

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wilzin 25 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 25 mg zinc (echivalent cu 83,92 mg acetat de zinc dihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă cu corp și capac opac de culoare albastru-verzui, inscripționată cu „93-376”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Wilson.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului cu Wilzin trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii Wilson (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Wilzin se face pe întreaga durată a vieții.

Nu există diferențe de dozaj între pacienții simptomatici și cei presimptomatici.

Wilzin este disponibil sub formă de capsule de 25 mg sau 50 mg.

- Adulți:
Doza uzuală este de 50 mg de 3 ori pe zi, cu o doză maximă de 50 mg de 5 ori pe zi.
- Copii și adolescenți:
Datele referitoare la copiii sub 6 ani sunt foarte limitate, dar, întrucât boala este deosebit de penetrantă, instituirea tratamentului profilactic trebuie luată în considerare cât mai curând posibil. Dozele recomandate sunt următoarele:
 - pentru vârste cuprinse între 1 și 6 ani: 25 mg de două ori pe zi
 - pentru vârste cuprinse între 6 și 16 ani, dacă greutatea corporală este mai mică de 57 kg: 25 mg de trei ori pe zi
 - pentru vârste mai mari de 16 ani sau dacă greutatea corporală este mai mare de 57 kg: 50 mg de trei ori pe zi.
- Gravide:
Doza de 25 mg de 3 ori pe zi este, de obicei, eficace, dar ea trebuie ajustată în funcție de valorile cuprului (vezi pct. 4.4 și 4.6).

În toate cazurile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile terapeutice (vezi pct. 4.4).

Wilzin trebuie luat pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau la 2-3 ore după masă. În caz de intoleranță gastrică, care apare adeseori în cazul dozei de dimineață, această doză poate fi amânată până mai târziu în cursul dimineții, la jumătatea intervalului dintre micul dejun și prânz. Este posibilă, de asemenea, administrarea Wilzin împreună cu o mică cantitate de proteine, cum ar fi carne (vezi pct. 4.5).

În cazul copiilor care nu pot înghiți capsule, se recomandă deschiderea acestora și pregătirea unei suspensii a conținutului acestora într-o mică cantitate de apă (posibil, apă cu zahăr sau cu sirop).

La trecerea unui pacient de pe un tratament chelator pe Wilzin în scopul instituirii unui tratament de întreținere, tratamentul chelator trebuie menținut și administrat concomitent timp de 2 până la 3 săptămâni, acesta fiind timpul necesar pentru ca tratamentul cu zinc să realizeze valoarea maximă de inducție a metalotioneinei și blocarea completă a absorbției cuprului. Administrarea tratamentului chelator și cea a Wilzin trebuie să se facă la un interval de cel puțin 1 oră.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Acetatul de zinc dihidrat nu este recomandat pentru tratamentul inițial al pacienților simptomatici, datorită ritmului său lent de intrare în acțiune. Pacienții simptomatici trebuie să fie mai întâi tratați cu un medicament chelator, iar după ce valorile cuprului sunt aduse sub pragul de toxicitate și pacienții sunt stabili din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare instituirea tratamentului de întreținere cu Wilzin.

Cu toate acestea, în perioada în care se așteaptă producerea metalotioneinei duodenale, indusă de zinc, și, în mod consecutiv, inhibarea eficace a absorbției cuprului, la pacienții simptomatici este posibilă administrarea inițială a acetatului de zinc dihidrat în asociere cu un agent chelator.

Deși rară, este posibilă o înrăutățire a situației clinice la începutul tratamentului, această evoluție fiind raportată și în cazul medicamentelor chelatoare. Nu este clar dacă acest lucru se datorează mobilizării rezervelor de cupru sau evoluției naturale a bolii. În această situație se recomandă schimbarea tratamentului.

Trecerea pacienților cu hipertensiune portală de pe tratamentul cu un agent chelator pe Wilzin, atunci când starea pacientului este bună, iar tratamentul este tolerat, trebuie să se facă cu precauție. S-au înregistrat două decese într-un grup de 16 asemenea pacienți, prin decompensare hepatică și hipertensiune portală avansată, după trecerea de pe tratamentul cu penicilamină pe tratamentul cu zinc.

Monitorizarea tratamentului

Scopul tratamentului este acela de a menține valoarea cuprului plasmatic liber (cunoscut și sub numele de cupru plasmatic non-ceruloplasminic) sub valoarea de 250 micrograme/l (intervalul normal: 100-150 micrograme/l), iar valoarea excreției urinare de cupru sub 125 micrograme/24 ore (valoarea normală: < 50 micrograme/24 h). Valoarea cuprului non-ceruloplasminic se calculează scăzând valoarea cuprului legat pe ceruloplasmină din cea a cuprului plasmatic total, dat fiind faptul că fiecare miligram de ceruloplasmină conține 3 micrograme de cupru.

Excreția urinară a cuprului reflectă în mod fidel gradul de încărcare a organismului cu excesul de cupru numai atunci când pacienții nu se află sub tratament chelator. Sub tratamentul cu un agent chelator, cum este penicilamina sau trientina, valorile urinare ale cuprului sunt de obicei crescute. Valoarea cuprului hepatic nu poate fi utilizată pentru orientarea tratamentului, întrucât el nu realizează o diferențiere între cuprul liber, cu potențial toxic, și cuprul legat pe metalotioneină.

La pacienții aflați sub tratament, dozarea zincului urinar și/sau plasmatic poate fi utilă pentru urmărirea răspunsului la tratament. În general, valori ale zincului urinar mai mari de 2 mg/24 de ore și ale zincului plasmatic mai mari de 1250 micrograme/l indică un răspuns adecvat la tratament.

La fel ca în cazul tuturor agenților anti-cupru, supradozajul comportă riscul apariției unei deficiențe de cupru, care este dăunătoare în special pentru copii și femei gravide, întrucât cuprul este un element necesar pentru procesul normal de creștere și dezvoltare mintală. La aceste grupuri de pacienți, valorile urinare ale cuprului trebuie să fie menținute puțin deasupra limitei superioare a valorilor normale sau în regiunea superioară a valorilor normale (adică 40 – 50 micrograme/24 ore).

De asemenea, este necesară urmărirea prin mijloace de laborator, inclusiv supravegherea hematologică și determinarea lipoproteinelor, pentru a detecta manifestările precoce ale deficitului de cupru, cum sunt anemia și/sau leucopenia generate de depresia măduvei osoase, precum și scăderea fracțiunii HDL a colesterolului și a raportului HDL/colesterol total.

Dat fiind că deficitul de cupru poate induce și mielo-neuropatie, medicii trebuie să fie atenți la simptomele senzoriale și motorii precum și la semnele care pot indica, eventual, un debut de neuropatie sau mielopatie la pacienții tratați cu Wilzin.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente anti-cupru

La pacienți cu boală Wilson s-au efectuat studii de farmacodinamie, pe asocierea terapeutică dintre Wilzin (50 mg de trei ori pe zi) și acid ascorbic (1 g o dată pe zi), penicilamină (250 mg de patru ori pe zi) și trientină (250 mg de patru ori pe zi). Ele nu au indicat nici un efect global semnificativ asupra balanței cuprului, cu toate că a putut fi detectată o ușoară interacțiune a zincului cu chelatorii (penicilamina și trientina), conducând la o excreție a cuprului scăzută în fecale dar crescută în urină, prin comparație cu administrarea numai a zincului. Acest lucru se datorează, probabil, includerii într-o anumită măsură a zincului într-un complex molecular de către chelator, ceea ce reduce efectul ambelor substanțe active.

La trecerea unui pacient de pe un tratament chelator pe Wilzin în scopul instituirii unui tratament de întreținere, tratamentul chelator trebuie menținut și administrat concomitent timp de 2 până la 3 săptămâni, acesta fiind timpul necesar pentru ca tratamentul cu zinc să realizeze valoarea maximă a inducției metalotioneinei și blocarea completă a absorbției cuprului. Administrarea tratamentului chelator și cea a Wilzin trebuie să se facă la un interval de cel puțin 1 oră.

Alte medicamente

Absorbția zincului poate fi redusă de către suplimentele de fier și calciu, tetracicline și compușii cu conținut de fosfor, în timp ce zincul poate reduce absorbția fierului, tetraciclinelor și fluorochinolonei.

Alimente

Studiile referitoare la administrarea concomitentă a zincului cu alimente, efectuate la voluntari sănătoși, au indicat faptul că absorbția zincului a fost semnificativ întârziată de multe alimente (incluzând pâinea, ouăle fierte tari, cafeaua și laptele). Anumite substanțe din alimente, în special fitații și fibrele, leagă zincul și împiedică intrarea sa în celulele intestinale. Pe de altă parte, proteinele par să prezinte gradul cel mai mic de influențare.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea în cursul unui număr limitat de sarcini la pacientele cu boală Wilson nu a indicat efecte dăunătoare ale zincului asupra embrionului/fătului și mamei. La un număr de 42 de sarcini, au fost raportate cinci cazuri de avort și 2 malformații congenitale (microcefalie și defect cardiac corectabil).

Studiile la animale efectuate cu diferite săruri de zinc nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Este extrem de important ca gravidele care suferă de boala Wilson să își continue tratamentul pe durata sarcinii. Decizia asupra tipului de tratament care trebuie folosit, zinc sau medicament chelator, rămâne la latitudinea medicului. Se impun ajustări ale dozei pentru a exista siguranța că fătul nu suferă de deficit de cupru, iar monitorizarea atentă a pacientei este obligatorie (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

La om, zincul este excretat în laptele matern, fiind posibilă apariția deficitului de cupru indus de zinc la sugar. De aceea, alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului cu Wilzin.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos, pe aparate, sisteme și organe, și sunt clasificate în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Tulburări hematologice și limfatice	<i>mai puțin frecvente:</i> anemie sideroblastică, leucopenie
Tulburări gastro-intestinale	<i>frecvente:</i> iritație gastrică
Investigații diagnostice	<i>frecvente:</i> creșterea valorilor sanguine ale amilazei, lipazei și fosfatazei alcaline

Anemia poate fi micro-, normo- sau macrocitară și se asociază adeseori cu leucopenia. Examenul de măduvă osoasă relevă, de obicei, prezența „sideroblaștilor inelari” (globule roșii aflate în dezvoltare, care conțin mitocondrii cu încărcătură excesivă de fier, localizate paranuclear). Ei pot reprezenta o manifestare precoce a deficitului de cupru și pot dispărea rapid după reducerea dozei de zinc administrate. Pe de altă parte, prezența lor trebuie diferențiată de anemia hemolitică, care apare, de obicei, în cazul existenței unor valori mari ale cuprului seric liber, în boala Wilson necontrolată.

Cea mai frecventă reacție adversă este iritația gastrică. De regulă, aceasta este, mai puternică la administrarea primei doze, dimineața, și dispare după primele zile de tratament. De obicei, amânarea administrării acestei prime doze până mai târziu, în cursul dimineții sau administrarea dozei împreună cu o cantitate mică de proteine ameliorează simptomele.

Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline, amilazei și lipazei poate apărea după câteva săptămâni de tratament, acestea revenind, de obicei, la valori apropiate de limita superioară a valorilor normale în decursul primului an sau al primilor doi ani de tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În literatura de specialitate au fost raportate trei cazuri de supradozaj oral acut cu săruri de zinc (sulfat sau gluconat). În cazul unei femei de 35 de ani, decesul a intervenit în a cincea zi după ingerarea a 6 g de zinc (de 40 de ori doza terapeutică recomandată) și a fost atribuit insuficienței renale și pancreatitei hemoragice cu comă hipoglicemică. La un adolescent care a fost tratat prin irigarea întregului intestin, o doză similară nu a produs nici un simptom, cu excepția vărsăturilor. Un alt adolescent care a ingerat 4 g de zinc a avut, 5 ore mai târziu, o valoare a zincului seric de 50 mg/l, și a prezentat numai greață severă, vărsături și amețeală.

Tratamentul supradozajului trebuie să includă lavajul gastric sau inducerea vărsăturilor cât mai curând posibil, pentru a înlătura cantitatea neabsorbită de zinc. Tratamentul cu chelatori ai metalelor grele trebuie avut în vedere dacă valorile plasmaticice ale zincului sunt crescute marcat ($> 10 \text{ mg/l}$).

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diferite medicamente pentru tract digestiv și metabolism; codul ATC: A16AX05.

Boala Wilson (degenerescenta hepatolenticulară) este un deficit metabolic autozomal-recesiv, care afectează excreția hepatică a cuprului în bilă. Acumularea de cupru în ficat conduce la afectare hepatocelulară și, în cele din urmă, la ciroză. Atunci când capacitatea ficatului de a stoca cuprul este depășită, acesta este eliberat în sânge și este preluat în zone extrahepatice, cum este creierul, generând tulburări motorii și manifestări psihice. Pacienții pot prezenta simptome clinice, în special de natură hepatică, neurologică sau psihică.

Jumătatea activă a acetatului de zinc dihidrat este cationul de zinc, care blochează absorbția intestinală a cuprului din alimente și reabsorbția cuprului secretat endogen. Zincul induce producerea de metalotioneină în enterocite, proteinele care leagă cuprul, prevenind în acest fel trecerea acestuia în sânge. Cuprul astfel legat este apoi eliminat prin materiile fecale, odată cu procesul de descumare a celulelor intestinale.

Cercetările de farmacodinamie asupra metabolismului cuprului la pacienții cu boala Wilson au inclus determinări ale balanței nete a cuprului și ale preluării de cupru marcat radioactiv. S-a dovedit că un regim de 150 mg de Wilzin pe zi, administrat în trei prize, a fost eficace în sensul reducerii semnificative a absorbției de cupru și inducerii unei balanțe negative a cuprului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Întrucât mecanismul de acțiune al zincului este determinat de preluarea cuprului la nivelul celulelor intestinale, evaluările farmacocinetice bazate pe valorile sanguine ale zincului nu furnizează informații utile referitoare la biodisponibilitatea zincului la locul de acțiune.

Zincul este absorbit la nivelul intestinului subțire, cinetica absorbției sale sugerând o tendință de saturare odată cu creșterea dozelor. Proporția zincului absorbit se corelează în mod negativ cu aportul de zinc. Ea variază între 30 și 60% în condițiile aportului dat de o dietă normală (7-15 mg pe zi) și scade la 7% în cazul dozelor farmacologice de 100 mg pe zi.

În sânge, aproximativ 80% din zincul absorbit este distribuit în eritrocite, majoritatea cantității rămase fiind legată pe albumină și pe alte proteine plasmaticice. Ficatul reprezintă principalul organ de depozitare a zincului, iar valorile hepatice ale zincului cresc în timpul tratamentului de întreținere cu zinc.

La subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1 oră, după o doză de 45 mg. Eliminarea zincului se face în principal prin excreție în materiile fecale, iar într-o proporție relativ mică în urină și transpirație. Excreția în materiile fecale se datorează în cea mai mare parte pasajului cantității neabsorbite de zinc, dar și secreției intestinale endogene.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii preclinice cu acetat de zinc și cu alte săruri de zinc. Datele farmacologice și toxicologice disponibile au indicat prezența unor mari similarități între sărurile de zinc, precum și între speciile de animale.

Valoarea LD50 în cazul administrării orale este de aproximativ 300 mg zinc/kg de greutate corporală (de aproximativ 100 până la 150 de ori mai mare decât doza terapeutică la om). Studiile de toxicitate după doze repetate au stabilit faptul că NOEL (valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse) este de aproximativ 95 mg zinc/kg de greutate corporală (de aproximativ 48 de ori mai mare decât doza terapeutică la om).

Datele existente, provenite din testele *in vitro* și *in vivo*, sugerează faptul că zincul nu are activitate genotoxică relevantă din punct de vedere clinic.

Studiile toxicologice asupra funcției de reproducere, efectuate cu diferite săruri de zinc, nu au indicat nici o dovadă relevantă din punct de vedere clinic de embriotoxicitate, toxicitate fetală sau teratogenitate.

Nu a fost efectuat nici un studiu convențional de carcinogenitate cu acetatul de zinc dihidrat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

amidon de porumb
stearat de magneziu

Capsula

gelatină
dioxid de titan (E171)
albastru strălucitor FCF (E133)

Cerneala de inscripționare

oxid negru de fer (E172)
shellac

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din PEID, cu un sistem de închidere din polipropilenă și PEID, și care conține un element de umplere (rulou de bumbac). Fiecare flacon conține 250 de capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/286/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 octombrie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wilzin 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 50 mg zinc (echivalent cu 167,84 mg acetat de zinc dihidrat).

Excipienți:

Fiecare capsulă conține galben amurg FCF (E110) 1,75 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă cu corp și capac opac de culoare portocalie, inscripționată cu „93-377”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Wilson.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului cu Wilzin trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii Wilson (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Wilzin se face pe întreaga durată a vieții.

Nu există diferențe de dozaj între pacienții simptomatici și cei presimptomatici.

Wilzin este disponibil sub formă de capsule de 25 mg sau 50 mg.

- Adulți:
Doza uzuală este de 50 mg de 3 ori pe zi, cu o doză maximă de 50 mg de 5 ori pe zi.
- Copii și adolescenți:
Datele referitoare la copiii sub 6 ani sunt foarte limitate, dar, întrucât boala este deosebit de penetrantă, instituirea tratamentului profilactic trebuie luată în considerare cât mai curând posibil. Dozele recomandate sunt următoarele:
 - pentru vârste cuprinse între 1 și 6 ani: 25 mg de două ori pe zi
 - pentru vârste cuprinse între 6 și 16 ani, dacă greutatea corporală este mai mică de 57 kg: 25 mg de trei ori pe zi
 - pentru vârste mai mari de 16 ani sau dacă greutatea corporală este mai mare de 57 kg: 50 mg de trei ori pe zi.
- Gravide:
Doza de 25 mg de 3 ori pe zi este, de obicei, eficace, dar ea trebuie ajustată în funcție de valorile cuprului (vezi pct. 4.4 și 4.6).

În toate cazurile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile terapeutice (vezi pct. 4.4).

Wilzin trebuie luat pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau la 2-3 ore după masă. În caz de intoleranță gastrică, care apare adeseori în cazul dozei de dimineață, această doză poate fi amânată până mai târziu în cursul dimineții, la jumătatea intervalului dintre micul dejun și prânz. Este posibilă, de asemenea, administrarea Wilzin împreună cu o mică cantitate de proteine, cum ar fi carne (vezi pct. 4.5).

În cazul copiilor care nu pot înghiți capsule, se recomandă deschiderea acestora și pregătirea unei suspensii a conținutului acestora într-o mică cantitate de apă (posibil, apă cu zahăr sau cu sirop).

La trecerea unui pacient de pe un tratament chelator pe Wilzin în scopul instituirii unui tratament de întreținere, tratamentul chelator trebuie menținut și administrat concomitent timp de 2 până la 3 săptămâni, acesta fiind timpul necesar pentru ca tratamentul cu zinc să realizeze valoarea maximă de inducție a metalotioneinei și blocarea completă a absorbției cuprului. Administrarea tratamentului chelator și cea a Wilzin trebuie să se facă la un interval de cel puțin 1 oră.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Acetatul de zinc dihidrat nu este recomandat pentru tratamentul inițial al pacienților simptomatici, datorită ritmului său lent de intrare în acțiune. Pacienții simptomatici trebuie să fie mai întâi tratați cu un medicament chelator, iar după ce valorile cuprului sunt aduse sub pragul de toxicitate și pacienții sunt stabili din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare instituirea tratamentului de întreținere cu Wilzin.

Cu toate acestea, în perioada în care se așteaptă producerea metalotioneinei duodenale, indusă de zinc, și, în mod consecutiv, inhibarea eficace a absorbției cuprului, la pacienții simptomatici este posibilă administrarea inițială a acetatului de zinc dihidrat în asociere cu un agent chelator.

Deși rară, este posibilă o înrăutățire a situației clinice la începutul tratamentului, această evoluție fiind raportată și în cazul medicamentelor chelatoare. Nu este clar dacă acest lucru se datorează mobilizării rezervelor de cupru sau evoluției naturale a bolii. În această situație se recomandă schimbarea tratamentului.

Trecerea pacienților cu hipertensiune portală de pe tratamentul cu un agent chelator pe Wilzin, atunci când starea pacientului este bună, iar tratamentul este tolerat, trebuie să se facă cu precauție. S-au înregistrat două decese într-un grup de 16 asemenea pacienți, prin decompensare hepatică și hipertensiune portală avansată, după trecerea de pe tratamentul cu penicilamină pe tratamentul cu zinc.

Monitorizarea tratamentului

Scopul tratamentului este acela de a menține valoarea cuprului plasmatic liber (cunoscut și sub numele de cupru plasmatic non-ceruloplasminic) sub valoarea de 250 micrograme/l (intervalul normal: 100-150 micrograme/l), iar valoarea excreției urinare de cupru sub 125 micrograme/24 ore (valoarea normală: < 50 micrograme/24 h). Valoarea cuprului non-ceruloplasminic se calculează scăzând valoarea cuprului legat pe ceruloplasmină din cea a cuprului plasmatic total, dat fiind faptul că fiecare miligram de ceruloplasmină conține 3 micrograme de cupru.

Excreția urinară a cuprului reflectă în mod fidel gradul de încărcare a organismului cu excesul de cupru numai atunci când pacienții nu se află sub tratament chelator. Sub tratamentul cu un agent chelator, cum este penicilamina sau trientina, valorile urinare ale cuprului sunt de obicei crescute.

Valoarea cuprului hepatic nu poate fi utilizată pentru orientarea tratamentului, întrucât el nu realizează o diferențiere între cuprul liber, cu potențial toxic, și cuprul legat pe metalotioneină.

La pacienții aflați sub tratament, dozarea zincului urinar și/sau plasmatic poate fi utilă pentru urmărirea răspunsului la tratament. În general, valori ale zincului urinar mai mari de 2 mg/24 de ore și ale zincului plasmatic mai mari de 1250 micrograme/l indică un răspuns adecvat la tratament.

La fel ca în cazul tuturor agenților anti-cupru, supradozajul comportă riscul apariției unei deficiențe de cupru, care este dăunătoare în special pentru copii și femei gravide, întrucât cuprul este un element necesar pentru procesul normal de creștere și dezvoltare mintală. La aceste grupuri de pacienți, valorile urinare ale cuprului trebuie să fie menținute puțin deasupra limitei superioare a valorilor normale sau în regiunea superioară a valorilor normale (adică 40 – 50 micrograme/24 ore).

De asemenea, este necesară urmărirea prin mijloace de laborator, inclusiv supravegherea hematologică și determinarea lipoproteinelor, pentru a detecta manifestările precoce ale deficitului de cupru, cum

sunt anemia și/sau leucopenia generate de depresia măduvei osoase, precum și scăderea fracțiunii HDL a colesterolului și a raportului HDL/colesterol total.

Dat fiind că deficitul de cupru poate induce și mielo-neuropatie, medicii trebuie să fie atenți la simptomele senzoriale și motorii precum și la semnele care pot indica, eventual, un debut de neuropatie sau mielopatie la pacienții tratați cu Wilzin

Capsula conține colorant galben sunset FCF (E110), care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente anti-cupru

La pacienți cu boală Wilson s-au efectuat studii de farmacodinamie pe asocierea terapeutică dintre Wilzin (50 mg de trei ori pe zi) și acid ascorbic (1 g o dată pe zi), penicilamină (250 mg de patru ori pe zi) și trientină (250 mg de patru ori pe zi). Ele nu au indicat nici un efect global semnificativ asupra balanței cuprului, cu toate că a putut fi detectată o ușoară interacțiune a zincului cu chelatorii (penicilamina și trientina), conducând la o excreție a cuprului scăzută în fecale dar crescută în urină, prin comparație cu administrarea numai a zincului. Acest lucru se datorează, probabil, includerii într-o anumită măsură a zincului într-un complex molecular de către chelator ceea ce reduce efectul ambelor substanțe active.

La trecerea unui pacient de pe un tratament chelator pe Wilzin în scopul instituirii unui tratament de întreținere, tratamentul chelator trebuie menținut și administrat concomitent timp de 2 până la 3 săptămâni, acesta fiind timpul necesar pentru ca tratamentul cu zinc să realizeze valoarea maximă a inducției metalotioneinei și blocarea completă a absorbției cuprului. Administrarea tratamentului chelator și cea a Wilzin trebuie să se facă la un interval de cel puțin 1 oră.

Alte medicamente

Absorbția zincului poate fi redusă de către suplimentele de fier și calciu, tetraciline și compușii cu conținut de fosfor, în timp ce zincul poate reduce absorbția fierului, tetraciclinelor și fluorochinolonelor.

Alimente

Studiile referitoare la administrarea concomitentă a zincului cu alimente, efectuate la voluntari sănătoși, au indicat faptul că absorbția zincului a fost semnificativ întârziată de multe alimente (incluzând pâinea, ouăle fierte tari, cafeaua și laptele). Anumite substanțe din alimente, în special fitații și fibrele, leagă zincul și împiedică intrarea sa în celulele intestinale. Pe de altă parte, proteinele par să prezinte gradul cel mai mic de influențare.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea în cursul unui număr limitat de sarcini la pacientele cu boală Wilson nu a indicat efecte dăunătoare ale zincului asupra embrionului/fătului și mamei. La un număr de 42 de sarcini, au fost raportate cinci cazuri de avort și 2 malformații congenitale (microcefalie și defect cardiac corectabil).

Studiile la animale efectuate cu diferite săruri de zinc nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Este extrem de important ca gravidele care suferă de boala Wilson să își continue tratamentul pe durata sarcinii. Decizia asupra tipului de tratament care trebuie folosit, zinc sau medicament chelator, rămâne la latitudinea medicului. Se impun ajustări ale dozei pentru a exista siguranța că fătul nu suferă de deficit de cupru, iar monitorizarea atentă a pacientei este obligatorie (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

La om, zincul este excretat în laptele matern, fiind posibilă apariția deficitului de cupru indus de zinc la sugar. De aceea, alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului cu Wilzin.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos, pe aparate, sisteme și organe, și sunt clasificate în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Tulburări hematologice și limfatice	<i>mai puțin frecvente:</i> anemie sideroblastică, leucopenie
Tulburări gastro-intestinale	<i>frecvente:</i> iritație gastrică
Investigații diagnostice	<i>frecvente:</i> creșterea valorilor sanguine ale amilazei, lipazei și fosfatazei alcaline

Anemia poate fi micro-, normo- sau macrocitară și se asociază adeseori cu leucopenia. Examenul de măduvă osoasă relevă, de obicei, prezența "sideroblaștilor inelari" (globule roșii aflate în dezvoltare, care conțin mitocondrii cu încărcătură excesivă de fier, localizate paranuclear). Ei pot reprezenta o manifestare precoce a deficitului de cupru și pot dispărea rapid după reducerea dozei de zinc administrate. Pe de altă parte, prezența lor trebuie diferențiată de anemia hemolitică, care apare de obicei, în cazul existenței unor valori mari ale cuprului seric liber, în boala Wilson necontrolată.

Cea mai frecventă reacție adversă este iritația gastrică. De regulă, aceasta este mai puternică după administrarea primei doze, dimineața, și dispăre după primele zile de tratament. De obicei, amânarea administrării acestei prime doze până mai târziu, în cursul dimineții sau administrarea dozei împreună cu o cantitate mică de proteine ameliorează simptomele.

Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline, amilazei și lipazei poate apărea după câteva săptămâni de tratament, acestea revenind, de obicei, la valori apropiate de limita superioară a valorilor normale în decursul primului an sau al primilor doi ani de tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În literatura de specialitate au fost raportate trei cazuri de supradozaj oral acut cu săruri de zinc (sulfat sau gluconat). În cazul unei femei de 35 de ani, decesul a intervenit în a cincea zi după ingerarea a 6 g de zinc (de 40 de ori doza terapeutică recomandată) și a fost atribuit insuficienței renale și pancreatitei hemoragice cu comă hipoglicemică. La un adolescent care a fost tratat prin irigarea întregului intestin, o doză similară nu a produs nici un simptom cu excepția vărsăturilor. Un alt adolescent care a ingerat

4 g de zinc a avut, 5 ore mai târziu, o valoare a zincului seric de 50 mg/l, și a prezentat numai greață severă, vărsături și amețeală.

Tratamentul supradozajului trebuie să includă lavajul gastric sau inducerea vărsăturilor cât mai curând posibil, pentru a înlătura cantitatea neabsorbită de zinc. Tratamentul cu chelatori ai metalelor grele trebuie avut în vedere dacă valorile plasmatice ale zincului sunt crescute marcat (> 10 mg/l).

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diferite medicamente pentru tract digestiv și metabolism; codul ATC: A16AX05.

Boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară) este un deficit metabolic autozomal-recesiv care, afectează excreția hepatică a cuprului în bilă. Acumularea de cupru în ficat conduce la afectare hepatocelulară și, în cele din urmă, la ciroză. Atunci când capacitatea ficatului de a stoca cuprul este depășită, acesta este eliberat în sânge și este preluat în zone extrahepatice, cum este creierul, generând tulburări motorii și manifestări psihice. Pacienții pot prezenta simptome clinice, în special de natură hepatică, neurologică sau psihică.

Jumătatea activă a acetatului de zinc dihidrat este cationul de zinc, care blochează absorbția intestinală a cuprului din alimente și reabsorbția cuprului secretat endogen. Zincul induce producerea de metalotioneină în enterocite, proteinele care leagă cuprul, prevenind în acest fel trecerea acestuia în sânge. Cuprul astfel legat este apoi eliminat prin materiile fecale, odată cu procesul de descumare a celulelor intestinale.

Cercetările de farmacodinamie asupra metabolismului cuprului la pacienții cu boala Wilson au inclus determinări ale balanței nete a cuprului și ale preluării de cupru marcat radioactiv. S-a dovedit că un regim de 150 mg de Wilzin pe zi, administrat în trei prize, a fost eficace în sensul reducerii semnificative a absorbției de cupru și inducerii unei balanțe negative a cuprului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Întrucât mecanismul de acțiune al zincului este determinat de preluarea cuprului la nivelul celulelor intestinale, evaluările farmacocinetice bazate pe valorile sanguine ale zincului nu furnizează informații utile referitoare la biodisponibilitatea zincului la locul de acțiune.

Zincul este absorbit la nivelul intestinului subțire, cinetica absorbției sale sugerând o tendință de saturare odată cu creșterea dozelor. Proporția zincului absorbit se corelează în mod negativ cu aportul de zinc. Ea variază între 30 și 60% în condițiile aportului dat de o dietă normală (7-15 mg pe zi) și scade la 7% în cazul dozelor farmacologice de 100 mg pe zi.

În sânge, aproximativ 80% din zincul absorbit este distribuit în eritrocite, majoritatea cantității rămase fiind legată pe albumină și pe alte proteine plasmatice. Ficatul reprezintă principalul organ de depozitare a zincului, iar valorile hepatice ale zincului cresc în timpul tratamentului de întreținere cu zinc.

La subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1 oră, după o doză de 45 mg. Eliminarea zincului se face în principal prin excreție în materiile fecale, iar într-o proporție relativ mică în urină și transpirație. Excreția în materiile fecale se datorează în cea mai mare parte pasajului cantității neabsorbite de zinc, dar și secreției intestinale endogene.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii preclinice cu acetat de zinc și cu alte săruri de zinc. Datele farmacologice și toxicologice disponibile au indicat prezența unor mari similități între sărurile de zinc, precum și între speciile de animale.

Valoarea LD50 în cazul administrării orale este de aproximativ 300 mg zinc/kg de greutate corporală (de aproximativ 100 până la 150 de ori mai mare decât doza terapeutică la om). Studiile de toxicitate după doze repetate au stabilit faptul că NOEL (valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse) este de aproximativ 95 mg zinc/kg de greutate corporală (de aproximativ 48 de ori mai mare decât doza terapeutică la om).

Datele existente, provenite din testele *in vitro* și *in vivo*, sugerează faptul că zincul nu are activitate genotoxică relevantă din punct de vedere clinic.

Studiile toxicologice asupra funcției de reproducere, efectuate cu diferite săruri de zinc, nu au indicat nici o dovadă relevantă din punct de vedere clinic de embriotoxicitate, toxicitate fetală sau teratogenitate.

Nu a fost efectuat nici un studiu convențional de carcinogenitate cu acetatul de zinc dihidrat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

amidon de porumb
stearat de magneziu

Capsula

gelatină
dioxid de titan (E171)
galben sunset FCF (E110)

Cerneala de inscripționare

oxid negru de fer (E172)
shellac

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din PEID, cu un sistem de închidere din polipropilenă și PEID, și care conține un element de umplere (rulou de bumbac). Fiecare flacon conține 250 de capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/286/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 octombrie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul acestei autorizații de punere pe piață trebuie să informeze Comisia Europeană cu privire la planurile de comercializare pentru medicamentul autorizat prin această decizie.

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE PE CUTIE ȘI DE PE FLACON (Wilzin 25 mg, capsule)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wilzin 25 mg capsule
Zinc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține zinc 25 mg (echivalent cu acetat de zinc dihidrat 83,92 mg)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/286/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Wilzin 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE PE CUTIE ȘI DE PE FLACON (Wilzin 50 mg, capsule)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wilzin 50 mg capsule tari
Zinc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține zinc 50 mg (echivalent cu acetat de zinc dihidrat 167,84 mg)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține E110. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

250 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/286/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Wilzin 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

PROSPECTUL: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Wilzin 25 mg capsule

Wilzin 50 mg capsule

zinc

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Wilzin și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Wilzin
3. Cum să luați Wilzin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Wilzin
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE WILZIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Wilzin aparține unui grup de medicamente numite Diferite medicamente pentru tract digestiv și metabolism.

Wilzin este indicat în tratamentul bolii Wilson, un defect congenital rar întâlnit care afectează excreția cuprului. Cuprul din alimentație, care nu poate fi eliminat în mod corespunzător, se acumulează mai întâi în ficat, apoi în celelalte organe, cum sunt ochii și creierul. Această acumulare poate provoca afectarea ficatului și tulburări neurologice.

Wilzin blochează absorbția cuprului din intestin, împiedicând în acest fel trecerea lui în sânge și creșterea acumulării în organism. Cuprul neabsorbit se elimină apoi prin materiile fecale.

Deoarece boala Wilson persistă pe durata întregii vieți a pacientului, tratamentul este necesar pe toată durata vieții.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI WILZIN

Nu luați Wilzin:

Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la zinc sau la oricare dintre celelalte componente ale Wilzin.

Aveți grijă deosebită când utilizați Wilzin

De obicei, Wilzin nu este recomandat pentru tratamentul inițial la pacienții care prezintă semne și simptome ale bolii Wilson, datorită modului său lent de intrare în acțiune.

Dacă, în prezent, sunteți tratat cu un alt medicament anti-cupru, de exemplu penicilamină, este posibil ca medicul dumneavoastră să adauge Wilzin la tratament înainte de a opri administrarea medicamentului inițial.

La fel ca în cazul altor medicamente anti-cupru, cum este penicilamina, este posibil ca simptomele dumneavoastră să se înrăutățească după începerea tratamentului. În acest caz trebuie să vă informați medicul.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă facă teste de sânge și urină, la intervale regulate, cu scopul de a urmări starea dumneavoastră și mersul tratamentului. Acestea au rolul de a asigura că tratamentul pe care îl primiți este suficient. Monitorizarea poate detecta dovezi că tratamentul este insuficient (exces de cupru) sau excesiv (deficit de cupru), ambele putând fi dăunătoare, în special pentru copiii aflați în procesul de creștere și pentru femeile gravide.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți slăbiciune musculară neobișnuită sau senzații anormale la nivelul membrelor, deoarece acestea pot indica un tratament excesiv.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră înainte de a lua orice alte medicamente care ar putea scădea eficacitatea Wilzin, cum sunt suplimentele de fier și de calciu, tetraciclinele (antibiotice) sau fosforul. Pe de altă parte, eficacitatea anumitor medicamente, cum sunt fierul, tetraciclinele sau fluorochinolonele (antibiotice), poate fi redusă de către Wilzin.

Utilizarea Wilzin cu alimente și băuturi

Wilzin trebuie să fie luat pe stomacul gol, la un alt moment decât în timpul mesei. Fibrele și, în special, unele produse lactate întârzie absorbția sărurilor de zinc. Unii pacienți prezintă neplăceri gastrice după doza de dimineață. Dacă vă afectează acest lucru, vă rugăm să discutați cu medicul care vă tratează pentru boala Wilson.

Această reacție adversă poate fi redusă prin luarea primei doze mai târziu, în cursul dimineții (între micul dejun și masa de prânz). De asemenea, reacția poate fi minimizată luând prima doză de Wilzin cu o mică cantitate de alimente cu conținut mare de proteine, cum este carnea (dar nu și laptele).

Sarcina

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră. Este foarte important să continuați tratamentul anti-cupru pe durata sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Wilzin, medicul dumneavoastră va decide care sunt tratamentul și doza cea mai bună pentru situația dumneavoastră.

Alăptarea

Trebuie să evitați să alăptați dacă sunteți tratată cu Wilzin. Vă rugăm să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Wilzin

Wilzin 50 mg capsule conține galben sunset FCF (E110), care poate determina reacții alergice.

3. CUM SĂ LUAȚI WILZIN

Luati întotdeauna Wilzin exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Pentru diferite regimuri de tratament, Wilzin este disponibil sub formă de capsule de 25 mg sau 50 mg.

- *Pentru adulți:*
Doza uzuală este de 1 capsulă Wilzin 50 mg (sau 2 capsule Wilzin 25 mg) de trei ori pe zi, doza maximă fiind de 1 capsulă Wilzin 50 mg (sau 2 capsule Wilzin 25 mg), de cinci ori pe zi.
- *Pentru copii și adolescenți:*
Doza uzuală este:

- pentru vârste cuprinse între 1 și 6 ani: 1 capsulă Wilzin 25 mg de două ori pe zi
- pentru vârste cuprinse între 6 și 16 ani, dacă greutatea corporală este mai mică de 57 kg: 1 capsulă Wilzin 25 mg, de trei ori pe zi
- pentru vârste mai mari de 16 ani sau dacă greutatea corporală este mai mare de 57 kg: 2 capsule Wilzin 25 mg sau 1 capsulă Wilzin 50 mg de trei ori pe zi.

Wilzin trebuie luat întotdeauna pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau la 2-3 ore după masă.

Dacă doza de dimineață nu este bine tolerată (vezi pct. 4), este posibil ca aceasta să fie luată mai târziu, în cursul dimineții, între micul dejun și masa de prânz. Este posibil, de asemenea, să se ia Wilzin împreună cu o mică cantitate de alimente cu conținut mare de proteine, cum ar fi carnea.

Dacă vi s-a prescris Wilzin împreună cu un alt medicament anti-cupru, cum este penicilamina, luați cele două medicamente la un interval de cel puțin 1 oră între ele.

Pentru a administra Wilzin la copiii care nu pot înghiți capsule, deschideți capsula și amestecați pulberea cu o cantitate mică de apă (posibil, apă cu zahăr sau cu sirop).

Dacă luați mai mult decât trebuie din Wilzin:

Dacă luați o cantitate de Wilzin mai mare decât vi s-a prescris, puteți avea greață, vărsături și amețeli. În acest caz trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Wilzin:

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Wilzin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot să apară cu anumite frecvențe, care sunt definite după cum urmează:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
- rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
- cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Frecvente

- După ingerarea Wilzin poate apărea iritație gastrică, în special la începutul tratamentului.
- Au fost raportate modificări ale rezultatelor testelor de sânge, inclusiv creșteri ale valorilor unor enzime hepatice și pancreatice.

Mai puțin frecvente

- Poate apărea o scădere a numărului de celule sanguine, roșii și albe.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ WILZIN

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Wilzin după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Wilzin

Substanța activă este zincul. Fiecare capsulă conține zinc 25 mg (echivalent cu acetat de zinc dihidrat 83,92 mg) sau zinc 50 mg (echivalent cu acetat de zinc dihidrat 167,84 mg).

Celelalte componente sunt amidonul de porumb și stearatul de magneziu. Capsula conține gelatină, dioxid de titan (E171) și un colorant care poate fi albastru strălucitor FCF (E133) pentru Wilzin 25 mg sau galben amurg FCF (E110) pentru Wilzin 50 mg. Cerneala de imprimare conține oxid negru de fer (E172) și șelac.

Cum arată Wilzin și conținutul ambalajului

Wilzin 25 mg se prezintă sub formă de capsule de culoare albastru-verzui, imprimate cu „93-376”. Wilzin 50 mg se prezintă sub formă de capsule opace, de culoare portocalie, imprimate cu „93-377”. Este disponibil în cutii cu 250 de capsule, într-un flacon din polietilenă închis cu un sistem de închidere din polipropilenă și polietilenă. Flaconul conține, de asemenea, un element de umplere din bumbac.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Franța

sau

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Česká republika

Recordati Rare Diseases

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

Francie

Danmark

Recordati AB.

Tlf : +46 8 545 80 230

Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Rootsi

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases

Τηλ: +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.

Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Francuska

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Magyarország

Recordati Rare Diseases

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

Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Nederland

Recordati

Tel: +32 2 46101 36

België

Norge

Recordati AB.

Tlf : +46 8 545 80 230

Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases

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

Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.

Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases

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

Franța

Ireland

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

Ísland

Recordati AB.
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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în:

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte website-uri despre boli rare și tratamente.