

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wilzin 25 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 25 mg di zinco (corrispondenti a 83,92 mg of zinco acetato diidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula con calotta e corpo opaco blu acqua, con impresso "93-376".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del morbo di Wilson.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Wilzin deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del morbo di Wilson (vedere paragrafo 4.4). Wilzin è una terapia cronica.

Non esistono differenze nella posologia fra pazienti sintomatici e presintomatici.

Wilzin è disponibile in capsule rigide da 25 mg o 50 mg.

- Adulti:  
La dose consueta è di 50 mg 3 volte al giorno, con una dose massima di 50 mg 5 volte al giorno.
- Bambini e adolescenti:  
I dati sono molto limitati nei bambini al di sotto dei 6 anni d'età, ma dato che la patologia è totalmente penetrante, il trattamento profilattico va preso in considerazione il prima possibile. La dose consigliata è la seguente:
  - da 1 a 6 anni: 25 mg due volte al giorno
  - da 6 a 16 anni se il peso corporeo è inferiore a 57 kg: 25 mg tre volte al giorno
  - da 16 anni in su o se il peso corporeo è superiore a 57 kg: 50 mg tre volte al giorno.
- Donne in gravidanza:  
Una dose di 25 mg 3 volte al giorno è in genere efficace, ma la dose va regolata secondo i livelli di rame (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

In tutti i casi, la dose va regolata in base al monitoraggio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Wilzin deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 1 ora prima o 2-3 ore dopo i pasti. In caso di intolleranza gastrica, che insorge spesso con la dose mattutina, questa dose può essere ritardata a metà mattina, fra la prima colazione e il pranzo. È inoltre possibile assumere Wilzin con delle proteine, ad esempio con della carne (vedere paragrafo 4.5).

Nei bambini che non sono in grado di ingerire le capsule, queste vanno aperte e il loro contenuto aggiunto ad un po' d'acqua (possibilmente acqua aromatizzata con zucchero o sciroppo).

Quando si trasferisce un paziente trattato con la terapia chelante a Wilzin per la terapia di mantenimento, la terapia chelante va mantenuta e somministrata contemporaneamente per 2-3 settimane, in quanto questo è il tempo necessario affinché la terapia con zinco induca la massima induzione di metallotioneina e il blocco totale dell'assorbimento di rame. La somministrazione della terapia chelante e di Wilzin devono essere separate da almeno un'ora.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Lo zinco acetato diidrato è sconsigliato per la terapia iniziale dei pazienti sintomatici a causa della sua lenta insorgenza d'azione. Inizialmente i pazienti sintomatici devono essere trattati con un agente chelante; quando i livelli di rame sono inferiori al valore soglia tossico e i pazienti sono clinicamente stabili, si può prendere in considerazione il trattamento di mantenimento con Wilzin.

Ciononostante, mentre si attende la produzione duodenale di metallotioneina indotta dallo zinco e la successiva inibizione effettiva dell'assorbimento di rame, lo zinco acetato diidrato potrebbe essere somministrato inizialmente nei pazienti sintomatici in associazione con un agente chelante.

Sebbene raro, un deterioramento clinico può verificarsi all'inizio della terapia, come è stato anche riferito con gli agenti chelanti. Non è chiaro se ciò sia correlato alla mobilizzazione delle riserve di rame o al decorso naturale della patologia. In questo caso si consiglia il cambiamento della terapia.

Il passaggio di pazienti con ipertensione portale dal trattamento con un agente chelante a quello con Wilzin deve essere effettuato con cautela, quando questi pazienti stanno bene e il trattamento è tollerato. Due pazienti di una serie di 16 sono morti per scompenso epatico e avanzata ipertensione portale dopo il passaggio dalla penicillamina alla terapia con zinco.

#### *Monitoraggio della terapia*

Lo scopo della terapia è di mantenere il rame libero nel plasma (chiamato anche rame plasmatico non legato alla ceruloplasmina) al di sotto dei 250 microgrammi/l (normale: 100-150 microgrammi/l) e l'escrezione urinaria di rame al di sotto di 125 microgrammi/24 ore (normale:

< 50 microgrammi/24 ore). Il rame plasmatico non legato alla ceruloplasmina viene calcolato sottraendo il rame legato alla ceruloplasmina dal rame plasmatico totale, posto che ciascun milligrammo di ceruloplasmina contiene 3 microgrammi di rame.

L'escrezione urinaria di rame riflette accuratamente il carico corporeo di eccesso di rame solo quando i pazienti non ricevono terapia chelante. I livelli di rame urinario aumentano in genere con la terapia chelante, come quella con penicillamina o trientina.

Il tasso di rame epatico non può essere utilizzato per gestire la terapia perché non distingue fra il rame libero potenzialmente tossico e il rame legato alla metallotioneina.

Nei pazienti trattati, le analisi dello zinco urinario e/o plasmatico possono indicare in modo utile la compliance con il trattamento. Livelli di zinco urinario al di sopra di 2 mg/24 ore e di zinco plasmatico al di sopra di 1.250 microgrammi/l indicano in genere una compliance adeguata.

Come con tutti gli agenti anti-rame, il trattamento eccessivo comporta il rischio di carenza di rame, che è particolarmente dannoso per i bambini e le donne in gravidanza, perché il rame è necessario per una corretta crescita e un adeguato sviluppo mentale. In questi gruppi di pazienti, i livelli di rame urinario vanno tenuti leggermente al di sopra del limite superiore del range normale o nel range normale alto (cioè 40 – 50 microgrammi/24 ore).

Si devono anche eseguire esami di laboratorio di follow-up, tra cui la sorveglianza ematologica e la determinazione delle lipoproteine al fine di rilevare le manifestazioni iniziali di carenza di rame, come anemia e/o leucopenia causate dalla depressione del midollo osseo, e riduzione del colesterolo HDL e del rapporto colesterolo HDL/colesterolo totale.

Dato che la carenza di rame può anche causare mieloneuropatia, i medici devono fare attenzione ai sintomi sensoriali e motori ed ai segni che possono potenzialmente indicare una neuropatia o mielopatia incipiente in pazienti trattati con Wilzin.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### *Altri agenti anti-rame*

Studi farmacodinamici sono stati condotti nei pazienti affetti dal morbo di Wilson trattati con l'associazione di Wilzin (50 mg tre volte al giorno) e acido ascorbico (1 g una volta al giorno), penicillamina (250 mg quattro volte al giorno) e trientina (250 mg quattro volte al giorno). Questi non hanno dimostrato un effetto complessivo significativo sull'equilibrio del rame, sebbene sia stato possibile rilevare una leggera interazione dello zinco con gli agenti chelanti (penicillamina e trientina) con minore escrezione di rame fecale, ma maggiore escrezione di rame urinario, rispetto allo zinco da solo. Ciò è probabilmente dovuto ad un certo grado di complessamento dello zinco da parte del chelante, che riduce in tal modo l'effetto di entrambi i principi attivi.

Quando in un paziente si passa dal trattamento chelante a quello con Wilzin per la terapia di mantenimento, il trattamento chelante va mantenuto e somministrato contemporaneamente per 2-3 settimane, perché questo è il tempo necessario affinché il trattamento con lo zinco induca la massima induzione di metallothioneina e il blocco totale dell'assorbimento di zinco. La somministrazione della terapia chelante e di Wilzin vanno separate di almeno un'ora.

##### *Altri medicinali*

L'assorbimento dello zinco può essere ridotto da integratori di ferro e calcio, tetracicline e composti contenenti fosforo, mentre lo zinco può ridurre l'assorbimento di ferro, tetracicline e fluorochinoloni.

##### *Cibo*

Gli studi sulla somministrazione concomitante dello zinco con gli alimenti effettuati in volontari sani hanno dimostrato che l'assorbimento dello zinco veniva significativamente ritardato da molti alimenti (inclusi pane, uova sode, caffè e latte). Alcune sostanze negli alimenti, particolarmente fitati e fibre, legano lo zinco e ne prevengono l'ingresso nelle cellule intestinali. L'interferenza delle proteine risulta la minore.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

##### *Gravidanza*

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte in pazienti affette dal morbo di Wilson non hanno fornito alcuna indicazione di effetti nocivi dello zinco sull'embrione/feto e sulla madre. Cinque aborti spontanei e 2 difetti congeniti (microcefalo e difetto cardiaco correggibile) sono stati riferiti in 42 gravidanze.

Gli studi animali condotti con diversi sali di zinco non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

È estremamente importante che le pazienti incinte affette dal morbo di Wilson continuino la terapia durante la gravidanza. Il tipo di trattamento, zinco o agente chelante, va deciso dal medico. Devono essere effettuati aggiustamenti della dose per garantire che il feto non sia affetto da carenza di rame e un attento monitoraggio del paziente è essenziale (vedere paragrafo 4.4).

##### *Allattamento*

Lo zinco viene escreto nel latte materno umano e può verificarsi carenza del rame indotta dallo zinco nel bambino allattato al seno. Perciò l'allattamento dovrebbe essere evitato durante la terapia con Wilzin.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riferite sono elencate di seguito per classe sistemica organica e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati del farmaco
Alterazioni del sangue e sistema linfatico	<i>non comune:</i> anemia sideroblastica, leucopenia
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	<i>comune:</i> irritazione gastrica
Esami diagnostici	<i>comune:</i> amilasi ematica, lipasi e fosfatasi alcalina aumentate

L'anemia può essere micro-, normo- o macrocitica ed è spesso associata alla leucopenia. L'esame del midollo osseo rivela in genere caratteristici "sideroblasti ad anello" (cioè sviluppo di globuli rossi contenenti mitocondri paranucleari con sovraccarico di ferro). Queste possono essere manifestazioni iniziali di carenza di rame e possono scomparire rapidamente dopo la riduzione della dose di zinco. Devono essere tuttavia distinti dall'anemia emolitica che si verifica comunemente quando è presente elevato rame libero sierico nel morbo di Wilson non controllato.

L'effetto indesiderato più comune è l'irritazione gastrica. Questa è generalmente peggiore con la prima dose del mattino e scompare dopo i primi giorni di terapia. Ritardando la prima dose a metà mattina o assumendo la dose con delle proteine può in genere alleviare i sintomi.

Livelli elevati di fosfatasi alcalina, amilasi e lipasi sierica possono verificarsi dopo qualche settimana di trattamento, con livelli che ritornano in genere normali elevati entro il primo anno o i primi due anni di terapia.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Tre casi di sovradosaggio orale acuto con sali di zinco (solfato o gluconato) sono stati riferiti nella letteratura. Una donna di 35 anni è morta al quinto giorno dopo l'ingestione di 6 g di zinco (40 volte la dose terapeutica proposta); il decesso è stato attribuito ad insufficienza renale e pancreatite emorragica con coma iperglicemico. La stessa dose non ha prodotto alcun sintomo eccetto il vomito in un adolescente che è stato trattato con irrigazione dell'intero intestino. In un altro adolescente che ha ingerito 4 g di zinco il tasso di zinco sierico era di circa 50 mg/l 5 ore dopo; il giovane ha avuto soltanto grave nausea, vomito e capogiri.

Il sovradosaggio deve essere trattato con lavanda gastrica o l'induzione di emesi il più rapidamente possibile per rimuovere lo zinco non assorbito. La terapia chelante con metallo pesante va considerata se i livelli di zinco plasmatico sono nettamente elevati ( $> 10$  mg/l).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX05.

Il morbo di Wilson (degenerazione epatolenticolare) è un difetto metabolico autosomico recessivo nell'escrezione epatica del rame nella bile. L'accumulo di rame nel fegato produce la lesione epatocellulare e l'eventuale cirrosi. Quando la capacità di saturazione del rame da parte del fegato viene superata, il rame viene rilasciato nel sangue e viene assunto in siti extra epatici, come il cervello, con conseguenti disturbi motori e manifestazioni psichiatriche. I pazienti possono presentarsi clinicamente con sintomi predominantemente epatici, neurologici o psichiatrici.

La frazione attiva nello zinco acetato diidrato è il catione di zinco, che blocca l'assorbimento intestinale del rame proveniente dagli alimenti e il riassorbimento del rame secreto a livello endogeno. Lo zinco induce la produzione di metallotioneina nell'enterocita; la metallotioneina è una proteina che lega il rame prevenendone il trasferimento nel sangue. Il rame legato viene quindi eliminato nelle feci in seguito alla desquamazione delle cellule intestinali.

Studi farmacodinamici del metabolismo del rame in pazienti con morbo di Wilson comprendono determinazioni del bilancio netto del rame e la captazione del rame radiomarcato. Un regime giornaliero di 150 mg di Wilzin in tre somministrazioni si è dimostrato efficace nel ridurre in modo significativo l'assorbimento del rame e nell'indurre un bilancio del rame negativo.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Poiché il meccanismo d'azione dello zinco consiste in un effetto sulla captazione del rame a livello della cellula intestinale, le valutazioni farmacocinetiche basate sui livelli ematici di zinco non forniscono informazioni utili sulla biodisponibilità dello zinco nel sito d'azione.

Lo zinco viene assorbito nell'intestino tenue e la sua cinetica di assorbimento suggerisce una tendenza alla saturazione a dosi crescenti. L'assorbimento dello zinco frazionato è correlato negativamente all'assunzione di zinco. Va da 30 a 60% con la consueta assunzione nell'alimentazione (7-15 mg/die) e scende a 7% con dosi farmacologiche di 100 mg/die.

Nel sangue, circa l'80% dello zinco assorbito viene distribuito agli eritrociti, con gran parte del resto legato all'albumina e ad altre proteine plasmatiche. Il fegato è la riserva principale dello zinco e i livelli epatici di zinco sono più elevati durante la terapia di mantenimento con lo zinco.

L'emivita di eliminazione plasmatica dello zinco nei soggetti sani è di circa un'ora dopo una dose di 45 mg. L'eliminazione dello zinco risulta principalmente dall'escrezione fecale con relativamente scarsa eliminazione con le urine ed il sudore. L'escrezione fecale è in massima parte dovuta al passaggio dello zinco non assorbito ma è anche dovuta alla secrezione intestinale endogena.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati condotti studi preclinici con acetato di zinco e con altri sali di zinco. I dati farmacologici e tossicologici disponibili hanno dimostrato grandi similarità fra i sali di zinco e fra le specie animali. L' $LD_{50}$  è di circa 300 mg zinco/kg di peso corporeo (circa 100-150 volte la dose terapeutica umana). Gli studi di tossicità con dose ripetuta hanno stabilito che il NOEL (livello di non effetto osservato) è circa 95 mg zinco/kg di peso corporeo (circa 48 volte la dose terapeutica umana).

Il peso dell'evidenza, in base agli esami *in vitro* e *in vivo*, suggerisce che lo zinco non ha un'attività genotossica clinicamente rilevante.

Gli studi di tossicologia della riproduzione effettuati con sali di zinco diversi non hanno dimostrato alcuna evidenza clinicamente rilevante di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità.

Non sono stati condotti studi convenzionali sulla cancerogenicità con zinco acetato diidrato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Contenuto della capsula*

amido di mais  
stearato di magnesio

#### *Involucro della capsula*

gelatina  
diossido di titanio (E171)  
blu brillante FCF (E133)

#### *Inchiostro per la stampa*

ossido di ferro nero (E172)  
gomma lacca (shellac)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) bianco con chiusura in polipropilene e HDPE e contenente un tampone di cotone di riempimento. Ciascun flacone contiene 250 capsule.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux - Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/286/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 X 2004  
Data dell'ultimo rinnovo: 13 X 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu>



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wilzin 50 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 50 mg of zinco (corrispondenti a 167,84 mg di zinco acetato diidrato).

Eccipienti:

Ogni capsula contiene 1,75 mg di giallo tramonto FCF (E110)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula con calotta e corpo arancioni opachi , con impresso "93-377".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del morbo di Wilson.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Wilzin deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del morbo di Wilson (vedere paragrafo 4.4). Wilzin è una terapia permanente.

Non esistono differenze nella posologia fra pazienti sintomatici e presintomatici.

Wilzin è disponibile in capsule rigide da 25 mg o 50 mg.

- Adulti:  
La dose consueta è di 50 mg 3 volte al giorno, con una dose massima di 50 mg 5 volte al giorno.
- Bambini e adolescenti:  
I dati sono molto limitati nei bambini al di sotto dei 6 anni d'età, ma dato che la patologia è totalmente penetrante, il trattamento profilattico va preso in considerazione il prima possibile. La dose consigliata è la seguente:
  - da 1 a 6 anni: 25 mg due volte al giorno
  - da 6 a 16 anni se il peso corporeo è inferiore a 57 kg: 25 mg tre volte al giorno
  - da 16 anni in su o se il peso corporeo è superiore a 57 kg: 50 mg tre volte al giorno.
- Donne in gravidanza:  
Una dose di 25 mg 3 volte al giorno è in genere efficace, ma la dose va regolata secondo i livelli di rame (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).

In tutti i casi, la dose va regolata in base al monitoraggio della terapia (vedere paragrafo 4.4.).

Wilzin deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 1 ora prima o 2-3 ore dopo i pasti. In caso di intolleranza gastrica, che insorge spesso con la dose mattutina, questa dose può essere ritardata a metà mattina, fra la prima colazione e il pranzo. È inoltre possibile assumere Wilzin con delle proteine, ad esempio con della carne (vedere paragrafo 4.5).

Nei bambini che non sono in grado di ingerire le capsule, queste vanno aperte e il loro contenuto aggiunto ad un po' d'acqua (possibilmente acqua aromatizzata con zucchero o sciroppo).

Quando si trasferisce un paziente trattato con la terapia chelante a Wilzin per la terapia di mantenimento, la terapia chelante va mantenuta e somministrata contemporaneamente per 2-3 settimane, in quanto questo è il tempo necessario affinché la terapia con zinco induca la massima induzione di metallothioneina e il blocco totale dell'assorbimento di rame. La somministrazione della terapia chelante e di Wilzin devono essere separate da almeno un'ora.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Lo zinco acetato diidrato è sconsigliato per la terapia iniziale dei pazienti sintomatici a causa della sua lenta insorgenza d'azione. Inizialmente i pazienti sintomatici devono essere trattati con un agente chelante; quando i livelli di rame sono inferiori al valore soglia tossico e i pazienti sono clinicamente stabili, si può prendere in considerazione il trattamento di mantenimento con Wilzin.

Ciononostante, mentre si attende la produzione duodenale di metallothioneina indotta dallo zinco e la successiva inibizione effettiva dell'assorbimento di rame, lo zinco acetato diidrato potrebbe essere somministrato inizialmente nei pazienti sintomatici in associazione con un agente chelante.

Sebbene raro, un deterioramento clinico può verificarsi all'inizio della terapia, come è stato anche riferito con gli agenti chelanti. Non è chiaro se ciò sia correlato alla mobilizzazione delle riserve di rame o al decorso naturale della patologia. In questo caso si consiglia il cambiamento della terapia.

Il passaggio di pazienti con ipertensione portale dal trattamento con un agente chelante a quello con Wilzin deve essere effettuato con cautela, quando questi pazienti stanno bene e il trattamento è tollerato. Due pazienti di una serie di 16 sono morti per scompenso epatico e avanzata ipertensione portale dopo il passaggio dalla penicillamina alla terapia con zinco.

#### *Monitoraggio della terapia*

Lo scopo della terapia è di mantenere il rame libero nel plasma (chiamato anche rame plasmatico non legato alla ceruloplasmina) al di sotto dei 250 microgrammi/l (normale: 100-150 microgrammi/l) e l'escrezione urinaria di rame al di sotto di 125 microgrammi/24 ore (normale: < 50 microgrammi/24 ore). Il rame plasmatico non legato alla ceruloplasmina viene calcolato sottraendo il rame legato alla ceruloplasmina dal rame plasmatico totale, posto che ciascun milligrammo di ceruloplasmina contiene 3 microgrammi di rame.

L'escrezione urinaria di rame riflette accuratamente il carico corporeo di eccesso di rame solo quando i pazienti non ricevono terapia chelante. I livelli di rame urinario aumentano in genere con la terapia chelante, come quella con penicillamina o trientina.

Il tasso di rame epatico non può essere utilizzato per gestire la terapia perché non distingue fra il rame libero potenzialmente tossico e il rame legato alla metallothioneina.

Nei pazienti trattati, le analisi dello zinco urinario e/o plasmatico possono indicare in modo utile la compliance con il trattamento. Livelli di zinco urinario al di sopra di 2 mg/24 ore e di zinco plasmatico al di sopra di 1.250 microgrammi/l indicano in genere una compliance adeguata.

Come con tutti gli agenti anti-rame, il trattamento eccessivo comporta il rischio di carenza di rame, che è particolarmente dannoso per i bambini e le donne in gravidanza, perché il rame è necessario per una corretta crescita e un adeguato sviluppo mentale. In questi gruppi di pazienti, i livelli di rame urinario vanno tenuti leggermente al di sopra del limite superiore del range normale o nel range normale alto (cioè 40 – 50 microgrammi/24 ore).

Si devono anche eseguire esami di laboratorio di follow-up, tra cui la sorveglianza ematologica e la determinazione delle lipoproteine al fine di rilevare le manifestazioni iniziali di carenza di rame, come anemia e/o leucopenia causate dalla depressione del midollo osseo, e riduzione del colesterolo HDL e del rapporto colesterolo HDL/colesterolo totale.

Dato che la carenza di rame può anche causare mieloneuropatia, i medici devono fare attenzione ai sintomi sensori e motori ed ai segni che possono potenzialmente indicare una neuropatia o mielopatia incipiente in pazienti trattati con Wilzin.

L'involucro della capsula contiene giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni allergiche.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### *Altri agenti anti-rame*

Studi farmacodinamici sono stati condotti nei pazienti affetti dal morbo di Wilson trattati con l'associazione di Wilzin (50 mg tre volte al giorno) e acido ascorbico (1 g una volta al giorno), penicillamina (250 mg quattro volte al giorno) e trientina (250 mg quattro volte al giorno). Questi non hanno dimostrato un effetto complessivo significativo sull'equilibrio del rame, sebbene sia stato possibile rilevare una leggera interazione dello zinco con gli agenti chelanti (penicillamina e trientina) con minore escrezione di rame fecale, ma maggiore escrezione di rame urinario, rispetto allo zinco da solo. Ciò è probabilmente dovuto ad un certo grado di complessamento dello zinco da parte del chelante, che riduce in tal modo l'effetto di entrambi i principi attivi.

Quando in un paziente si passa dal trattamento chelante a quello con Wilzin per la terapia di mantenimento, il trattamento chelante va mantenuto e somministrato contemporaneamente per 2-3 settimane, perché questo è il tempo necessario affinché il trattamento con lo zinco induca la massima induzione di metallotioneina e il blocco totale dell'assorbimento di zinco. La somministrazione della terapia chelante e di Wilzin vanno separate di almeno un'ora.

##### *Altri prodotti medicinali*

L'assorbimento dello zinco può essere ridotto da integratori di ferro e calcio, tetracicline e composti contenenti fosforo, mentre lo zinco può ridurre l'assorbimento di ferro, tetracicline e fluorochinoloni.

##### *Cibo*

Gli studi sulla somministrazione concomitante dello zinco con gli alimenti effettuati in volontari sani hanno dimostrato che l'assorbimento dello zinco veniva significativamente ritardato da molti alimenti (inclusi pane, uova sode, caffè e latte). Alcune sostanze negli alimenti, particolarmente fitati e fibre, legano lo zinco e ne prevengono l'ingresso nelle cellule intestinali. L'interferenza delle proteine risulta la minore.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

##### *Gravidanza*

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte in pazienti affette dal morbo di Wilson non hanno fornito alcuna indicazione di effetti nocivi dello zinco sull'embrione/feto e sulla madre. Cinque aborti spontanei e 2 difetti congeniti (microcefalo e difetto cardiaco correggibile) sono stati riferiti in 42 gravidanze.

Gli studi animali condotti con diversi sali di zinco non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

È estremamente importante che le pazienti incinte affette dal morbo di Wilson continuino la terapia durante la gravidanza. Il tipo di trattamento, zinco o agente chelante, va deciso dal medico. Devono essere effettuati aggiustamenti della dose per garantire che il feto non sia affetto da carenza di rame e un attento monitoraggio del paziente è essenziale (vedere paragrafo 4.4).

##### *Allattamento*

Lo zinco viene escreto nel latte materno umano e può verificarsi carenza del rame indotta dallo zinco nel bambino allattato al seno. Perciò l'allattamento dovrebbe essere evitato durante la terapia con Wilzin.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riferite sono elencate sotto per classe sistemica organica e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati del farmaco
Alterazioni del sangue e sistema linfatico	<i>non comune:</i> anemia sideroblastica, leucopenia
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	<i>comune:</i> irritazione gastrica
Esami diagnostici	<i>comune:</i> amilasi ematica, lipasi e fosfatasi alcalina aumentate

L'anemia può essere micro-, normo- o macrocitica ed è spesso associata alla leucopenia. L'esame del midollo osseo rivela in genere caratteristici "sideroblasti ad anello" (cioè sviluppo di globuli rossi contenenti mitocondri paranucleari con sovraccarico di ferro). Queste possono essere manifestazioni iniziali di carenza di rame e possono scomparire rapidamente dopo la riduzione della dose di zinco. Devono essere tuttavia distinti dall'anemia emolitica che si verifica comunemente quando è presente elevato rame libero sierico nel morbo di Wilson non controllato.

L'effetto indesiderato più comune è l'irritazione gastrica. Questa è generalmente peggiore con la prima dose del mattino e scompare dopo i primi giorni di terapia. Ritardando la prima dose a metà mattina o assumendo la dose con delle proteine può in genere alleviare i sintomi.

Livelli elevati di fosfatasi alcalina, amilasi e lipasi sierica possono verificarsi dopo qualche settimana di trattamento, con livelli che ritornano in genere normali elevati entro il primo anno o i primi due anni di terapia.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### 4.9 Sovradosaggio

Tre casi di sovradosaggio orale acuto con sali di zinco (solfato o gluconato) sono stati riferiti nella letteratura. Una donna di 35 anni è morta al quinto giorno dopo l'ingestione di 6 g di zinco (40 volte la dose terapeutica proposta); il decesso è stato attribuito ad insufficienza renale e pancreatite emorragica con coma iperglicemico. La stessa dose non ha prodotto alcun sintomo eccetto il vomito in un adolescente che è stato trattato con irrigazione dell'intero intestino. In un altro adolescente che ha ingerito 4 g di zinco il tasso di zinco sierico era di circa 50 mg/l 5 ore dopo; il giovane ha avuto soltanto grave nausea, vomito e capogiri.

Il sovradosaggio dove la essere trattato con lavanda gastrica o l'induzione di emesi il più rapidamente possibile per rimuovere lo zinco non assorbito. La terapia chelante con metallo pesante va considerata se i livelli di zinco plasmatico sono nettamente elevati (> 10 mg/l).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX05.

Il morbo di Wilson (degenerazione epatolenticolare) è un difetto metabolico autosomico recessivo nell'escrezione epatica del rame nella bile. L'accumulo di rame nel fegato produce la lesione epatocellulare e l'eventuale cirrosi. Quando la capacità di saturazione del rame da parte del fegato viene superata, il rame viene rilasciato nel sangue e viene assunto in siti extra epatici, come il cervello, con conseguenti disturbi motori e manifestazioni psichiatriche. I pazienti possono presentarsi clinicamente con sintomi predominantemente epatici, neurologici o psichiatrici.

La frazione attiva nello zinco acetato diidrato è il catione di zinco, che blocca l'assorbimento intestinale del rame proveniente dagli alimenti e il riassorbimento del rame secreto a livello endogeno. Lo zinco induce la produzione di metallotioneina nell'enterocita; la metallotioneina è una proteina che lega il rame prevenendone il trasferimento nel sangue. Il rame legato viene quindi eliminato nelle feci in seguito alla desquamazione delle cellule intestinali.

Studi farmacodinamici del metabolismo del rame in pazienti con morbo di Wilson comprendono determinazioni del bilancio netto del rame e la captazione del rame radiomarcato. Un regime giornaliero di 150 mg di Wilzin in tre somministrazioni si è dimostrato efficace nel ridurre in modo significativo l'assorbimento del rame e nell'indurre un bilancio del rame negativo.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Poiché il meccanismo d'azione dello zinco consiste in un effetto sulla captazione del rame a livello della cellula intestinale, le valutazioni farmacocinetiche basate sui livelli ematici di zinco non forniscono informazioni utili sulla biodisponibilità dello zinco nel sito d'azione.

Lo zinco viene assorbito nell'intestino tenue e la sua cinetica di assorbimento suggerisce una tendenza alla saturazione a dosi crescenti. L'assorbimento dello zinco frazionato è correlato negativamente all'assunzione di zinco. Va da 30 a 60% con la consueta assunzione nell'alimentazione (7-15 mg/die) e scende a 7% con dosi farmacologiche di 100 mg/die.

Nel sangue, circa l'80% dello zinco assorbito viene distribuito agli eritrociti, con gran parte del resto legato all'albumina e ad altre proteine plasmatiche. Il fegato è la riserva principale dello zinco e i livelli epatici di zinco sono più elevati durante la terapia di mantenimento con lo zinco.

L'emivita di eliminazione plasmatica dello zinco nei soggetti sani è di circa un'ora dopo una dose di 45 mg. L'eliminazione dello zinco risulta principalmente dall'escrezione fecale con relativamente scarsa eliminazione con le urine ed il sudore. L'escrezione fecale è in massima parte dovuta al passaggio dello zinco non assorbito ma è anche dovuta alla secrezione intestinale endogena.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati condotti studi preclinici con acetato di zinco e con altri sali di zinco. I dati farmacologici e tossicologici disponibili hanno dimostrato grandi similarità fra i sali di zinco e fra le specie animali. L'LD<sub>50</sub> è di circa 300 mg zinco/kg di peso corporeo (circa 100-150 volte la dose terapeutica umana). Gli studi di tossicità con dose ripetuta hanno stabilito che il NOEL (Livello di non effetto osservato) è circa 95 mg zinco/kg di peso corporeo (circa 48 volte la dose terapeutica umana).

Il peso dell'evidenza, in base agli esami *in vitro* e *in vivo*, suggerisce che lo zinco non ha un'attività genotossica clinicamente rilevante.

Gli studi di tossicologia della riproduzione effettuati con sali di zinco diversi non hanno dimostrato alcuna evidenza clinicamente rilevante di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità.

Non sono stati condotti studi convenzionali sulla cancerogenicità con zinco acetato diidrato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Contenuto della capsula*

amido di mais

stearato di magnesio

#### *Involucro della capsula*

gelatina

diossido di titanio (E171)

giallo tramonto FCF (E110)

#### *Inchiostro da stampa*

ossido di ferro nero (E172)

gomma lacca (shellac)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) bianco con chiusura in polipropilene e HDPE e contenente un tampone di cotone di riempimento. Ciascun flacone contiene 250 capsule.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux - Francia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/286/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 X 2004

Data dell'ultimo rinnovo: 13 X 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Recordati Rare Diseases  
Immeuble “Le Wilson”  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux –  
Francia

o

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL  
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DELLA SCATOLA E DEL FLACONE (Wilzin 25 mg capsule rigide)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Wilzin 25 mg capsule rigide  
Zinco

**2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula rigida contiene 25 mg of zinco (corrispondente a 83,92 mg of zinco acetato diidrato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

250 capsule rigide.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL  
MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE  
MEDICINALE**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/286/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILE**

Wilzin 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL  
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DELLA SCATOLA E DEL FLACONE (Wilzin 50 mg capsule rigide)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Wilzin 50 mg capsule rigide  
Zinco

**2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula rigida contiene 50 mg of zinco (corrispondente a 167,84 mg of zinco acetato diidrato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene E110. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

250 capsule rigide.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/286/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILE**

Wilzin 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Wilzin 25 mg capsule rigide**

**Wilzin 50 mg capsule rigide**

Zinco

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere il medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Wilzin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Wilzin
3. Come prendere Wilzin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Wilzin
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È WILZIN E A CHE COSA SERVE**

Wilzin appartiene a un gruppo di medicinali chiamati prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo.

Wilzin è indicato nella terapia del morbo di Wilson, che è un raro difetto ereditario dell'escrezione del rame. Il rame proveniente dagli alimenti, che non può essere eliminato correttamente, si accumula prima nel fegato, poi in altri organi come gli occhi e il cervello. Questo provoca potenzialmente danni al fegato e disturbi al sistema nervoso.

Wilzin blocca l'assorbimento del rame dall'intestino, prevenendone il trasferimento nel sangue e il successivo accumulo nel corpo. Il rame non assorbito viene quindi eliminato con le feci.

Il morbo di Wilson è una malattia cronica cioè che dura per tutta la vita del paziente e per questo è necessario proseguire il trattamento a vita.

## **2. PRIMA DI PRENDERE WILZIN**

### **Non prenda Wilzin:**

In caso di allergia (ipersensibilità) allo zinco o ad uno degli eccipienti di Wilzin.

### **Faccia attenzione con Wilzin**

In genere Wilzin non è consigliato per la terapia iniziale di pazienti con segni e sintomi del morbo di Wilson a causa della sua lenta insorgenza d'azione.

Se è attualmente in trattamento con un altro agente anti-rame, ad esempio penicillamina, il medico potrà aggiungere Wilzin prima di interrompere la terapia iniziale.

Come con altri agenti anti-rame, quali la penicillamina, i suoi sintomi possono peggiorare dopo l'inizio del trattamento. In questo caso deve informare il medico.

Per seguire la sua patologia e la sua terapia il medico controllerà regolarmente il sangue e l'urina, per accertarsi che lei riceva terapia sufficiente. Il monitoraggio potrà rilevare evidenza di trattamento insufficiente (eccesso di rame) o trattamento eccessivo (carenza di rame), che possono essere entrambi nocivi, particolarmente per i bambini in fase di accrescimento e le donne in gravidanza.

Informi il medico se riscontra un'inusuale debolezza muscolare o una sensazione anomala agli arti poiché questo può indicare un trattamento eccessivo.

#### **Assunzione di Wilzin con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Consulti il medico prima di assumere qualsiasi altro medicinale che può ridurre l'efficacia di Wilzin, come ferro, integratori di calcio, tetracicline (antibiotici) o fosforo. Per contro, l'efficacia di alcuni farmaci, come ferro, tetracicline, fluorochinoloni (antibiotici), può essere ridotta da Wilzin.

#### **Assunzione di Wilzin con cibi e bevande**

Wilzin va assunto a stomaco vuoto, lontano dai pasti. Le fibre alimentari e alcuni latticini, in particolare, ritardano l'assorbimento dei sali di zinco. Alcuni pazienti hanno mal di stomaco dopo la dose del mattino. Parli di questo con il medico che la cura per il morbo di Wilson se ha mal di stomaco.

Questo effetto indesiderato potrà essere ridotto posticipando la prima dose del giorno fino a metà mattina (fra la prima colazione e il pasto di mezzogiorno). Può essere anche minimizzato prendendo la prima dose di Wilzin con una piccola quantità di cibo contenente proteine, ad esempio della carne (ma non latte).

#### **Gravidanza**

Consulti il medico se ha intenzione di rimanere incinta. È importantissimo continuare la terapia anti-rame durante la gravidanza.

Se rimane incinta durante la terapia con Wilzin, il medico deciderà il trattamento e la dose migliori nella sua situazione.

#### **Allattamento**

L'allattamento va evitato se lei è in trattamento con Wilzin. Ne parli con il medico.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sull'abilità di guidare e di utilizzare macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Wilzin**

Wilzin 50 mg capsule rigide contiene giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

### **3. COME PRENDERE WILZIN**

Prenda sempre Wilzin seguendo esattamente ciò che le ha detto il medico. Se non è sicuro deve consultare il medico o il farmacista. Per i diversi regimi posologici Wilzin è disponibile in capsule rigide da 25 mg o 50 mg.

- *Per adulti:*

La dose consueta è 1 capsula rigida di Wilzin 50 mg (o 2 capsule rigide di Wilzin 25 mg) tre volte al giorno con una dose massima di 1 capsula rigida di Wilzin 50 mg (o 2 capsule rigide di Wilzin 25 mg) cinque volte al giorno.

- *Per i bambini e gli adolescenti:*

La dose consueta è:

- da 1 a 6 anni: 1 capsula rigida di Wilzin 25 mg due volte al giorno
- da 6 a 16 anni se il peso corporeo è inferiore a 57 kg: 1 capsula rigida di Wilzin 25 mg tre volte al giorno
- da 16 anni in su o se il peso corporeo è superiore a 57 kg: 2 capsule rigide di Wilzin 25 mg o 1 capsula rigida di Wilzin 50 mg tre volte al giorno.

Prenda Wilzin sempre a stomaco vuoto, almeno un'ora prima o 2-3 ore dopo i pasti.

Se la dose del mattino non è ben tollerata (vedere paragrafo 4) è possibile ritardarla a metà mattina, fra la prima colazione e il pranzo. È anche possibile prendere Wilzin con delle proteine, ad esempio della carne.

Se le è stato prescritto Wilzin con un altro agente anti-rame, come la penicillamina, prenda i due farmaci con un intervallo di almeno 1 ora.

Per somministrare Wilzin ai bambini che non sono in grado di ingerire capsule, aprire la capsula e miscelare la polvere con un po' d'acqua (possibilmente aromatizzata con zucchero o sciroppo).

**Se prende più Wilzin di quanto deve:**

Se prende più Wilzin del prescritto, può essere affetto da nausea, vomito e capogiri. In questo caso deve chiedere consiglio al suo medico.

**Se si dimentica di prendere Wilzin:**

Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali Wilzin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questi effetti indesiderati possono manifestarsi con certe frequenze, definite come segue:

- molto comune: colpisce più di 1 utilizzatore su 10
- comune: colpisce da 1 a 10 utilizzatori su 100
- non comune: colpisce da 1 a 10 utilizzatori su 1.000
- raro: colpisce da 1 a 10 utilizzatori su 10.000
- molto raro: colpisce meno di 1 utilizzatore su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

*Comune:*

- Dopo l'assunzione di Wilzin, può insorgere irritazione gastrica, particolarmente all'inizio della terapia.
- Sono stati riferiti cambiamenti nelle analisi del sangue, incluso l'aumento in alcuni enzimi del fegato e del pancreas.

*Non comune:*

- Può verificarsi una riduzione dei globuli rossi e bianchi.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. COME CONSERVARE WILZIN**

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

- Non utilizzare Wilzin dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola, dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

I medicinali non devono essere gettati nelle acque di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Wilzin

Il principio attivo è lo zinco. Ciascuna capsula rigida contiene 25 mg di zinco (corrispondente a 83,92 mg di zinco acetato diidrato) o 50 mg di zinco (corrispondente a 167,84 mg di zinco acetato diidrato).

Gli eccipienti sono amido di mais e stearato di magnesio. Gli involucri delle capsule contengono gelatina, diossido di titanio (E171) e blu brillante FCF (E133) per Wilzin 25 mg o giallo tramonto FCF (E110) per Wilzin 50 mg. L'inchiostro di stampa contiene ossido di ferro nero (E172) e gomma lacca (shellac).

### Descrizione dell'aspetto di Wilzin e contenuto della confezione

Wilzin 25 mg è una capsula rigida blu acqua con impresso "93-376".

Wilzin 50 mg è una capsula rigida opaca arancione con impresso "93-377".

È disponibile in confezioni di 250 capsule rigide in un flacone in polietilene chiuso con una chiusura in polipropilene e polietilene. Il flacone contiene anche un tampone di cotone.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francia

### Produttore

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F- 92800 Puteaux  
Francia

o

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

Per ulteriori informazioni sul medicinale, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### Belgique/België/Belgien

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

### Lietuva

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

**България**

Recordati Rare Diseases  
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58  
Франция

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Recordati AB.  
Simi:+46 8 545 80 230  
Svíþjóð

**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

**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

**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

**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

**Questo foglio è stato approvato per l'ultima volta nel**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.