning av kvoten mellan HDL-kolesterol och HDL/total-kolesterol.

Då kopparbrist också kan orsaka myeloneuropati bör läkare vara särskilt uppmärksamma på sensoriska och motoriska symptom och tecken som eventuellt kan tyda på neuropati eller myelopati hos patienter som behandlats med Wilzin.

Para-orange (E110)

Hos Wilzin 50 mg hårda kapslar innehåller kapselhöljet 1,75 mg para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Interaktioner

Andra anti-kopparpreparat

Farmakodynamiska studier utfördes på patienter med Wilsons sjukdom med en kombination av Wilzin (50 mg tre gånger dagligen) och askorbinsyra (1 g en gång dagligen), penicillamin (250 mg fyra gånger dagligen) och trientin (250 mg fyra gånger dagligen). Studierna visade ingen signifikant övergripande effekt på kopparbalansen trots att svaga interaktioner mellan zink och kelatkomplexbildare (penicillamin och trientin) kunde detekteras med minskad fekal utsöndring, men ökad urinutsöndring, av koppar jämfört med enbart zink. Detta beror förmodligen på att kelatkomplexbildaren till viss del binder zink och följaktligen reducerar effekten av de båda aktiva substanserna.

När en patient byter från behandling med kelatbildande läkemedel till underhållsbehandling med Wilzin, bör samtidig behandling med kelerande läkemedel fortgå under två till tre veckor, eftersom detta är den tid det tar för zinkbehandlingen att inducera maximal metallotioneininduktion och full blockad av kopparabsorption. Kelerande läkemedel och Wilzin bör ges med minst en timmes mellanrum.

Andra läkemedel

Absorptionen av zink kan reduceras av järn- och kalciumtillskott, tetracykliner och fosforinnehållande föreningar, medan zink kan reducera absorptionen av järn, tetracykliner och fluorokinoloner.

Mat

Studier på samtidig administrering av zink med mat som utförts på friska frivilliga visade att absorptionen av zink försenades signifikant av många livsmedel (inklusive bröd, hårdkokta ägg, kaffe och mjölk). Substanser i mat, speciellt fytater och fibrer, binder zink och hindrar det från att tränga in i intestinalcellerna. Protein verkar dock påverka minst.

Graviditet

Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter hos patienter med Wilsons sjukdom tyder inte på skadliga effekter av zink på embryo/foster eller på den gravida kvinnan. Fem missfall och två missbildningar (mikrocefali och korrigierbar hjärtdefekt) rapporterades utav 42 graviditeter.

Djurstudier utförda med olika zinksalter tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Det är mycket viktigt att gravida patienter med Wilsons sjukdom fortsätter sin behandling under graviditeten. Vilken behandling som bör användas, zink eller kelaterande läkemedel, bör bestämmas av läkaren. Dosjusteringar måste göras för att garantera att fostret inte får kopparbrist och noggrann monitorering av patienten är obligatorisk (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Amning

Zink utsöndras i human bröstmjolk och zinkinducerad kopparbrist hos det ammande barnet kan inträffa. Därför bör amning undvikas under behandling med Wilzin.

Trafik

Inga studier har utförts.

Biverkningar

Rapporterade biverkningar finns listade nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> sideroblastisk anemi, leukopeni
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> Gastrisk irritation
Undersökningar	<i>Vanliga:</i> Ökning av amylas, lipas och alkalisk fosfatase i blodet

Anemi kan vara mikro-, normo- eller makrocytisk och associeras ofta med leukopeni.

Benmärgsundersökning visar vanligtvis karakteristiska "ringsideroblaster" (dvs utveckling av röda blodkroppar som innehåller järnfyllda paranukleära mitokondrier). Dessa kan vara tidiga tecken på kopparbrist och kan förbättras snabbt vid reduktion av zinkdosen. De måste dock särskiljas från hemolytisk

anemi, som vanligtvis inträffar vid okontrollerad Wilsons sjukdom där nivåerna av fritt koppar i serum är förhöjda.

Den vanligaste biverkningen är gastrisk irritation. Detta är vanligtvis värst i samband med den första morgondosen och försvinner efter de första behandlingsdagarna. Symptomen kan vanligtvis lindras genom att skjuta upp dosen till mitten på förmiddagen eller genom att ta dosen med lite protein.

Nivåerna av alkalisk fosfatas, amylas och lipas i serum kan öka efter några veckors behandling. Nivåerna återgår vanligtvis till det övre normalområdet inom det första eller andra behandlingsåret.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Tre fall av akut oral överdos med zinksalter (sulfat eller glukonat) har rapporterats i litteraturen. Ett dödsfall inträffade hos en 35-årig kvinna på den femte dagen efter intag av 6 g zink (40 gånger den föreslagna terapeutiska dosen), där grundorsaken var njursvikt och hemorragisk pankreatit med hyperglykemisk koma. Samma dos given till en ungdom som behandlades med heltarmssköljning ledde inte till några symptom förutom kräkningar. Ytterligare en ungdom som intog 4 g zink hade zinknivåer i serum på ungefär 50 mg/l fem timmar senare och upplevde endast kraftigt illamående, kräkningar och yrsel.

Överdoser bör behandlas med magsköljning eller inducerad kräkning så snart som möjligt för att få bort zink som ej absorberats. Tungmetallkelaterande behandling bör övervägas om zinknivåerna i plasma har ökat markant (> 10 mg/l).

Farmakodynamik

Wilsons sjukdom (hepatolentikulär degeneration) är en autosomal recessiv metabolisk defekt av hepatisk utsöndring av koppar till gallan. Kopparackumulering i levern leder till hepatocellulär skada och cirros. När leverns kapacitet att lagra koppar överstigs frisätts koppar i blodet och tas upp i extra-hepatisk vävnad som till exempel hjärnan, vilket resulterar i motoriska störningar och psykiatriska symptom. Patienterna kan kliniskt uppvisa övervägande hepatiska, neurologiska eller psykiatriska symptom.

Den aktiva delen hos zinkacetatdihydrat är zinkkationen som blockerar den intestinala absorptionen av koppar från födan och reabsorptionen av endogent utsöndrad koppar. Zink inducerar produktionen av metallothionein i enterocyter, ett protein som binder koppar och därmed förhindrar dess överföring till blodet. Bundet koppar elimineras sedan i samband med att enterocyterna förnyas och döda tarmceller avgår med avföringen.

Farmakodynamiska undersökningar av kopparmetabolism hos patienter med Wilsons sjukdom inkluderade bestämning av nettokopparbalans och upptag av radioaktivt märkt koppar. En daglig dos på 150 mg Wilzin fördelat på tre administreringar visade sig vara effektivt med avseende på signifikant reduktion av kopparabsorption och induktion av negativ kopparbalans.

Farmakokinetik

Eftersom verkningsmekanismen hos zink är en effekt på kopparupptag på intestinal cellnivå, ger inte farmakokinetiska undersökningar baserade på zinknivåer i blodet någon användbar information om zinks biotillgänglighet vid verkningsstället.

Zink absorberas i tunntarmen och dess absorptionskinetik pekar på en tendens till mättnad vid ökande doser. Fraktionell zinkabsorption är negativt korrelerad med zinkintag. Det sträcker sig från 30 till 60 % vid normalt matintag (7-15 mg/dag) och minskar till 7 % vid farmakologiska doser på 100 mg/dag.

Ungefär 80 % av absorberat zink i blodet distribueras till erytrocyterna och det mesta av återstoden binds till albumin och andra plasmaproteiner. Zink lagras huvudsakligen i levern och de hepatiska zinknivåerna ökar under underhållsbehandlingen med zink.

Zinks eliminationshalveringstid i plasma hos friska frivilliga försökspersoner är ungefär en timme efter en dos på 45 mg. Zink elimineras primärt via fekal exkretion och relativt lite via urin och svett. Den fekala exkretionen beror till största delen på passage av icke absorberat zink men är också ett resultat av endogen intestinal utsöndring.

Prekliniska uppgifter

Man har utfört prekliniska studier med zinkacetat och med andra zinksalter. Tillgängliga farmakologiska och toxikologiska data visade stora likheter mellan olika zinksalter och djurarter.

Oralt LD₅₀ är ungefär 300 mg zink/kg kroppsvikt (ungefär 100 till 150 gånger den humana terapeutiska dosen). Toxicitetsstudier med upprepade dosering har fastslagit att NOEL (No Observed Effect Level) är ungefär 95 mg zink/kg kroppsvikt (ungefär 48 gånger den humana terapeutiska dosen).

In vitro- och *in vivo*-tester pekar på att zink inte har någon kliniskt relevant genotoxisk aktivitet.

Reproduktionstoxicitetsstudier som gjorts med olika zinksalter visade inga kliniskt signifikanta belägg för embryotoxicitet, fostertoxicitet eller teratogenicitet.

Inga konventionella karcinogenicitetsstudier har utförts med zinkacetatdihydrat.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje hård kapsel innehåller 25 mg zink (vilket motsvarar 83,92 mg zinkacetatdihydrat) eller 50 mg zink (vilket motsvarar 167,84 mg zinkacetatdihydrat).

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll: majsstärkelse, magnesiumstearat

Kapselhölje 25 mg: gelatin, titandioxid (E171), brilliantblått FCF (E133)

Kapselhölje 50 mg: gelatin, titandioxid (E171), 1,75 mg para-orange (E110)

Tryckfärg: svart järnoxid (E172), shellac

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 25 mg Vattenblå ogenomskinlig hård kapsel, märkt "93-376"

250 kapsel/kapslar burk, 2072:50, F

Kapsel, hård 50 mg Orange ogenomskinlig hård kapsel, märkt "93-377"

250 kapsel/kapslar burk, 3755:42, F