

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Wilzin 25 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 25 mg de zinco (correspondendo a 83,92 mg de acetato de zinco di-hidratado).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula com corpo e tampa em cor azul-água, com a gravação "93-376".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doença de Wilson.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Wilzin deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença de Wilson (ver secção 4.4). A terapêutica com Wilzin é para toda a vida.

Não existe qualquer diferença na dose entre doentes sintomáticos e pré-sintomáticos.

O Wilzin está disponível na forma de cápsulas de 25 mg ou 50 mg.

- Adultos:
A dose habitual é de 50 mg 3 vezes ao dia com uma dose máxima de 50 mg 5 vezes ao dia.
- Crianças e adolescentes:
Existem dados muito limitados relativamente a crianças com menos de 6 anos mas, uma vez que a penetração da doença é total, o tratamento profilático deve ser considerado o mais cedo possível. A dose recomendada é a seguinte:
 - dos 12 meses aos 6 anos: 25 mg duas vezes ao dia
 - dos 6 aos 16 anos com peso corporal inferior a 57 kg: 25 mg três vezes ao dia
 - a partir dos 16 anos ou com peso corporal superior de 57 kg: 50 mg três vezes ao dia.
- Mulheres grávidas:
Uma dose de 25 mg 3 vezes ao dia é geralmente eficaz, no entanto, esta deve ser ajustada de acordo com os níveis de cobre (ver secção 4.4 e secção 4.6).

Em todos os casos, a dose deve ser ajustada de acordo com a monitorização terapêutica (ver secção 4.4.).

O Wilzin deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes ou 2-3 horas depois das refeições. Em caso de intolerância gástrica, a qual ocorre frequentemente com a dose matinal, esta dose pode ser atrasada até ao meio da manhã, entre o pequeno-almoço e o almoço. É também possível tomar Wilzin com pequenas quantidades de alimentos contendo proteína, tais como a carne (ver secção 4.5).

Em crianças que não conseguem engolir cápsulas, estas devem ser abertas e o seu conteúdo suspenso num pouco de água (eventualmente água adoçada com um pouco de açúcar ou xarope).

Na transição de um doente em tratamento com agentes quelantes para uma terapêutica de manutenção com Wilzin, o tratamento com agentes quelantes deve ser mantido e co-administrado durante 2 a 3 semanas uma vez que este é o tempo que o tratamento com zinco demora a produzir uma indução máxima da metalotioneína e um bloqueamento completo da absorção do cobre. Entre a administração do tratamento com o agente quelante e o Wilzin deve decorrer pelo menos 1 hora.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não é recomendada a utilização do acetato de zinco di-hidratado na terapêutica inicial de doentes sintomáticos devido ao seu início lento de acção. Os doentes sintomáticos devem inicialmente ser tratados com um agente quelante. O tratamento de manutenção com Wilzin só deve ser considerado quando os níveis de cobre se encontram abaixo dos limiares tóxicos e os doentes clinicamente estáveis. No entanto, enquanto se espera pela produção duodenal de metalotioneína induzida pelo zinco e a consequente inibição efectiva da absorção do cobre, o acetato de zinco di-hidratado pode ser administrado inicialmente em pacientes sintomáticos em conjugação com um agente quelante. Apesar de rara, pode ocorrer uma deterioração clínica no início do tratamento, uma situação que também foi relatada com agentes quelantes. Permanece por esclarecer se este efeito está relacionado com a mobilização do cobre armazenado ou com o decurso natural da doença. Nesta situação recomenda-se uma alteração na terapêutica.

Deve ser tomada precaução na transição de doentes com hipertensão portal de um agente quelante para o Wilzin, quando estes doentes estiverem bem e o tratamento for tolerado. Dois doentes de uma série de 16 morreram por descompensação hepática e hipertensão portal avançada após terem transitado da terapêutica com penicilamina para a de zinco.

Monitorização terapêutica

O objectivo do tratamento é manter os níveis plasmáticos de cobre livre (também conhecido como cobre plasmático não ligado à ceruloplasmina) abaixo de 250 microgramas/l (normal: 100-150 microgramas/l) e a excreção urinária de cobre abaixo de 125 microgramas/24 h (normal: < 50 microgramas/24 h). O cobre plasmático não ligado à ceruloplasmina é calculado subtraindo o cobre ligado à ceruloplasmina do cobre plasmático total, sabendo que cada miligrama de ceruloplasmina contém 3 microgramas de cobre.

A excreção urinária de cobre reflecte apenas de forma precisa a sobrecarga de cobre do organismo quando os doentes não se encontram em tratamento com agentes quelantes. Os níveis urinários de cobre encontram-se normalmente aumentados na terapêutica com agentes quelantes tais como a penicilamina ou a trientina.

O nível hepático de cobre não pode ser utilizado para orientar a terapêutica uma vez que este não diferencia entre o cobre livre, potencialmente tóxico, e o cobre ligado à metalotioneína.

Em doentes tratados, determinações do zinco urinário e/ou plasmático podem constituir um método útil na avaliação da adesão ao tratamento. Valores de zinco urinário acima de 2 mg/24 h e de zinco plasmático acima de 1250 microgramas/l indicam geralmente uma adesão apropriada.

Tal como com todos os agentes anti-cobre o sobretratamento acarreta o risco de deficiência em cobre, a qual é especialmente prejudicial em crianças e mulheres grávidas uma vez que o cobre é necessário para o crescimento correcto e o desenvolvimento mental. Nestes grupos de doentes, os níveis urinários de cobre devem ser mantidos um pouco acima do limite superior do normal ou no intervalo normal elevado (ou seja, 40 - 50 microgramas/24 h).

Devem também ser seguidos os parâmetros laboratoriais incluindo uma vigilância hematológica e a determinação de lipoproteínas de forma a detectar manifestações precoces de deficiência em cobre, como a anemia e/ou a leucopenia resultantes de uma depressão da medula óssea, e uma diminuição no colesterol HDL e na fracção HDL/colesterol total.

Tendo em conta que a deficiência em cobre pode provocar também mielo neuropatias, os médicos deverão ser alertados para sintomas e sinais a nível sensorial e motor, os quais poderão indicar neuropatias incipientes ou mielopatias em pacientes tratados com Wilzin.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros agentes anti-cobre

Foram realizados estudos farmacodinâmicos em doentes com doença de Wilson utilizando uma conjugação de Wilzin (50 mg três vezes ao dia) com ácido ascórbico (1 g uma vez ao dia), penicilamina (250 mg quatro vezes ao dia) e trientina (250 mg quatro vezes ao dia). Os estudos não demonstraram qualquer efeito global significativo no equilíbrio do cobre apesar de ter sido detectada uma ligeira interação do zinco com os agentes quelantes (penicilamina e trientina) com uma excreção de cobre diminuída pela via fecal, mas aumentada pela via urinária em comparação com uma monoterapia com zinco. Este facto é provavelmente devido a algum grau de complexação do zinco pelo agente quelante, com a consequente redução do efeito de ambas as substâncias activas. Na transição de um doente em tratamento com agentes quelantes para uma terapêutica de manutenção com Wilzin, o tratamento com agentes quelantes deve ser mantido e co-administrado durante 2 a 3 semanas uma vez que este é o tempo que o tratamento com zinco demora a produzir uma indução máxima da metalotioneína e um bloqueamento completo da absorção do cobre. Entre a administração do tratamento com o agente quelante e o Wilzin deve decorrer pelo menos 1 hora.

Outras especialidades farmacêuticas

A absorção de zinco pode ser reduzida pelos suplementos de ferro e de cálcio, tetraciclina e compostos que contenham fósforo, enquanto o zinco pode reduzir a absorção de ferro, tetraciclina e fluoroquinolonas.

Alimentação

Estudos de co-administração de zinco com alimentos realizados em voluntários saudáveis demonstraram que a absorção de zinco era significativamente retardada por muitos alimentos (incluindo pão, ovos cozidos, café e leite). Substâncias presentes nos alimentos, especialmente fitatos e fibras, ligam zinco impedindo a sua entrada nas células intestinais. No entanto, as proteínas parecem ser as que menos interferem.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas em doentes com doença de Wilson não revelam quaisquer efeitos adversos do zinco sobre o embrião/feto ou a mãe. Foram relatados cinco abortos espontâneos e 2 malformações congénitas (microcefalia e uma anomalia cardíaca tratável) em 42 gravidezes.

Estudos animais realizados com diferentes sais de zinco não indicaram quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que diz respeito a efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o parto ou o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

É extremamente importante que grávidas com a doença de Wilson mantenham a sua terapêutica durante a gravidez. A decisão sobre qual o tratamento a utilizar, zinco ou agente quelante, deve ser tomada pelo médico. Os necessários ajustes na dose para garantir que o feto não se tornará deficiente em cobre terão que ser efectuados e é obrigatória a monitorização cuidadosa do doente (ver secção 4.4).

Aleitamento

O zinco é excretado no leite materno humano podendo ocorrer deficiência de cobre induzida pelo zinco em bebés amamentados. Desta forma, a amamentação deve ser evitada durante a terapêutica com Wilzin.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas relatadas encontra-se listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem de gravidade decrescente.

Classe de sistema de órgãos	Reacções adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>pouco frequentes:</i> anemia sideroblástica; leucopenia
Doenças gastrointestinais	<i>frequentes:</i> irritação gástrica
Exames complementares de diagnóstico	<i>frequentes:</i> aumento na amilase, lipase e fosfatase alcalina séricas

A anemia pode ser micro-, normo- ou macrocítica e está frequentemente associada com leucopenia. O exame da medula óssea revela geralmente "sideroblastos em anel" característicos (ou seja, eritrócitos em desenvolvimento contendo mitocôndrias paranucleares saturadas em ferro). Estes podem constituir manifestações precoces de deficiência em cobre e podem recuperar rapidamente após a redução na dose de zinco. No entanto, esta situação deve ser distinguida da anemia hemolítica a qual ocorre normalmente quando existe um nível sérico elevado de cobre livre decorrente de uma doença de Wilson não controlada.

O efeito indesejável mais comum é a irritação gástrica. Esta é geralmente mais intensa com a primeira dose matinal e desaparece após os primeiros dias de tratamento. Atrasar a primeira dose para o meio da manhã ou tomar a dose com um pouco de proteína pode geralmente contribuir para aliviar os sintomas.

Podem ocorrer elevações na fosfatase alcalina, amilase e lipase séricas após algumas semanas de tratamento, cujos níveis normalmente retornam aos normais elevados no primeiro ou segundo ano de tratamento.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foram relatados na literatura três casos de sobredosagem oral aguda com sais de zinco (sulfato ou gluconato). Ocorreu a morte de uma mulher com 35 anos de idade no quinto dia após a ingestão de 6 g de zinco (40 vezes a dose terapêutica proposta) a qual foi atribuída a falência renal e pancreatite hemorrágica com coma hiperglicémico. A mesma dose não produziu qualquer sintoma com a excepção de vômitos num adolescente que foi tratado através de irrigação intestinal total. Outro adolescente que ingeriu 4 g de zinco apresentava 5 horas mais tarde níveis séricos de zinco de cerca de 50 mg/l tendo apenas experimentado uma forte náusea, vômitos e tonturas.

O tratamento da sobredosagem deve consistir em lavagem gástrica ou indução de emese tão rapidamente quanto possível de forma a remover o zinco não absorvido. A terapêutica com quelantes de metais pesados deve ser considerada se os níveis plasmáticos de zinco se encontrarem marcadamente elevados ($> 10 \text{ mg/l}$).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: produtos diversos do tracto alimentar e metabolismo, código ATC: A16AX05.

A doença de Wilson (degenerescência hepatolenticular) é uma anomalia metabólica autossómica recessiva da excreção hepática de cobre na biliar. A acumulação hepática de cobre leva a danos hepatocelulares e eventualmente cirrose. Quando a capacidade hepática de armazenamento do cobre é excedida, o cobre é libertado na corrente sanguínea sendo captado em locais extra-hepáticos, tais como o cérebro, resultando em afecções motoras e manifestações psiquiátricas. Os doentes podem apresentar-se clinicamente com sintomas predominantemente hepáticos, neurológicos ou psiquiátricos.

A componente activa do acetato de zinco di-hidratado é o catião zinco o qual bloqueia a absorção intestinal de cobre a partir dos alimentos e a reabsorção do cobre secretado endogenamente. O zinco induz a produção de metalotioneína no enterócito, uma proteína que se liga ao cobre impedindo assim a sua transferência para a corrente sanguínea. O cobre ligado é então eliminado nas fezes após descamação das células intestinais.

Estudos farmacodinâmicos do metabolismo do cobre em doentes com a doença de Wilson incluíram a determinação da variação líquida do cobre e a captação de cobre radiomarcado. Um regime diário de 150 mg de Wilzin em três administrações demonstrou ser eficaz na redução significativa da absorção de cobre e na indução de uma variação negativa sobre o equilíbrio do cobre.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Uma vez que o mecanismo de acção do zinco corresponde a um efeito na absorção de cobre ao nível da célula intestinal, avaliações farmacocinéticas baseadas em níveis sanguíneos de zinco não fornecem informação útil sobre a biodisponibilidade do zinco no seu local de acção.

Absorção

O zinco é absorvido no intestino delgado e a sua cinética de absorção sugere uma tendência para a saturação com o aumento da dose. A absorção fraccional de zinco está negativamente correlacionada com a quantidade ingerida. Essa fracção varia entre 30 a 60% com a ingestão normal na dieta (7-15 mg/d) diminuindo para 7% com doses farmacológicas de 100 mg/d.

Distribuição

No sangue, cerca de 80% do zinco absorvido está distribuído pelos eritrócitos, encontrando-se a maior parte do restante ligado à albumina e outras proteínas plasmáticas. O fígado é o principal local de armazenamento do zinco encontrando-se os níveis hepáticos de zinco aumentados durante a terapêutica de manutenção com zinco.

Eliminação

A semi-vida de eliminação plasmática do zinco em voluntários saudáveis é de cerca de 1 hora após uma dose de 45 mg. A eliminação do zinco decorre principalmente da sua excreção fecal com uma expressão relativamente pequena para a urina e o suor. A excreção fecal é, na sua maioria, devida à passagem de zinco não absorvido apesar de também ser devida a uma secreção endógena intestinal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos pré-clínicos com acetato de zinco e outros sais de zinco. Os dados farmacológicos e toxicológicos disponíveis demonstram grande similaridade entre os diversos sais de zinco e entre as espécies animais.

A LD₅₀ oral é de aproximadamente 300 mg zinco/kg de peso corporal (aproximadamente 100 a 150 vezes a dose terapêutica humana). Estudos de toxicidade com doses repetidas estabeleceram que o Nível sem Qualquer Efeito Observável (NOEL) é de aproximadamente 95 mg zinco/kg de peso corporal (cerca de 48 vezes a dose terapêutica humana).

O volume de provas, provenientes dos testes *in vitro* e *in vivo*, sugere que o zinco não apresenta qualquer actividade genotóxica clinicamente relevante.

Estudos de toxicologia reprodutiva realizados com diferentes sais de zinco demonstraram não haver qualquer evidência clinicamente significativa de embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade. Não foi efectuado qualquer estudo convencional de carcinogenicidade com o acetato de zinco di-hidratado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

amido de milho
estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

gelatina
dióxido de titânio (E171)
azul brilhante FCF (E133)

Tinta de impressão

óxido de ferro negro (E172)
shellac

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco em polietileno de alta densidade (HDPE) com um fecho em polipropileno e HDPE e contendo um enchimento (rolo de algodão). Cada frasco contém 250 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/286/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de Outubro 2004
Data da última renovação: 13 de Outubro 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Wilzin 50 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de zinco (correspondendo a 167,84 mg de acetato de zinco di-hidratado).

Excipientes:

Cada cápsula contém 1,75 mg de amarelo-sol FCF (E110)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula com corpo e tampa em cor laranja, com a gravação "93-377".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doença de Wilson.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Wilzin deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença de Wilson (ver secção 4.4). A terapêutica com Wilzin é para toda a vida.

Não existe qualquer diferença na dose entre doentes sintomáticos e pré-sintomáticos.

O Wilzin está disponível na forma de cápsulas de 25 mg ou 50 mg.

- Adultos:
A dose habitual é de 50 mg 3 vezes ao dia com uma dose máxima de 50 mg 5 vezes ao dia.
- Crianças e adolescentes:
Existem dados muito limitados relativamente a crianças com menos de 6 anos mas, uma vez que a penetração da doença é total, o tratamento profilático deve ser considerado o mais cedo possível. A dose recomendada é a seguinte:
 - dos 12 meses aos 6 anos: 25 mg duas vezes ao dia
 - dos 6 aos 16 anos com peso corporal inferior a 57 kg: 25 mg três vezes ao dia
 - a partir dos 16 anos ou com peso corporal superior a 57 kg: 50 mg três vezes ao dia.
- Mulheres grávidas:
Uma dose de 25 mg 3 vezes ao dia é geralmente eficaz, no entanto, esta deve ser ajustada de acordo com os níveis de cobre (ver secção 4.4 e secção 4.6).

Em todos os casos, a dose deve ser ajustada de acordo com a monitorização terapêutica (ver secção 4.4.).

O Wilzin deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes ou 2-3 horas depois das refeições. Em caso de intolerância gástrica, a qual ocorre frequentemente com a dose matinal, esta dose pode ser atrasada até ao meio da manhã, entre o pequeno-almoço e o almoço. É também possível tomar Wilzin com pequenas quantidades de alimentos contendo proteína, tais como a carne (ver secção 4.5).

Em crianças que não conseguem engolir cápsulas, estas devem ser abertas e o seu conteúdo suspenso num pouco de água (eventualmente água adoçada com um pouco de açúcar ou xarope).

Na transição de um doente em tratamento com agentes quelantes para uma terapêutica de manutenção com Wilzin, o tratamento com agentes quelantes deve ser mantido e co-administrado durante 2 a 3 semanas uma vez que este é o tempo que o tratamento com zinco demora a produzir uma indução máxima da metalotioneína e um bloqueamento completo da absorção do cobre. Entre a administração do tratamento com o agente quelante e o Wilzin deve decorrer pelo menos 1 hora.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não é recomendada a utilização do acetato de zinco di-hidratado na terapêutica inicial de doentes sintomáticos devido ao seu início lento de acção. Os doentes sintomáticos devem inicialmente ser tratados com um agente quelante. O tratamento de manutenção com Wilzin só deve ser considerado quando os níveis de cobre se encontram abaixo dos limiares tóxicos e os doentes clinicamente estáveis. No entanto, enquanto se espera pela produção duodenal de metalotioneína induzida pelo zinco e a consequente inibição efectiva da absorção do cobre, o acetato de zinco di-hidratado pode ser administrado inicialmente em pacientes sintomáticos em conjugação com um agente quelante.

Apesar de rara, pode ocorrer uma deterioração clínica no início do tratamento, uma situação que também foi relatada com agentes quelantes. Permanece por esclarecer se este efeito está relacionado com a mobilização do cobre armazenado ou com o decurso natural da doença. Nesta situação recomenda-se uma alteração na terapêutica.

Deve ser tomada precaução na transição de doentes com hipertensão portal de um agente quelante para o Wilzin, quando estes doentes estiverem bem e o tratamento for tolerado. Dois doentes de uma série de 16 morreram por descompensação hepática e hipertensão portal avançada após terem transitado da terapêutica com penicilamina para a de zinco.

Monitorização terapêutica

O objectivo do tratamento é manter os níveis plasmáticos de cobre livre (também conhecido como cobre plasmático não ligado à ceruloplasmina) abaixo de 250 microgramas/l (normal: 100-150 microgramas/l) e a excreção urinária de cobre abaixo de 125 microgramas/24 h (normal: < 50 microgramas/24 h). O cobre plasmático não ligado à ceruloplasmina é calculado subtraindo o cobre ligado à ceruloplasmina do cobre plasmático total, sabendo que cada miligrama de ceruloplasmina contém 3 microgramas de cobre.

A excreção urinária de cobre reflecte apenas de forma precisa a sobrecarga de cobre do organismo quando os doentes não se encontram em tratamento com agentes quelantes. Os níveis urinários de cobre encontram-se normalmente aumentados na terapêutica com agentes quelantes tais como a penicilamina ou a trientina.

O nível hepático de cobre não pode ser utilizado para orientar a terapêutica uma vez que este não diferencia entre o cobre livre, potencialmente tóxico, e o cobre ligado à metalotioneína.

Em doentes tratados, determinações do zinco urinário e/ou plasmático podem constituir um método útil na avaliação da adesão ao tratamento. Valores de zinco urinário acima de 2 mg/24 h e de zinco plasmático acima de 1250 microgramas/l indicam geralmente uma adesão apropriada.

Tal como com todos os agentes anti-cobre o sobretratamento acarreta o risco de deficiência em cobre, a qual é especialmente prejudicial em crianças e mulheres grávidas uma vez que o cobre é necessário para o crescimento correcto e o desenvolvimento mental. Nestes grupos de doentes, os níveis urinários de cobre devem ser mantidos um pouco acima do limite superior do normal ou no intervalo normal elevado (ou seja, 40 - 50 microgramas/24 h).

Devem também ser seguidos os parâmetros laboratoriais incluindo uma vigilância hematológica e a determinação de lipoproteínas de forma a detectar manifestações precoces de deficiência em cobre, como a anemia e/ou a leucopenia resultantes de uma depressão da medula óssea, e uma diminuição no colesterol HDL e na fracção HDL/colesterol total.

Tendo em conta que a deficiência em cobre pode provocar também mielo neuropatias, os médicos deverão ser alertados para sintomas e sinais a nível sensorial e motor, os quais poderão indicar neuropatias incipientes ou mielopatias em pacientes tratados com Wilzin.

O invólucro da cápsula contém o corante amarelo-sol FCF (E110) o qual pode provocar reacções alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros agentes anti-cobre

Foram realizados estudos farmacodinâmicos em doentes com doença de Wilson utilizando uma conjugação de Wilzin (50 mg três vezes ao dia) com ácido ascórbico (1 g uma vez ao dia), penicilamina (250 mg quatro vezes ao dia) e trientina (250 mg quatro vezes ao dia). Os estudos não demonstraram qualquer efeito global significativo no equilíbrio do cobre apesar de ter sido detectada uma ligeira interacção do zinco com os agentes quelantes (penicilamina e trientina) com uma excreção de cobre diminuída pela via fecal, mas aumentada pela via urinária em comparação com uma monoterapia com zinco. Este facto é provavelmente devido a algum grau de complexação do zinco pelo agente quelante, com a consequente redução do efeito de ambas as substâncias activas.

Na transição de um doente em tratamento com agentes quelantes para uma terapêutica de manutenção com Wilzin, o tratamento com agentes quelantes deve ser mantido e co-administrado durante 2 a 3 semanas uma vez que este é o tempo que o tratamento com zinco demora a produzir uma indução máxima da metalotioneína e um bloqueamento completo da absorção do cobre. Entre a administração do tratamento com o agente quelante e o Wilzin deve decorrer pelo menos 1 hora.

Outras especialidades farmacêuticas

A absorção de zinco pode ser reduzida pelos suplementos de ferro e de cálcio, tetraciclina e compostos que contenham fósforo, enquanto o zinco pode reduzir a absorção de ferro, tetraciclina e fluoroquinolonas.

Alimentação

Estudos de co-administração de zinco com alimentos realizados em voluntários saudáveis demonstraram que a absorção de zinco era significativamente retardada por muitos alimentos (incluindo pão, ovos cozidos, café e leite). Substâncias presentes nos alimentos, especialmente fitatos e fibras, ligam zinco impedindo a sua entrada nas células intestinais. No entanto, as proteínas parecem ser as que menos interferem.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas em doentes com doença de Wilson não revelam quaisquer efeitos adversos do zinco sobre o embrião/feto ou a mãe. Foram relatados cinco abortos espontâneos e 2 malformações congénitas (microcefalia e uma anomalia cardíaca tratável) em 42 gravidezes.

Estudos animais realizados com diferentes sais de zinco não indicaram quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que diz respeito a efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o parto ou o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

É extremamente importante que grávidas com a doença de Wilson mantenham a sua terapêutica durante a gravidez. A decisão sobre qual o tratamento a utilizar, zinco ou agente quelante, deve ser tomada pelo médico. Os necessários ajustes na dose para garantir que o feto não se tornará deficiente

em cobre terão que ser efectuados e a monitorização cuidadosa do doente é obrigatória (ver secção 4.4).

Aleitamento

O zinco é excretado no leite materno humano podendo ocorrer deficiência de cobre induzida pelo zinco em bebés amamentados. Desta forma, a amamentação deve ser evitada durante a terapêutica com Wilzin.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas relatadas encontra-se listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem de gravidade decrescente.

Classe de sistema de órgãos	Reacções adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>pouco frequentes:</i> anemia sideroblástica; leucopenia
Doenças gastrointestinais	<i>frequentes:</i> irritação gástrica
Exames complementares de diagnóstico	<i>frequentes:</i> aumento na amilase, lipase e fosfatase alcalina séricas

A anemia pode ser micro-, normo- ou macrocítica e está frequentemente associada com leucopenia. O exame da medula óssea revela geralmente "sideroblastos em anel" característicos (ou seja, eritrócitos em desenvolvimento contendo mitocôndrias paranucleares saturadas em ferro). Estes podem constituir manifestações precoces de deficiência em cobre e podem recuperar rapidamente após a redução na dose de zinco. No entanto, esta situação deve ser distinguida da anemia hemolítica a qual ocorre normalmente quando existe um nível sérico elevado de cobre livre decorrente de uma doença de Wilson não controlada.

O efeito indesejável mais comum é a irritação gástrica. Esta é geralmente mais intensa com a primeira dose matinal e desaparece após os primeiros dias de tratamento. Atrasar a primeira dose para o meio da manhã ou tomar a dose com um pouco de proteína pode geralmente contribuir para aliviar os sintomas.

Podem ocorrer elevações na fosfatase alcalina, amilase e lipase séricas após algumas semanas de tratamento, cujos níveis normalmente retornam aos normais elevados no primeiro ou segundo ano de tratamento.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foram relatados na literatura três casos de sobredosagem oral aguda com sais de zinco (sulfato ou gluconato). Ocorreu a morte de uma mulher com 35 anos de idade no quinto dia após a ingestão de 6 g de zinco (40 vezes a dose terapêutica proposta) a qual foi atribuída a falência renal e pancreatite hemorrágica com coma hiperglicêmico. A mesma dose não produziu qualquer sintoma com a exceção de vômitos num adolescente que foi tratado através de irrigação intestinal total. Outro adolescente que ingeriu 4 g de zinco apresentava 5 horas mais tarde níveis séricos de zinco de cerca de 50 mg/l tendo apenas experimentado uma forte náusea, vômitos e tonturas.

O tratamento da sobredosagem deve consistir em lavagem gástrica ou indução de emese tão rapidamente quanto possível de forma a remover o zinco não absorvido. A terapêutica com quelantes de metais pesados deve ser considerada se os níveis plasmáticos de zinco se encontrarem marcadamente elevados (> 10 mg/l).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: produtos diversos do tracto alimentar e metabolismo, código ATC: A16AX05.

A doença de Wilson (degenerescência hepatolenticular) é uma anomalia metabólica autossômica recessiva da excreção hepática de cobre na biliar. A acumulação hepática de cobre leva a danos hepatocelulares e eventualmente cirrose. Quando a capacidade hepática de armazenamento do cobre é excedida, o cobre é libertado na corrente sanguínea sendo captado em locais extra-hepáticos, tais como o cérebro, resultando em afecções motoras e manifestações psiquiátricas. Os doentes podem apresentar-se clinicamente com sintomas predominantemente hepáticos, neurológicos ou psiquiátricos.

A componente activa do acetato de zinco di-hidratado é o catião zinco o qual bloqueia a absorção intestinal de cobre a partir dos alimentos e a reabsorção do cobre secretado endogenamente. O zinco induz a produção de metalotioneína no enterócito, uma proteína que se liga ao cobre impedindo assim a sua transferência para a corrente sanguínea. O cobre ligado é então eliminado nas fezes após descamação das células intestinais.

Estudos farmacodinâmicos do metabolismo do cobre em doentes com a doença de Wilson incluíram a determinação da variação líquida do cobre e a captação de cobre radiomarcado. Um regime diário de 150 mg de Wilzin em três administrações demonstrou ser eficaz na redução significativa da absorção de cobre e na indução de uma variação negativa sobre o equilíbrio do cobre.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Uma vez que o mecanismo de acção do zinco corresponde a um efeito na absorção de cobre ao nível da célula intestinal, avaliações farmacocinéticas baseadas em níveis sanguíneos de zinco não fornecem informação útil sobre a biodisponibilidade do zinco no seu local de acção.

Absorção

O zinco é absorvido no intestino delgado e a sua cinética de absorção sugere uma tendência para a saturação com o aumento da dose. A absorção fraccional de zinco está negativamente correlacionada com a quantidade ingerida. Essa fracção varia entre 30 a 60% com a ingestão normal na dieta (7-15 mg/d) diminuindo para 7% com doses farmacológicas de 100 mg/d.

Distribuição

No sangue, cerca de 80% do zinco absorvido está distribuído pelos eritrócitos, encontrando-se a maior parte do restante ligado à albumina e outras proteínas plasmáticas. O fígado é o principal local de armazenamento do zinco encontrando-se os níveis hepáticos de zinco aumentados durante a terapêutica de manutenção com zinco.

Eliminação

A semi-vida de eliminação plasmática do zinco em voluntários saudáveis é de cerca de 1 hora após uma dose de 45 mg. A eliminação do zinco decorre principalmente da sua excreção fecal com uma expressão relativamente pequena para a urina e o suor. A excreção fecal é, na sua maioria, devida à passagem de zinco não absorvido apesar de também ser devida a uma secreção endógena intestinal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos pré-clínicos com acetato de zinco e outros sais de zinco. Os dados farmacológicos e toxicológicos disponíveis demonstram grande similaridade entre os diversos sais de zinco e entre as espécies animais.

A LD₅₀ oral é de aproximadamente 300 mg zinco/kg de peso corporal (aproximadamente 100 a 150 vezes a dose terapêutica humana). Estudos de toxicidade com doses repetidas estabeleceram que o Nível sem Qualquer Efeito Observável (NOEL) é de aproximadamente 95 mg zinco/kg de peso corporal (cerca de 48 vezes a dose terapêutica humana).

O volume de provas, provenientes dos testes *in vitro* e *in vivo*, sugere que o zinco não apresenta qualquer actividade genotóxica clinicamente relevante.

Estudos de toxicologia reprodutiva realizados com diferentes sais de zinco demonstraram não haver qualquer evidência clinicamente significativa de embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade. Não foi efectuado qualquer estudo convencional de carcinogenicidade com o acetato de zinco di-hidratado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

amido de milho
estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

gelatina
dióxido de titânio (E171)
corante amarelo-sol FCF (E110)

Tinta de impressão

óxido de ferro negro (E172)
shellac

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco em polietileno de alta densidade (HDPE) com um fecho em polipropileno e HDPE e contendo um enchimento (rolo de algodão). Cada frasco contém 250 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/286/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de Outubro 2004
Data da última renovação: 13 de Outubro 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
França

ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O titular desta autorização de introdução no mercado deve informar a Comissão Europeia sobre os planos de comercialização do medicamento autorizado pela presente decisão.

• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR EM CARTÃO E ETIQUETA NO FRASCO (Wilzin 25 mg cápsulas)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Wilzin 25 mg cápsulas
Zinco

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 25 mg de zinco (correspondendo a 83,92 mg de acetato de zinco di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/286/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Wilzin 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR EM CARTÃO E ETIQUETA NO FRASCO (Wilzin 50 mg cápsulas)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Wilzin 50 mg cápsulas
Zinco

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de zinco (correspondendo a 167,84 mg de acetato de zinco di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém E110. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/286/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Wilzin 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Wilzin 25 mg cápsulas

Wilzin 50 mg cápsulas

Zinco

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Wilzin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Wilzin
3. Como tomar Wilzin
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Wilzin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Wilzin e para que é utilizado

Wilzin pertence a um grupo de medicamentos denominado produtos diversos do tracto alimentar e metabolismo.

O Wilzin é indicado para o tratamento da doença de Wilson, uma deficiência congénita rara na excreção do cobre. O cobre presente na dieta, impedido de ser correctamente eliminado, acumula-se primeiro no fígado e depois em outros órgãos, como os olhos e o cérebro. Isto conduz potencialmente a danos hepáticos e a perturbações neurológicas.

O Wilzin bloqueia a absorção de cobre a partir do intestino, impedindo deste modo, a sua transferência para a corrente sanguínea e a sua acumulação adicional no corpo. O cobre não absorvido é então eliminado nas fezes.

A doença de Wilson irá persistir durante toda a vida do doente sendo, deste modo, a necessidade deste tratamento para toda a vida.

2. O que precisa de saber antes de tomar Wilzin

Não tome Wilzin

- se tem alergia ao zinco ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Wilzin.

O Wilzin não é geralmente recomendado na terapêutica inicial de doentes com sinais e sintomas de doença de Wilson devido ao seu início lento de acção.

Se estiver presentemente a ser tratado com um outro agente anti-cobre, por exemplo, penicilamina, o seu médico pode adicionar o Wilzin antes de interromper o tratamento inicial.

Tal como com outros agentes anti-cobre como a penicilamina, os seus sintomas podem piorar após o início do tratamento. Neste caso, tem necessariamente que informar o seu médico.

De forma a acompanhar o seu estado geral e monitorizar o tratamento o seu médico irá requerer regularmente análises ao sangue e à urina. Estas destinam-se a assegurar que está a receber um tratamento adequado. A monitorização pode detectar indícios de tratamento insuficiente (excesso de cobre) ou tratamento excessivo (deficiência de cobre) ambos os quais podem ser prejudiciais particularmente para as crianças em crescimento e as mulheres grávidas.

Deverá informar o seu médico se sentir uma fraqueza inhabitual dos músculos ou uma sensação anormal nos membros, pois poderá ser indicativo de excesso de doseamento do tratamento.

Outros medicamentos e Wilzin

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento que possam reduzir a eficácia de Wilzin, tais como ferro, suplementos de cálcio, tetraciclina (antibióticos) ou fósforo. Por outro lado, a eficácia de alguns medicamentos, tais como ferro, tetraciclina, fluoroquinolonas (antibióticos) pode ser reduzida pelo Wilzin.

Wilzin com alimentos e bebidas

O Wilzin deve ser ingerido com o estômago vazio, fora das refeições. As fibras presentes nos alimentos e alguns laticínios, em particular, atrasam a absorção dos sais de zinco. Alguns doentes sentem uma má disposição de estômago após a dose matinal. Por favor, discuta o assunto com o médico que segue a sua doença se este problema o afectar.

Este efeito indesejável pode ser reduzido adiando a primeira dose diária até ao meio da manhã (entre o pequeno-almoço e a refeição do meio-dia). Pode também ser minimizado tomando a primeira dose de Wilzin com pequenas quantidades de alimentos contendo proteína, tais como a carne (mas não leite).

Gravidez e amamentação

Por favor, consulte seu médico se planeia vir a ficar grávida. É muito importante que continue a terapêutica anti-cobre durante a gravidez.

Se engravidar durante a terapêutica com Wilzin, o seu médico irá decidir qual o tratamento e a dose que melhor se adequam à sua situação.

A amamentação deve ser evitada durante a terapêutica com Wilzin. Por favor, discuta esta situação com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foi realizado qualquer estudo relativo aos efeitos sobre a capacidade para condução de veículos e utilização de máquinas.

Wilzin contém corante amarelo-sol FCF (E110)

O Wilzin 50 mg cápsulas contém corante amarelo-sol FCF (E110) o qual pode provocar reacções alérgicas.

3. Como tomar Wilzin

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Para facilitar os diferentes regimes de dose o Wilzin está disponível em cápsulas de 25 mg ou 50 mg.

- *Para adultos:*

A dose habitual é de 1 cápsula de Wilzin 50 mg (ou 2 cápsulas de Wilzin 25 mg) três vezes ao dia com uma dose máxima de 1 cápsula de Wilzin 50 mg (ou 2 cápsulas de Wilzin 25 mg) cinco vezes ao dia.

- *Para crianças e adolescentes:*

A dose habitual é:

- dos 12 meses aos 6 anos: 1 cápsula de Wilzin 25 mg duas vezes ao dia
- dos 6 aos 16 anos com peso corporal abaixo de 57 kg: 1 cápsula de Wilzin 25 mg três vezes ao dia
- a partir dos 16 anos ou com peso corporal acima de 57 kg: 2 cápsulas de Wilzin 25 mg ou 1 cápsula de Wilzin 50 mg três vezes ao dia.

Tome sempre o Wilzin com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou 2-3 horas depois das refeições.

Se a dose matinal não for bem tolerada (ver secção 4) é possível atrasá-la para o meio da manhã, entre o pequeno-almoço e o almoço. É também possível tomar o Wilzin com pequenas quantidades de alimentos contendo proteína, tais como a carne.

Se o Wilzin lhe tiver sido receitado com um outro agente anti-cobre, tal como a penicilamina, mantenha um intervalo de pelo menos 1 hora entre os dois medicamentos.

Para administrar o Wilzin a crianças que não conseguem engolir cápsulas, abra a cápsula e misture o pó com um pouco de água (possivelmente adoçada com açúcar ou xarope).

Se tomar mais Wilzin do que deveria

Se tomar mais Wilzin que o receitado, pode vir a sentir náuseas, vômitos e tonturas. Neste caso tem necessariamente de pedir conselho ao seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Wilzin

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer com determinadas frequências, que são definidas da seguinte forma:

- muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Frequentes:

- Após a tomada de Wilzin, pode ocorrer irritação gástrica, especialmente no início do tratamento.
- Foram relatadas alterações nos parâmetros hematológicos, incluindo um aumento em algumas enzimas hepáticas e pancreáticas.

Pouco frequentes:

- Pode ocorrer uma diminuição nos glóbulos vermelhos e brancos do sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Wilzin

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Wilzin

A substância ativa é o acetato de zinco di-hidratado. Cada cápsula contém 25 mg de zinco (correspondendo a 83,92 mg de acetato de zinco di-hidratado) ou 50 mg de zinco (correspondendo a 167,84 mg de acetato de zinco di-hidratado).

Os outros ingredientes são amido de milho e estearato de magnésio. Os invólucros das cápsulas contêm gelatina, dióxido de titânio (E171) e, para o Wilzin 25 mg azul brilhante FCF (E133), e para o Wilzin 50 mg amarelo-sol FCF (E110). A tinta de impressão contém óxido de ferro negro (E172) e shellac.

Qual o aspecto de Wilzin e conteúdo da embalagem

Wilzin 25 mg é uma cápsula azul-água com a gravação " 93-376".

Wilzin 50 mg é uma cápsula opaca de cor laranja com a gravação "93-377".

Está disponível em embalagens de 250 cápsulas em frasco de polietileno fechado por uma tampa em polipropileno e polietileno. O frasco contém também um enchimento em algodão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

França

Fabricante

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

França

ou

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

Hrvatska

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

România

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

Francuska

França

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.