

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Wilzin 25 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 25 mg de zinc (correspondant à 83,92 mg d'acétate de zinc dihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule possédant un corps et une coiffe opaques de couleur bleu d'eau, portant la référence « 93-376 » imprimée.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie de Wilson.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Wilzin doit être instauré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson (voir rubrique 4.4). Wilzin est un traitement à vie.

Il n'existe pas de différence de posologie entre les patients symptomatiques et les patients pré-symptomatiques.

Wilzin existe en gélules de 25 mg et de 50 mg.

- Adultes :  
La posologie usuelle est de 50 mg 3 fois par jour, avec une dose maximale de 50 mg 5 fois par jour.
- Enfants et adolescents :  
Il n'existe que peu de données chez les enfants de moins de six ans, mais comme la maladie est entièrement pénétrante, le traitement prophylactique doit être envisagé le plus tôt possible. La posologie recommandée est la suivante :
  - entre 1 et 6 ans : 25 mg deux fois par jour
  - entre 6 et 16 ans, si le poids est inférieur à 57 kg : 25 mg trois fois par jour
  - à partir de 16 ans ou si le poids corporel dépasse 57 kg : 50 mg trois fois par jour.
- Femmes enceintes :  
Une dose de 25 mg trois fois par jour est généralement efficace, mais la posologie doit être adaptée en fonction des concentrations plasmatiques et urinaires en cuivre
- (voir les rubriques 4.4 et 4.6).

Dans tous les cas, la posologie doit être adaptée en fonction du suivi thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Wilzin doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après les repas. En cas d'intolérance gastrique, survenant fréquemment lors la prise du matin, cette prise peut être retardée jusqu'au milieu de la matinée, entre le petit déjeuner et le déjeuner. Il est également possible de prendre Wilzin avec un peu de protéines, avec de la viande par exemple (voir rubrique 4.5).

Chez les enfants ne pouvant pas avaler les gélules, celles-ci doivent être ouvertes et leur contenu mis en suspension dans un peu d'eau (qui peut être sucrée ou aromatisée avec un sirop).

Lors du relais d'un traitement chélateur par Wilzin comme le traitement d'entretien, l'agent chélateur doit être poursuivi et co-administré pendant 2 à 3 semaines, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que le traitement par le zinc produise une induction maximale de la métallothionéine et un blocage complet de l'absorption du cuivre. L'administration de l'agent chélateur et celle de Wilzin doivent être séparées d'au moins 1 heure.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

L'acétate de zinc dihydraté comme traitement initial des patients symptomatiques n'est pas recommandé en raison de son long délai d'action. Les patients symptomatiques doivent être traités par un agent chélateur dans un premier temps ; lorsque les concentrations en cuivre sont en dessous du seuil toxique et que les patients sont stabilisés d'un point de vue clinique, il est possible d'envisager un traitement d'entretien par Wilzin. Néanmoins, en attendant la production duodénale de métallothionéine induite par le zinc et l'inhibition effective de l'absorption du cuivre qui en résulte, l'administration initiale d'acétate de zinc dihydraté, associée à un agent chélateur, est possible chez les patients symptomatiques.

Bien que rare, une aggravation clinique peut se produire en début de traitement, comme cela a également été décrit avec les agents chélateurs. On ne sait pas si cette aggravation est liée à la mobilisation des réserves de cuivre ou à l'évolution naturelle de la maladie. Il est recommandé de modifier traitement dans cette situation.

Prendre les précautions nécessaires lors du relais d'un agent chélateur par Wilzin chez des patients présentant une hypertension portale, lorsque ces patients vont bien et que le traitement est bien toléré. Deux patients d'une série de 16 sont morts de décompensation hépatique et d'hypertension portale à un stade avancé après relais de leur traitement par pénicillamine avec un traitement par le zinc.

#### *Suivi thérapeutique*

Le traitement vise à maintenir les concentrations en cuivre libre plasmatique (également appelé cuivre plasmatique non lié à la céruléoplasmine) en dessous de 250 microgrammes/l (taux normal : 100 à 150 microgrammes/l) et l'excrétion urinaire en dessous de 125 microgrammes/24 h (taux normal : < 50 microgrammes/24 heures). Le cuivre plasmatique non lié à la céruléoplasmine est calculé en soustrayant le cuivre lié à la céruléoplasmine du cuivre plasmatique total, sachant que chaque milligramme de céruléoplasmine contient 3 microgrammes de cuivre.

L'excrétion urinaire de cuivre reflète précisément la surcharge en cuivre de l'organisme, uniquement chez les patients qui ne sont pas traités par un agent chélateur. Les concentrations en de cuivre urinaire sont généralement augmentées sous traitement chélateur tel que la pénicillamine ou la trientine.

La mesure du niveau de cuivre hépatique ne peut pas être utilisée pour le suivi thérapeutique car il ne distingue pas le cuivre libre potentiellement toxique du cuivre lié à la métallothionéine.

Chez les patients traités, les dosages urinaires et (ou) plasmatiques du zinc peuvent être utiles pour évaluer l'observance du traitement. Des concentrations en zinc urinaire supérieures à 2 mg/24 heures et de zinc plasmatique supérieurs à 1250 microgrammes/litre indiquent généralement une bonne observance.

Comme avec tous les agents anti-cuivre, tout surdosage peut entraîner un risque de déficit en cuivre, particulièrement nocif chez les enfants et les femmes enceintes car le cuivre est nécessaire à la croissance et au développement mental. Dans ces groupes de patients, les concentrations en cuivre urinaire doivent être maintenues légèrement au dessus de la limite supérieure de la normale ou à la limite supérieure de la normale (soit 40 à 50 microgrammes/24 heures).

Un suivi biologique comprenant la surveillance des paramètres hématologiques et le dosage des lipoprotéines doit également être réalisé afin de détecter les manifestations précoces d'un déficit en cuivre, tels qu'une anémie et (ou) une leucopénie résultant d'une aplasie médullaire et une diminution du cholestérol HDL et du rapport HDL/cholestérol total.

Dans la mesure où une carence en cuivre peut également entraîner une myélonéuropathie, les médecins doivent se montrer vigilants en cas de symptômes moteurs et sensoriels, pouvant révéler un début de neuropathie ou de myélopathie chez des patients traités par Wilzin.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### *Autres agents anti-cuivre*

Des études pharmacodynamiques ont été réalisées chez des patients atteints de la maladie de Wilson en associant Wilzin (50 mg trois fois par jour) avec l'acide ascorbique (1 g une fois par jour), la pénicillamine (250 mg quatre fois par jour) et la trientine (250 mg quatre fois par jour). Elles n'ont mis en évidence aucun effet global significatif sur le bilan du cuivre bien qu'une légère interaction du zinc avec les chélateurs (pénicillamine et trientine) ait été détectée avec une excrétion fécale diminuée et une excrétion urinaire augmentée du cuivre par rapport au zinc seul. Cela est probablement dû dans une certaine mesure à la formation d'un complexe entre le zinc et le chélateur, réduisant ainsi l'effet des deux substances actives.

Lors du relais d'un traitement chélateur par Wilzin comme traitement d'entretien, l'agent chélateur doit être poursuivi et co-administré pendant 2 à 3 semaines, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que le traitement par zinc produise une induction maximale de la métallothionéine et un blocage complet de l'absorption du cuivre. L'administration d'un agent chélateur et celle de Wilzin doivent être séparées d'au moins 1 heure.

##### *Autres médicaments*

L'absorption de zinc peut être réduite par les compléments de fer et de calcium, les tétracyclines et les composés phosphorés, alors que le zinc peut réduire l'absorption du fer, des tétracyclines et des fluoroquinolones.

##### *Aliments*

Les études de co-administration de zinc et d'aliments, réalisées chez des volontaires sains, ont montré que l'absorption de zinc était significativement retardée par de nombreux aliments (tels que le pain, les œufs durs, le café et le lait). Les substances contenues dans les aliments, notamment les phytates et les fibres se lient au zinc et l'empêchent de pénétrer dans les cellules intestinales. Cependant, les protéines semblent interférer le moins.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### *Grossesse*

L'utilisation de zinc au cours d'un nombre limité de grossesses chez des patientes souffrant de maladie de Wilson n'a apparemment révélé aucun effet délétère du zinc pour l'embryon ou le fœtus et pour la mère. Cinq fausses couches et 2 cas d'anomalies congénitales (microcéphalie et insuffisance cardiaque pouvant être corrigée) ont été signalés sur 42 grossesses.

Les études chez l'animal réalisées avec différents sels de zinc n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Il est extrêmement important que les femmes enceintes atteintes de la maladie de Wilson poursuivent leur traitement pendant la grossesse. Le choix du traitement à utiliser, zinc ou agent chélateur, revient au médecin. Il est nécessaire d'adapter la posologie de façon à ce que le fœtus ne développe pas de déficit en cuivre et une surveillance étroite de la patiente s'impose (voir rubrique 4.4).

##### *Allaitement*

Le zinc est excrété dans le lait maternel et un déficit en cuivre induit par le zinc peut se produire chez

les bébés nourris au sein. En conséquence, l'allaitement doit être évité pendant le traitement par Wilzin.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont énumérés ci-après, par classe de système / organe et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque classification de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe système/organe	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>peu fréquent</i> : anémie sidéroblastique, leucopénie
Affections gastro-intestinales	<i>fréquent</i> : irritation gastrique
Investigations	<i>fréquent</i> : élévation des taux sanguins d'amylase, de lipase et de phosphatase alcaline

L'anémie peut être micro-, normo- ou macrocytaire et est souvent associée à une leucopénie. L'examen de la moelle osseuse révèle généralement des « sidéroblastes en couronne » caractéristiques (c'est-à-dire des globules rouges en développement contenant des mitochondries périnucléaires regorgeant de fer). Ils peuvent constituer les manifestations précoces d'un déficit en cuivre. La récupération peut être rapide après réduction de la posologie en zinc. Toutefois, il faut les distinguer des anémies hémolytiques qui surviennent fréquemment lorsque le taux de cuivre sérique libre est élevé si la maladie de Wilson n'est pas contrôlée.

L'effet indésirable le plus fréquent est l'irritation gastrique. Cette irritation est généralement plus importante avec la 1<sup>ère</sup> dose matinale et disparaît après les premiers jours de traitement. Les symptômes peuvent généralement être soulagés en retardant la première dose vers le milieu de la matinée ou en prenant le médicament avec un peu de protéines.

Une élévation des taux sériques de phosphatase alcaline, amylase et lipase peut se produire après plusieurs semaines de traitement. Ces taux reviennent généralement à des valeurs normales élevées au cours des deux premières années de traitement.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

#### 4.9 Surdosage

Trois cas d'intoxication aiguë par surdosage oral survenue avec les sels de zinc (sulfate ou gluconate) ont été publiés. Une femme de 35 ans est décédée le cinquième jour suivant l'ingestion de 6 g de zinc (40 fois la dose thérapeutique proposée). Le décès a été attribué à une insuffisance rénale et une pancréatite hémorragique avec coma hyperglycémique. La même dose n'a provoqué aucun symptôme

à part des vomissements chez un adolescent traité par lavage intestinal orthograde. Chez un autre adolescent ayant ingéré 4 g de zinc, le taux de zinc sérique était d'environ 50 mg/l 5 heures plus tard. Cet adolescent a présenté uniquement des nausées importantes, des vomissements et des vertiges.

Le traitement du surdosage doit comprendre un lavage gastrique ou un vomissement provoqué le plus tôt possible pour éliminer le zinc non absorbé. Il faut envisager un traitement par chélation des métaux lourds si les taux plasmatiques du zinc sont considérablement élevés (> 10 mg/l).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, code ATC : A16AX05.

La maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire) est un déficit métabolique autosomal récessif de l'excrétion hépatique du cuivre dans la bile. L'accumulation de cuivre dans le foie entraîne des lésions hépatocellulaire et finalement une cirrhose. Lorsque la capacité du foie à stocker le cuivre est dépassée, le cuivre est libéré dans la circulation sanguine et s'accumule dans des localisations extra-hépatiques comme le cerveau, ce qui provoque des troubles moteurs et des manifestations psychiatriques. Les patients peuvent présenter des symptômes cliniques essentiellement hépatiques, neurologiques ou psychiatriques.

Le zinc sous forme de cation constitue la fraction active de l'acétate de zinc dihydraté. Il bloque l'absorption intestinale du cuivre provenant de l'alimentation et la réabsorption du cuivre endogène sécrété. Le zinc induit la formation d'une métallothionéine dans les entérocytes, protéine qui fixe le cuivre, empêchant ainsi son transport dans la circulation sanguine. Le cuivre lié est ensuite éliminé dans les selles après desquamation des cellules intestinales.

Les études pharmacodynamiques du métabolisme du cuivre chez les patients atteints de la maladie de Wilson comportaient la détermination du bilan global du cuivre et l'accumulation de cuivre radiomarqué. Un traitement quotidien comportant 150 mg de Wilzin en trois administrations s'est révélé efficace pour réduire significativement l'absorption du cuivre et pour induire un bilan négatif du cuivre.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le zinc agissant sur l'accumulation du cuivre au niveau des cellules intestinales, les évaluations pharmacocinétiques basées sur les taux sanguins du zinc ne fournissent pas de renseignements utiles sur la biodisponibilité du zinc au niveau du site d'action.

Le zinc est absorbé dans l'intestin grêle et la cinétique de son absorption indique une tendance à la saturation à des doses croissantes. L'absorption fractionnaire du zinc est corrélée négativement avec l'accumulation du zinc. Elle varie entre 30 et 60 % avec une prise alimentaire normale (7 à 15 mg/jour) et diminue à 7 % aux doses pharmacologiques de 100 mg/jour.

Dans le sang, environ 80 % du zinc absorbé est distribué dans les érythrocytes, l'essentiel du zinc restant étant lié à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques. Le foie constitue la principale réserve de zinc et les taux de zinc hépatique sont accrus pendant le traitement d'entretien par le zinc.

La demi-vie d'élimination plasmatique du zinc chez les sujets sains est d'environ 1 heure après une dose de 45 mg. L'élimination du zinc résulte essentiellement d'une excrétion fécale. L'élimination dans l'urine et la sueur est relativement faible. L'excrétion fécale est due en majeure partie au passage du zinc non absorbé, mais elle résulte également de la sécrétion intestinale endogène.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études précliniques ont été réalisées avec l'acétate de zinc ainsi que d'autres sels de zinc. Les données pharmacologiques et toxicologiques disponibles ont montré de grandes similitudes entre les sels de zinc et entre les espèces animales.

La DL<sub>50</sub> orale est d'environ 300 mg de zinc/kg de poids corporel (environ 100 à 150 fois la dose thérapeutique humaine). Les études de toxicité par administration de doses répétées ont permis de déterminer la DSEO (dose sans effet observé) qui est d'environ 95 mg de zinc/kg de poids corporel (environ 48 fois la dose thérapeutique humaine).

Les résultats des essais *in vitro* et *in vivo* laissent penser que le zinc n'a pas d'effet génotoxique pertinent sur le plan clinique.

Les études de toxicologie sur la reproduction, réalisées avec différents sels de zinc, n'ont mis en évidence aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité, qui soit pertinent sur le plan clinique.

Aucune étude conventionnelle de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'acétate de zinc dihydraté.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Contenu de la gélule*

amidon de maïs  
stéarate de magnésium

#### *Enveloppe de la gélule*

gélatine  
dioxyde de titane (E 171)  
bleu brillant FCF (E 133)

#### *Encre d'impression*

oxyde de fer noir (E 172)  
gomme laque

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons blancs en PEHD avec bouchon en polypropylène et PEHD contenant un morceau de coton de remplissage. Chaque flacon contient 250 gélules.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble « Le Wilson »  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
France

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/04/286/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 13 octobre 2004  
Date de renouvellement de l'autorisation : 13 octobre 2009

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Wilzin 50 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg de zinc (correspondant à 167,84 mg d'acétate de zinc dihydraté).

Excipients :

Chaque gélule contient 1,75 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule possédant un corps et une coiffe opaques de couleur orange, portant la référence « 93-377 » imprimée.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie de Wilson.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Wilzin doit être instauré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson (voir rubrique 4.4). Wilzin est un traitement à vie.

Il n'existe pas de différence de posologie entre les patients symptomatiques et les patients pré-symptomatiques.

Wilzin existe en gélules de 25 mg et de 50 mg.

- Adultes :  
La posologie usuelle est de 50 mg 3 fois par jour, avec une dose maximale de 50 mg 5 fois par jour.
- Enfants et adolescents :  
Il n'existe que peu de données chez les enfants de moins de six ans, mais comme la maladie est entièrement pénétrante, le traitement prophylactique doit être envisagé le plus tôt possible. La posologie recommandée est la suivante :
  - entre 1 et 6 ans : 25 mg deux fois par jour
  - entre 6 et 16 ans, si le poids est inférieur à 57 kg : 25 mg trois fois par jour
  - à partir de 16 ans ou si le poids corporel dépasse 57 kg : 50 mg trois fois par jour.
- Femmes enceintes :  
Une dose de 25 mg trois fois par jour est généralement efficace, mais elle doit être adaptée en fonction des concentrations plasmatiques et urinaires en cuivre (voir les rubriques 4.4 et 4.6).

Dans tous les cas, la posologie doit être adaptée en fonction du suivi thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Wilzin doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après les repas. En cas d'intolérance gastrique, survenant fréquemment lors la prise du matin, cette prise peut être retardée

jusqu'au milieu de la matinée, entre le petit déjeuner et le déjeuner. Il est également possible de prendre Wilzin avec un peu de protéines, avec de la viande par exemple (voir rubrique 4.5).

Chez les enfants ne pouvant pas avaler les gélules, celles-ci doivent être ouvertes et leur contenu mis en suspension dans un peu d'eau (qui peut être sucrée ou aromatisée avec un sirop).

Lors du relais d'un traitement chélateur par Wilzin comme le traitement d'entretien, l'agent chélateur doit être poursuivi et co-administré pendant 2 à 3 semaines, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que le traitement par le zinc produise une induction maximale de la métallothionéine et un blocage complet de l'absorption du cuivre. L'administration de l'agent chélateur et celle de Wilzin doivent être séparées d'au moins 1 heure.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

L'acétate de zinc dihydraté comme traitement initial des patients symptomatiques n'est pas recommandé en raison de son long délai d'action. Les patients symptomatiques doivent être traités par un agent chélateur dans un premier temps ; lorsque les concentrations en cuivre sont en dessous du seuil toxique et que les patients sont stabilisés d'un point de vue clinique, il est possible d'envisager un traitement d'entretien par Wilzin. Néanmoins, en attendant la production duodénale de métallothionéine induite par le zinc et l'inhibition effective de l'absorption du cuivre qui en résulte, l'administration initiale d'acétate de zinc dihydraté, associée à un agent chélateur, est possible chez les patients symptomatiques.

Bien que rare, une aggravation clinique peut se produire en début de traitement, comme cela a également été décrit avec les agents chélateurs. On ne sait pas si cette aggravation est liée à la mobilisation des réserves de cuivre ou à l'évolution naturelle de la maladie. Il est recommandé de modifier le traitement dans cette situation.

Prendre les précautions nécessaires lors du relais d'un agent chélateur par Wilzin chez des patients présentant une hypertension portale, lorsque ces patients vont bien et que le traitement est bien toléré. Deux patients d'une série de 16 sont morts de décompensation hépatique et d'hypertension portale à un stade avancé après relais de leur traitement par pénicillamine avec un traitement par le zinc.

#### *Suivi thérapeutique*

Le traitement vise à maintenir les concentrations en cuivre libre plasmatique (également appelé cuivre plasmatique non lié à la céruléoplasmine) en dessous de 250 microgrammes/l (taux normal : 100 à 150 microgrammes/l) et l'excrétion urinaire en dessous de 125 microgrammes/24 h (taux normal : < 50 microgrammes/24 heures). Le cuivre plasmatique non lié à la céruléoplasmine est calculé en soustrayant le cuivre lié à la céruléoplasmine du cuivre plasmatique total, sachant que chaque milligramme de céruléoplasmine contient 3 microgrammes de cuivre.

L'excrétion urinaire de cuivre reflète précisément la surcharge en cuivre de l'organisme, uniquement chez les patients qui ne sont pas traités par un agent chélateur. Les concentrations en de cuivre urinaire sont généralement augmentées sous traitement chélateur tel que la pénicillamine ou la trientine.

La mesure du niveau de cuivre hépatique ne peut pas être utilisée pour le suivi thérapeutique car il ne distingue pas le cuivre libre potentiellement toxique du cuivre lié à la métallothionéine.

Chez les patients traités, les dosages urinaires et (ou) plasmatiques du zinc peuvent être utiles pour évaluer l'observance du traitement. Des concentrations en zinc urinaire supérieures à 2 mg/24 heures et de zinc plasmatique supérieurs à 1250 microgrammes/litre indiquent généralement une bonne observance.

Comme avec tous les agents anti-cuivre, tout surdosage peut entraîner un risque de déficit en cuivre, particulièrement nocif chez les enfants et les femmes enceintes car le cuivre est nécessaire à la croissance et au développement mental. Dans ces groupes de patients, les concentrations en cuivre

urinaire doivent être maintenues légèrement au dessus de la limite supérieure de la normale ou à la limite supérieure de la normale (soit 40 à 50 microgrammes/24 heures).

Un suivi biologique comprenant la surveillance des paramètres hématologiques et le dosage des lipoprotéines doit également être réalisé afin de détecter les manifestations précoces d'un déficit en cuivre, tels qu'une anémie et (ou) une leucopénie résultant d'une aplasie médullaire et une diminution du cholestérol HDL et du rapport HDL/cholestérol total.

Dans la mesure où une carence en cuivre peut également entraîner une myélonuropathie, les médecins doivent se montrer vigilants en cas de symptômes moteurs et sensoriels, pouvant révéler un début de neuropathie ou de myélopathie chez des patients traités par Wilzin.

L'enveloppe de la gélule contient du jaune orangé S (E 110) pouvant provoquer des réactions allergiques.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### *Autres agents anti-cuivre*

Des études pharmacodynamiques ont été réalisées chez des patients atteints de la maladie de Wilson en associant Wilzin (50 mg trois fois par jour) avec l'acide ascorbique (1 g une fois par jour), la pénicillamine (250 mg quatre fois par jour) et la trientine (250 mg quatre fois par jour). Elles n'ont mis en évidence aucun effet global significatif sur le bilan du cuivre bien qu'une légère interaction du zinc avec les chélateurs (pénicillamine et trientine) ait été détectée avec une excrétion fécale diminuée et une excrétion urinaire augmentée du cuivre par rapport au zinc seul. Cela est probablement dû dans une certaine mesure à la formation d'un complexe entre le zinc et le chélateur, réduisant ainsi l'effet des deux substances actives.

Lors du relais d'un traitement chélateur par Wilzin comme traitement d'entretien, l'agent chélateur doit être poursuivi et co-administré pendant 2 à 3 semaines, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que le traitement par zinc produise une induction maximale de la métallothionéine et un blocage complet de l'absorption du cuivre. L'administration d'un agent chélateur et celle de Wilzin doivent être séparées d'au moins 1 heure.

##### *Autres médicaments*

L'absorption de zinc peut être réduite par les compléments de fer et de calcium, les tétracyclines et les composés phosphorés, alors que le zinc peut réduire l'absorption du fer, des tétracyclines et des fluoroquinolones.

##### *Aliments*

Les études de co-administration de zinc et d'aliments, réalisées chez des volontaires sains, ont montré que l'absorption de zinc était significativement retardée par de nombreux aliments (tels que le pain, les œufs durs, le café et le lait). Les substances contenues dans les aliments, notamment les phytates et les fibres se lient au zinc et l'empêchent de pénétrer dans les cellules intestinales. Cependant, les protéines semblent interférer le moins.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### *Grossesse*

L'utilisation de zinc au cours d'un nombre limité de grossesses chez des patientes souffrant de maladie de Wilson n'a apparemment révélé aucun effet délétère du zinc pour l'embryon ou le fœtus et pour la mère. Cinq fausses couches et 2 cas d'anomalies congénitales (microcéphalie et insuffisance cardiaque pouvant être corrigée) ont été signalés sur 42 grossesses.

Les études chez l'animal réalisées avec différents sels de zinc n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Il est extrêmement important que les femmes enceintes atteintes de la maladie de Wilson poursuivent leur traitement pendant la grossesse. Le choix du traitement à utiliser, zinc ou agent chélateur, revient

au médecin. Il est nécessaire d'adapter la posologie de façon à ce que le fœtus ne développe pas de déficit en cuivre et une surveillance étroite de la patiente s'impose (voir rubrique 4.4).

#### Allaitement

Le zinc est excrété dans le lait maternel et un déficit en cuivre induit par le zinc peut se produire chez les bébés nourris au sein. En conséquence, l'allaitement doit être évité pendant le traitement par Wilzin.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont énumérés ci-après, par classe de système / organe et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque classification de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

Classe système/organe	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>peu fréquent</i> : anémie sidéroblastique, leucopénie
Affections gastro-intestinales	<i>fréquent</i> : irritation gastrique
Investigations	<i>fréquent</i> : élévation des taux sanguins d'amylase, de lipase et de phosphatase alcaline

L'anémie peut être micro-, normo- ou macrocytaire et est souvent associée à une leucopénie.

L'examen de la moelle osseuse révèle généralement des « sidéroblastes en couronne » caractéristiques (c'est-à-dire des globules rouges en développement contenant des mitochondries périnucléaires regorgeant de fer). Ils peuvent constituer les manifestations précoces d'un déficit en cuivre. La récupération peut être rapide après réduction de la posologie en zinc. Toutefois, il faut les distinguer des anémies hémolytiques qui surviennent fréquemment lorsque le taux de cuivre sérique libre est élevé si la maladie de Wilson n'est pas contrôlée.

L'effet indésirable le plus fréquent est l'irritation gastrique. Cette irritation est généralement plus importante avec la 1<sup>ère</sup> dose matinale et disparaît après les premiers jours de traitement. Les symptômes peuvent généralement être soulagés en retardant la première dose vers le milieu de la matinée ou en prenant le médicament avec un peu de protéines.

Une élévation des taux sériques de phosphatase alcaline, amylase et lipase peut se produire après plusieurs semaines de traitement. Ces taux reviennent généralement à des valeurs normales élevées au cours des deux premières années de traitement.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Trois cas d'intoxication aiguë par surdosage oral due aux sels de zinc (sulfate ou gluconate) ont été publiés. Une femme de 35 ans est décédée le cinquième jour suivant l'ingestion de 6 g de zinc (40 fois la dose thérapeutique proposée). Le décès a été attribué à une insuffisance rénale et une pancréatite hémorragique avec coma hyperglycémique. La même dose n'a provoqué aucun symptôme à part des vomissements chez un adolescent traité par lavage intestinal orthograde. Chez un autre adolescent ayant ingéré 4 g de zinc, le taux de zinc sérique était d'environ 50 mg/l 5 heures plus tard. Cet adolescent a présenté uniquement des nausées importantes, des vomissements et des vertiges.

Le traitement du surdosage doit comprendre un lavage gastrique ou un vomissement provoqué le plus tôt possible pour éliminer le zinc non absorbé. Il faut envisager un traitement par chélation des métaux lourds si les taux plasmatiques du zinc sont considérablement élevés (> 10 mg/l).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, code ATC : A16AX05.

La maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire) est un déficit métabolique autosomal récessif de l'excrétion hépatique du cuivre dans la bile. L'accumulation de cuivre dans le foie entraîne des lésions hépatocellulaire et finalement une cirrhose. Lorsque la capacité du foie à stocker le cuivre est dépassée, le cuivre est libéré dans la circulation sanguine et s'accumule dans des localisations extra-hépatiques comme le cerveau, ce qui provoque des troubles moteurs et des manifestations psychiatriques. Les patients peuvent présenter des symptômes cliniques essentiellement hépatiques, neurologiques ou psychiatriques.

Le zinc sous forme de cation constitue la fraction active de l'acétate de zinc dihydraté. Il bloque l'absorption intestinale du cuivre provenant de l'alimentation et la réabsorption du cuivre endogène sécrété. Le zinc induit la formation d'une métallothionéine dans les entérocytes, protéine qui fixe le cuivre, empêchant ainsi son transport dans la circulation sanguine. Le cuivre lié est ensuite éliminé dans les selles après desquamation des cellules intestinales.

Les études pharmacodynamiques du métabolisme du cuivre chez les patients atteints de la maladie de Wilson comportaient la détermination du bilan global du cuivre et l'accumulation de cuivre radiomarqué. Un traitement quotidien comportant 150 mg de Wilzin en trois administrations s'est révélé efficace pour réduire significativement l'absorption du cuivre et pour induire un bilan négatif du cuivre.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le zinc agissant sur l'accumulation du cuivre au niveau des cellules intestinales, les évaluations pharmacocinétiques basées sur les taux sanguins du zinc ne fournissent pas de renseignements utiles sur la biodisponibilité du zinc au niveau du site d'action.

Le zinc est absorbé dans l'intestin grêle et la cinétique de son absorption indique une tendance à la saturation à des doses croissantes. L'absorption fractionnaire du zinc est corrélée négativement avec l'accumulation du zinc. Elle varie entre 30 et 60 % avec une prise alimentaire normale (7 à 15 mg/jour) et diminue à 7 % aux doses pharmacologiques de 100 mg/jour.

Dans le sang, environ 80 % du zinc absorbé est distribué dans les érythrocytes, l'essentiel du zinc restant étant lié à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques. Le foie constitue la principale réserve de zinc et les taux de zinc hépatique sont accrus pendant le traitement d'entretien par le zinc.

La demi-vie d'élimination plasmatique du zinc chez les sujets sains est d'environ 1 heure après une dose de 45 mg. L'élimination du zinc résulte essentiellement d'une excrétion fécale. L'élimination dans l'urine et la sueur est relativement faible. L'excrétion fécale est due en majeure partie au passage du zinc non absorbé, mais elle résulte également de la sécrétion intestinale endogène.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études précliniques ont été réalisées avec l'acétate de zinc ainsi que d'autres sels de zinc. Les données pharmacologiques et toxicologiques disponibles ont montré de grandes similitudes entre les sels de zinc et entre les espèces animales.

La DL<sub>50</sub> orale est d'environ 300 mg de zinc/kg de poids corporel (environ 100 à 150 fois la dose thérapeutique humaine). Les études de toxicité par administration de doses répétées ont permis de déterminer la DSEO (dose sans effet observé) qui est d'environ 95 mg de zinc/kg de poids corporel (environ 48 fois la dose thérapeutique humaine).

Les résultats des essais *in vitro* et *in vivo* laissent penser que le zinc n'a pas d'effet génotoxique pertinent sur le plan clinique.

Les études de toxicologie sur la reproduction, réalisées avec différents sels de zinc, n'ont mis en évidence aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité, qui soit pertinent sur le plan clinique.

Aucune étude conventionnelle de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'acétate de zinc dihydraté.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Contenu de la gélule*

amidon de maïs  
stéarate de magnésium

#### *Enveloppe de la gélule*

gélatine  
dioxyde de titane (E 171)  
jaune orangé S (E 110)

#### *Encre d'impression*

oxyde de fer noir (E 172)  
gomme laque

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons blancs en PEHD, avec bouchon en polypropylène et PEHD contenant un morceau de coton de remplissage. Chaque flacon contient 250 gélules.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble « Le Wilson »  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
France

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/286/002

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 13 octobre 2004

Date de renouvellement de l'autorisation : 13 octobre 2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Recordati Rare Diseases  
Immeuble « Le Wilson »  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
France

ou

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE EXTERIEURE EN CARTON ET ETIQUETTE DU FLACON (Wilzin 25 mg gélules)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Wilzin 25 mg gélules  
Zinc

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 25 mg de zinc (correspondant à 83,92 mg d'acétate de zinc dihydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

250 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A  
LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble « Le Wilson »  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
France

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/286/001

**13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Wilzin 25 mg.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE EXTERIEURE EN CARTON ET ETIQUETTE DU FLACON (Wilzin 50 mg gélules)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Wilzin 50 mg gélules  
Zinc

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 50 mg de zinc (correspondant à 167,84 mg d'acétate de zinc dihydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du E 110. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

250 gélules.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble « Le Wilson »  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
France

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/04/286/002

**13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Wilzin 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Wilzin 25 mg gélules**  
**Wilzin 50 mg gélules**  
zinc

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Wilzin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Wilzin
3. Comment prendre Wilzin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Wilzin
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE WILZIN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Wilzin appartient à un groupe de médicaments appelés Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme.

Wilzin est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson, qui est une insuffisance rare, héréditaire, d'excrétion du cuivre. Le cuivre alimentaire, qui ne peut pas être éliminé correctement, s'accumule d'abord dans le foie, puis dans d'autres organes comme les yeux et le cerveau. Ceci peut conduire à des lésions du foie et des troubles neurologiques.

Wilzin bloque l'absorption du cuivre à partir de l'intestin, empêchant ainsi son transport dans le sang puis son accumulation dans le corps. Le cuivre non absorbé est ensuite éliminé dans les selles.

La maladie de Wilson persiste pendant toute la vie du patient. Il s'agit donc d'un traitement à vie.

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE WILZIN**

#### **Ne prenez jamais Wilzin :**

Si vous êtes allergique (hypersensible) au zinc ou à l'un des autres composants contenus dans Wilzin.

#### **Faites attention avec Wilzin**

Wilzin n'est habituellement pas recommandé pour le traitement initial des patients présentant des signes et symptômes de la maladie de Wilson en raison de son action lente.

Si vous êtes actuellement traité(e) par un autre agent anti-cuivre, comme la pénicillamine par exemple, votre médecin peut ajouter Wilzin avant d'arrêter le traitement initial.

Comme avec les autres produits anti-cuivre comme la pénicillamine, vos symptômes peuvent s'aggraver après le début du traitement. Dans ce cas, vous devez en informer votre médecin.

Afin de suivre votre état de santé et votre traitement, votre médecin demandera des contrôles sanguins et urinaires réguliers. Ceci permet de s'assurer que la dose de traitement est suffisante. La surveillance peut détecter des signes de traitement insuffisant (excès de cuivre) ou de traitement excessif (déficit en cuivre), lesquels peuvent s'avérer nocifs, notamment chez les enfants en pleine croissance et chez les femmes enceintes.

Vous devez informer votre médecin en cas de faiblesse musculaire inhabituelle ou de sensations anormales dans les membres, car cela pourrait signifier que le traitement est trop fort.

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Consultez votre médecin avant de prendre tout autre médicament pouvant réduire l'effet de Wilzin, notamment le fer, les suppléments calciques, les tétracyclines (antibiotiques) et le phosphore. À l'inverse, l'effet de certains médicaments comme le fer, les tétracyclines ou les fluoroquinolones (antibiotiques) peut être réduit par la prise de Wilzin.

### **Aliments et boissons**

Wilzin doit être pris à distance des repas, lorsque l'estomac est vide. Les fibres alimentaires et certains produits laitiers, en particulier, retardent l'absorption des sels de zinc. Certains patients peuvent présenter des maux d'estomac après la prise du matin. Si vous êtes dans ce cas, parlez-en avec le médecin qui traite votre maladie de Wilson.

Cet effet indésirable peut être réduit en retardant la première prise de la journée vers le milieu de la matinée (entre le petit déjeuner et le déjeuner). Il peut également être diminué en prenant la première dose de Wilzin avec des aliments contenant une petite quantité de protéines, comme de la viande (mais pas le lait).

### **Grossesse**

Veillez consulter votre médecin si vous désirez être enceinte. Il est très important de poursuivre le traitement anti-cuivre pendant la grossesse.

Si vous débutez une grossesse au cours du traitement par Wilzin, votre médecin décidera du traitement et de la dose les mieux adaptés à votre cas.

### **Allaitement**

Vous devez éviter d'allaiter si vous êtes traitée par Wilzin. Demandez conseil à votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

### **Informations importantes concernant certains composants de Wilzin**

Les gélules de Wilzin 50 mg contiennent du jaune orangé S (E 110) pouvant provoquer des réactions allergiques.

## **3. COMMENT PRENDRE WILZIN**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou pharmacien. Wilzin existe en gélules de 25 mg et de 50 mg pour répondre aux différentes posologies.

- *Pour les adultes :*  
La dose habituelle est de 1 gélule de Wilzin 50 mg (ou 2 gélules de Wilzin 25 mg) trois fois par jour et la dose maximale est de 1 gélule de Wilzin 50 mg (ou 2 gélules de Wilzin 25 mg) cinq fois par jour.
- *Pour les enfants et adolescents :*  
La dose habituelle est :
  - entre 1 et 6 ans : 1 gélule de Wilzin 25 mg deux fois par jour
  - entre 6 et 16 ans, si le poids est inférieur à 57 kg : 1 gélule de Wilzin 25 mg trois fois

par jour

- à partir de 16 ans ou si le poids corporel dépasse 57 kg : 2 gélules de Wilzin 25 mg ou 1 gélule de Wilzin 50 mg trois fois par jour.

Wilzin doit toujours être pris avec un estomac vide, au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après les repas.

Si la prise du matin n'est pas bien tolérée (voir rubrique 4), il est possible de la prendre un peu plus tard, dans le milieu de la matinée, entre le petit déjeuner et le déjeuner. Il est également possible de prendre Wilzin avec un peu de protéines, avec de la viande par exemple.

Si Wilzin vous a été prescrit avec un autre médicament anti-cuivre, tel que la pénicillamine, prenez les deux médicaments à au moins 1 heure d'intervalle.

Pour administrer Wilzin aux enfants ne pouvant pas avaler de gélules, ouvrez la gélule et mélangez la poudre avec un peu d'eau (qui peut être sucrée ou aromatisée avec un sirop).

**Si vous avez pris plus de Wilzin que vous n'auriez dû :**

Si vous avez pris plus de Wilzin que la quantité prescrite, vous pouvez avoir des nausées, vomissements ou vertiges. Dans ce cas, vous devez demander conseil à votre médecin.

**Si vous oubliez de prendre Wilzin :**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Wilzin est susceptible de provoquer des effets indésirables, même s'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ces effets indésirables peuvent survenir à différentes fréquences, définies comme suit :

- Très fréquent : affecte plus d'1 utilisateur sur 10
- Fréquent : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
- Peu fréquent : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- Rare : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- Très rare : affecte moins d'1 utilisateur sur 10 000
- Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles.

fréquent :

- Après la prise de Wilzin, il peut se produire une irritation de l'estomac, notamment en début de traitement.
- Des modifications des analyses de sang ont été signalées, comprenant une augmentation de certaines enzymes du foie et du pancréas.

peu fréquent :

- Une diminution des globules rouges et des globules blancs peut survenir.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER WILZIN

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Wilzin après la date de péremption figurant sur le flacon et sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Wilzin

La substance active est le zinc. Chaque gélule contient 25 mg de zinc (correspondant à 83,92 mg d'acétate de zinc dihydraté) ou 50 mg de zinc (correspondant à 167,84 mg d'acétate de zinc dihydraté).

Les autres composants sont l'amidon de maïs et le stéarate de magnésium. L'enveloppe des gélules contient de la gélatine, du dioxyde de titane (E 171) et soit le bleu brillant FCF (E 133) pour Wilzin 25 mg, soit le jaune orangé S (E 110) pour Wilzin 50 mg. L'encre d'impression contient de l'oxyde de fer noir (E 172) et de la gomme laque.

### Qu'est-ce que Wilzin et contenu de l'emballage extérieur

Wilzin 25 mg est une gélule bleu d'eau, avec la référence « 93-376 » imprimée.

Wilzin 50 mg est une gélule orange opaque, avec la référence « 93-377 » imprimée.

Il est disponible en boîtes de 250 gélules en flacons de polyéthylène fermés par un bouchon en polypropylène et polyéthylène. Le flacon contient également une tresse coton.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Recordati Rare Diseases

Immeuble « Le Wilson »

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

France

### Fabricant

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

France

ou

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**Belgique/België/Belgien**

Recordati  
Tél/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  
Τηλ: +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**España**

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.  
Tel: + 34 91 659 28 90

**France**

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

**Hrvatska**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francuska

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

Recordati AB.  
Tlf : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Österreich**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0  
Deutschland

**Polska**

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

**Portugal**

Jaba Recordati S.A.  
Tel: +351 21 432 95 00

**România**

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

**Ireland**

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

**Latvija**

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

**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

**United Kingdom**

Recordati Rare Diseases UK Ltd.  
Tel: +44 (0)1491 414333

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est :**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu> qui comprend également des liens vers d'autres sites relatifs aux maladies rares et aux traitements.