

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 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 elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e 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 d'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 Fertilità, gravidanza e 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 di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riferite sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e la 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
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>non comune:</i> anemia sideroblastica, leucopenia
Patologie gastrointestinali	<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 trattamento del sovradosaggio deve essere effettuato 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 metallothioneina nell'enterocita; la metallothioneina 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.

Assorbimento

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.

Distribuzione

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.

Eliminazione

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'LD₅₀ 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 Precauzioni particolari 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
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux - Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE 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 del rinnovo più recente: 13 X 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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 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 d'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 Fertilità, gravidanza e 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 di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riferite sono elencate sotto secondo la classificazione per sistemi e organi e la 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
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>non comune:</i> anemia sideroblastica, leucopenia
Patologie gastrointestinali	<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.

Assorbimento

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.

Distribuzione

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.

Eliminazione

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'LD₅₀ 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
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux - Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE 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 del rinnovo più recente: 13 X 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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
Tour Hekla
52 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 per i 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 SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wilzin 25 mg capsule rigide
Zinco

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI 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 PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

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

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

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE 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 BRAILLE

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 SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wilzin 50 mg capsule rigide
Zinco

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI 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 PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

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

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

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE 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 BRAILLE

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'utente

Wilzin 25 mg capsule rigide

Wilzin 50 mg capsule rigide

Zinco

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Wilzin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Wilzin
3. Come prendere Wilzin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Wilzin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Wilzin e a 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. Cosa deve sapere prima di prendere Wilzin

Non prenda Wilzin:

se è allergico allo zinco o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare 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.

Altri medicinali e Wilzin

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere 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.

Wilzin con cibo 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 e allattamento

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.

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.

Wilzin contiene giallo tramonto FCF (E110)

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

3. Come prendere Wilzin

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti 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 medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale 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

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e 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
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

Produttore

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 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 su questo medicinale, contatti 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

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

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

Recordati Rare Diseases SARL
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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

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