

Venta bajo receta
Industria Argentina

GALZIN®
ACETATO DE ZINC 25 y 50 mg
Cápsulas

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de 25 mg contiene:
Zinc (como acetato).....25 mg.
Excipientes: almidón de maíz, estearato de magnesio.

Cada cápsula de 50 mg contiene:
Zinc (como acetato).....50 mg.
Excipientes: almidón de maíz, estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Regulador del metabolismo del cobre.

INDICACIONES

Galzin® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con Enfermedad de Wilson que fueron tratados inicialmente con un agente quelante (ver **PRECAUCIONES: Control de los Pacientes**).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La Enfermedad de Wilson (es una degeneración hepatolenticular), es un defecto metabólico autosómico recesivo en la excreción hepática del cobre en la bilis, que resulta en la acumulación de un exceso de cobre en el hígado y, con posterioridad, en otros órganos como el cerebro, los riñones, los ojos, los huesos y los músculos. En esta enfermedad, los hepatocitos almacenan una cantidad excesiva de cobre, pero cuando su capacidad es excedida, el cobre se libera hacia la sangre y es absorbido en los sitios extrahepáticos, tales como el cerebro, lo cual resulta en trastornos en la motricidad (ataxia, temblores, dificultades del habla) y manifestaciones psiquiátricas (irritabilidad, depresión, deterioro en el rendimiento laboral). La redistribución del exceso de cobre en los hepatocitos conlleva a la lesión hepatocelular, inflamación, necrosis y a una eventual cirrosis. Los pacientes pueden presentarse desde el punto de vista clínico con síntomas predominantemente hepáticos, neurológicos o psiquiátricos.

El tratamiento de la enfermedad ha consistido en restringir la cantidad de cobre ingerido en la dieta y en el uso de agentes quelantes para unir el cobre libre, con el propósito de reducir su toxicidad y facilitar su excreción. El objetivo del tratamiento inicial de los pacientes sintomáticos con un agente quelante es el de realizar la desintoxicación del cobre. Una vez que los síntomas del paciente se han estabilizado clínicamente, comienza el tratamiento de mantenimiento. Se usan mediciones clínicas para determinar si el paciente permanece estable o no. (Ver **PRECAUCIONES: Control de los Pacientes**).

La parte activa en el acetato de zinc es el catión zinc. Independientemente del ligando, el zinc bloquea la absorción intestinal del cobre ingerido en la dieta y la reabsorción del cobre secretado endógenamente, como por ejemplo, el que proviene de la saliva, los jugos gástricos y la bilis. El zinc induce la producción de la metalotioneína en el enterocito, una proteína que se une al cobre, evitando así su transferencia serosal hacia la sangre. Luego, el cobre ligado se pierde en la materia fecal, luego de la descamación de las células intestinales.

Farmacocinética

Como el sitio de acción propuesto del zinc, es un efecto de la captación del cobre al nivel de las células intestinales, las evaluaciones farmacocinéticas basadas en los niveles de zinc en sangre no brindan una información de utilidad sobre la biodisponibilidad del zinc en el sitio de acción. Las determinaciones del contenido de zinc en el hígado y la concentración de zinc en plasma luego de la administración oral del acetato de zinc han arrojado resultados inconsistentes. No obstante, se demostró que los alimentos y las bebidas reducen la captación del zinc, reduciendo así los niveles de zinc en el plasma de los voluntarios sanos. Por esta razón la dosis oral de zinc debe estar alejada de las comidas y bebidas, con excepción del agua, con un intervalo mínimo de una hora.

Farmacodinamia

En estudios farmacodinámicos, los métodos usados incluyeron el residuo de cobre neto y la captación de cobre radiomarcado en pacientes que padecen la Enfermedad de Wilson. Estos estudios indicaron que un régimen de 50 mg tres veces por día de acetato de zinc resultó eficaz para inducir un residuo de cobre medio negativo (-0,44 mg/día) y una captación media adecuada de ⁶⁴Cu (0,82% de la dosis administrada). Un régimen de 25 mg tres veces por día de acetato de zinc también resultó activo en términos farmacodinámicos, aunque el grupo de pacientes tratados con este régimen fue menos numeroso que el que se sometió a la terapia de 50 mg tres veces por día.

ENSAYOS CLÍNICOS

En el ensayo llevado a cabo en un solo centro de los Estados Unidos, 60 pacientes que padecían la Enfermedad de Wilson (31 hombres, 29 mujeres), que habían pasado por una adecuada desintoxicación de cobre luego de una terapia de quelación inicial, ingresaron a un estudio para determinar el residuo de cobre. Dicho estudio comprendía diversos regímenes de dosificación de acetato de zinc. Los pacientes quedaron internados para controlar cuidadosamente la ingestión de alimentos y bebidas. Se analizaron los alimentos, la materia fecal y la orina para determinar el contenido de cobre. El residuo de cobre se definió como la diferencia entre el cobre ingerido y el cobre eliminado/excretado durante un período de 10 días. Se consideraba que un paciente presentaba un residuo de cobre adecuado si el resultado era inferior a +0,25 mg de cobre/día. Los resultados para los grupos incluidos en cada régimen de dosis analizado y para la adecuación de resultados individuales se brindan en la siguiente tabla:

Régimen de dosis (mg de zinc x Nº de dosis diaria)	Nº	Residuo de cobre medio (mg/día)	Nº de pacientes mal controlados/ Cantidad total de pacientes estudiados
50 x 3	70	-0,36	6/70
50 x 2	5	-0,16	0/5
25 x 4	5	-0,21	0/5
25 x 3	11	-0,18	1/11
37,5 x 2	4	-0,02	1/4
75 x 1	8	0,16	2/8
25 x 2	4	0,15	1/4
25 x 1	10	-0,37	2/10
25 x 6	12	0,05	4/12
50 x 1	1	0,1	0/1
50 x 5	11	-0,3	1/11
0	6	0,52	—

*N = número de estudios de residuo de cobre. Algunos pacientes se sometieron a más de un estudio de residuo de cobre, en dosis diferentes, o con la misma dosis administrada a grandes intervalos entre ellas.

Si bien todos los regímenes con acetato de zinc parecieron mejores que el no aplicar terapia alguna, hay poca experiencia con dosis distintas de 50 mg tres veces por día. En muchos casos, una dosis administrada sólo una vez por día no pareció aportar un control satisfactorio y sería inadecuada para aquellos pacientes cuyo cumplimiento es deficiente. Sobre la base de los limitados datos disponibles, se creyó que 25 mg tres veces por día era un régimen de dosificación adecuado y no inferior al de 50 mg tres veces por día. No se halló toxicidad relacionada con la dosis en este estudio.

Pacientes sintomáticos inicialmente tratados con una droga quelante

Se realizó un seguimiento de los parámetros clínicos, tales como el estado neuropsiquiátrico, que incluye la evaluación del habla, y los análisis de la función hepática mientras los pacientes continuaban con la terapia en un régimen adecuado de dosis de acetato de zinc. Se hizo un seguimiento de ciento treinta y tres pacientes durante un lapso de hasta 14 años. No hubo deterioro de la función neuropsiquiátrica, incluso del habla, ni en los análisis bioquímicos de la función hepática, incluso la bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica. Los análisis de la función hepática permanecieron dentro del rango normal o bien, levemente por encima del límite superior de lo normal por un período de hasta 9 años de tratamiento.

Pacientes presintomáticos

En este estudio, se hizo un seguimiento de 30 pacientes presintomáticos durante un período máximo de 10 años. El diagnóstico de la Enfermedad de Wilson presintomática se hizo sobre la base de un valor de cobre hepático mayor que 200 µg de cobre por gramo de peso seco de tejido. Se evaluaron, los niveles de cobre sin ceruloplasmina, los estudios de residuo de ⁶⁴Cu y los parámetros clínicos. Ningún paciente desarrolló síntomas de la Enfermedad de Wilson en este cohorte. Desde la clonación y el secuenciamiento de los genes anormales en pacientes con Enfermedad de Wilson, se han identificado muchas mutaciones que pueden afectar el índice de avance de la enfermedad. No se ha comparado un control histórico equiparado con esta experiencia y tampoco ha habido otro centro que replicara esta experiencia. En un estudio efectuado en los Países Bajos usando sulfato de zinc, se hizo un seguimiento de 27 pacientes durante un período de hasta 29 años, controlando básicamente los parámetros clínicos, tales como temblores, disartria, distonía, ataxia y anillos de Kayser-Fleischer. No se observó un deterioro del estado clínico. En algunos casos, los anillos de Kayser-Fleischer desaparecieron y mejoraron los signos y síntomas clínicos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para adultos es de 50 mg como zinc, tres veces por día (Ver **ENSAYOS CLÍNICOS**).

Dado que 25 mg tres veces por día también resulta una dosis eficaz en niños a partir de los 10 años de edad o en mujeres embarazadas, puede ser aconsejable usar una dosis de zinc de 25 mg tres veces por día, toda vez que el paciente cumpla con la terapia. La dosis puede aumentarse a 50 mg tres veces por día, si el monitoreo indica una reducción en el control (Ver **PRECAUCIONES: Control de los pacientes**).

Los pacientes deben tomar **Galzin®** con el estómago vacío, por lo menos una hora antes o dos a tres horas después de las comidas. Para obtener información adicional, ver **PRECAUCIONES**.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Zinc o a cualquier otro componente de la formulación.

PRECAUCIONES

General

El acetato de zinc no se recomienda para la terapia inicial de pacientes sintomáticos debido a la demora requerida para el aumento inducido por el zinc de la metalotioneína enterocítica y el bloqueo de la captación de cobre. Los pacientes sintomáticos deben tratarse inicialmente usando agentes quelantes. Durante la terapia inicial, puede aparecer un deterioro neurológico a medida que el almacenamiento de cobre se moviliza. Una vez que se ha completado la terapia inicial y el paciente está clínicamente estable, puede considerarse un tratamiento de mantenimiento con acetato de zinc, pero los pacientes deben continuar con la terapia inicial como se indicara clínicamente.

Información para los pacientes

Los pacientes deben tomar acetato de zinc, con el estómago vacío, por lo menos una antes o dos a tres horas después de las comidas. Las cápsulas deben tragarse enteras; no hay que abrirlas ni masticarlas. En el raro supuesto que surgiera intolerancia gástrica al zinc, que generalmente tiene lugar con la dosis de la mañana, esta dosis puede tomarse entre el desayuno y el almuerzo. Los pacientes deben controlarse clínicamente para determinar lo apropiado de seguir con la terapia de acetato de zinc. Como el estricto cumplimiento con el régimen de zinc es esencial para lograr un control óptimo del metabolismo y la distribución del cobre, en cada contacto que mantenga con el paciente, el médico debe poner mucho énfasis en la importancia que reviste el cumplimiento del tratamiento.

Control de los pacientes

Básicamente hay que controlar a los pacientes evaluando los signos y síntomas existentes y los síntomas de la Enfermedad de Wilson, como así también, los niveles de cobre en orina de 24 horas. Las evaluaciones neuropsiquiátricas, incluso las del habla, y los análisis de la función hepática, incluso bilirrubina y aminotransferasas, deben realizarse según resulte apropiado.

La excreción del cobre en la orina es un reflejo preciso del estado del cobre en el cuerpo cuando los pacientes no se encuentran bajo una terapia de quelación. El clínico debe tomar conocimiento de que los niveles de cobre en orina por lo general aumentan con la terapia de quelación, como por ejemplo penicilamina o trientina. La terapia de zinc adecuada eventualmente reducirá la excreción del cobre en la orina a 125 µg/24 horas o menos. Una significativa tendencia al aumento indica una pérdida inminente del control del cobre. El cobre en plasma sin ceruloplasmina (también conocido como cobre libre) se obtiene restando el cobre unido a la ceruloplasmina, del cobre en plasma total. Cada mg de ceruloplasmina contiene 3 µg de cobre. En el estudio de los Estados Unidos, la concentración de cobre en plasma sin ceruloplasmina se mantuvo por debajo de los 20 µg/dl. Hay que tomar muestras de orina y plasma para determinar el nivel de cobre y recogerlas en recipientes que no tengan cobre; además, las mencionadas muestras deben analizarse con un equipo capaz de medir el cobre en forma adecuada, a niveles tan bajos como de 0,01 µg/ml.

Una herramienta de control adicional, si estuviera disponible, es la cantidad de radiactividad medida en el plasma 1 ó 2 horas después de administrar el ⁶⁵coBRE vía oral. En pacientes adecuadamente controlados, la cantidad es inferior al 1,2% de la dosis administrada. El nivel de cobre hepático no debe usarse para manejar la terapia, dado que no diferencia entre el cobre libre potencialmente tóxico y el cobre ligado en forma segura.

En todos los pacientes tratados, los niveles de zinc en la orina de 24 horas pueden resultar una medición útil del cumplimiento con el régimen de acetato de zinc.

Interacciones con la droga

Los estudios farmacodinámicos en los pacientes con Enfermedad de Wilson no pudieron demostrar ninguna interacción de la droga entre el acetato de zinc (50 mg, tres veces por día) y el ácido ascórbico (1 g por día), la penicilamina (1 g por día), y la trientina (1 g por día). Por lo tanto, no parece ser necesario tomar precauciones por los efectos del acetato de zinc cuando los pacientes que padecen la enfermedad de Wilson toman vitamina C o agentes quelantes aprobados. No obstante, no hay datos disponibles que demuestren que el acetato de zinc deba agregarse a otras drogas usadas para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Wilson, o que sea seguro.

Lactancia

El zinc aparece en la leche materna y en el lactante, puede haber una deficiencia del cobre inducida por el zinc. En consecuencia, se recomienda que las mujeres que se encuentran bajo una terapia con zinc no amamenten a sus bebés.

Uso pediátrico

Los resultados de las observaciones en un número reducido de pacientes en los dos ensayos clínicos sugieren que los pacientes pediátricos a partir de los 10 años de edad pueden mantenerse en forma adecuada, con dosis de entre 75 y 150 mg de zinc elemental por día, en dosis divididas. Hasta el presente, no se han estudiado pacientes menores de 10 años.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

El acetato de zinc no se ha sometido a ensayos para estudiar su potencial carcinogénico en estudios con animales a largo plazo, ni su potencial mutagénico, ni su efecto sobre la fertilidad en animales. No obstante, las pruebas con otras sales de zinc (óxido de zinc, estearato de zinc, sulfato de zinc) no revelaron un potencial de mutagenicidad en Ensayos Ames *in vitro*, y en el ensayo de aberración cromosómica de las células pulmonares del embrión humano, ni en el ensayo letal dominante en ratas *in vivo*, ni en el ensayo de aberración cromosómica de las células de médula ósea de las ratas.

Se descubrió que otras sales de zinc (óxido de zinc, cloruro de zinc, citrato de zinc, maleato de zinc, carbonato de zinc, sulfato de zinc) y polvo de zinc puro en dosis orales de hasta 326 mg/Kg/día (18 veces la dosis humana recomendada basada en el área de la superficie corporal) no tienen efecto alguno sobre la fertilidad y rendimiento reproductivo de las ratas macho y hembra.

Embarazo: efectos teratogénicos

Embarazo Categoría A.

Los estudios realizados en mujeres embarazadas no indicaron que el acetato de zinc o en el sulfato de zinc aumentara el riesgo de anomalías fetales si se administraban durante todos los trimestres de embarazo. Si esta droga se usa durante el embarazo, la posibilidad de daño fetal parece remota. Sin embargo, dado que los estudios no pueden descartar la posibilidad de daño, el acetato de zinc durante el embarazo sólo debe usarse cuando sea claramente necesario. Si bien el acetato de zinc tiene que emplearse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario, puede desarrollarse una toxicosis por cobre durante el embarazo si se interrumpe la terapia anti-cúprica.

Se llevaron a cabo estudios de teratología oral con sulfato de zinc: en ratas preñadas, a una dosis de hasta 42,5 mg/Kg/día (2 veces la dosis humana recomendada, sobre la base del área de la superficie corporal); en ratones, en dosis de hasta 30 mg/Kg/día (1 vez la dosis recomendada en humanos, sobre la base del área de la superficie corporal); en conejos, en dosis de hasta 60 mg/Kg/día (6 veces la dosis recomendada en humanos, sobre la base del área de la superficie corporal); y en hamsters, en dosis de hasta 88 mg/Kg/día (5 veces la dosis recomendada en humanos, sobre la base del área de la superficie corporal) y no revelaron evidencias de deterioro en la fertilidad o daños al feto debido al sulfato de zinc.

REACCIONES ADVERSAS

La experiencia clínica con acetato de zinc ha sido limitada. Se han informado las siguientes reacciones adversas en pacientes con Enfermedad de Wilson y sometidos a una terapia con zinc: una muerte luego de la sobredosificación con sulfato de zinc (Ver **SOBREDOSIFICACION**) y una muerte en un paciente con enfermedad hepática avanzada y crisis hemolítica, donde se usó el sulfato de zinc como tratamiento inicial; irritación gástrica; elevaciones de fosfatasa alcalina, amilasa y lipasa en suero, con una duración de semanas a meses, lo cual sugirió una pancreatitis. Los niveles por lo general vuelven al valor normal alto dentro del primer año o de los primeros dos años de terapia con zinc.

Abuso de la droga y drogadependencia

El acetato de zinc no tiene el potencial de producir abuso, y no se relaciona ni farmacológica ni estructuralmente con ninguna otra droga conocida que tenga el potencial de causar abuso.

SOBREDOSIFICACIÓN

Rara vez se ha informado de una sobredosificación oral con sales inorgánicas de zinc en humanos. En caso de que haya sobredosificación, la sal de zinc no absorbida debe eliminarse del estómago por lavado, lo antes posible. Hay que determinar el nivel de zinc en plasma y debe considerarse una terapia con quelación de metales pesados, si el nivel de zinc en plasma se eleva marcadamente (>1000 µg/dL). Además, todo signo o síntoma de toxicidad debe tratarse como se indica médicamente.

Se reportó una fatalidad asociada con una sobredosificación de sulfato de zinc. La muerte de esta mujer adulta se produjo luego de haber ingerido accidentalmente alrededor de 28 g de sulfato de zinc. La muerte ocurrió el quinto día posterior a la ingestión y se atribuyó a una insuficiencia renal. Como resultado de la sobredosificación, hubo una pancreatitis hemorrágica y coma hiperglucémico. La cantidad ingerida fue de 500 mg/Kg de sulfato de zinc, un valor que alcanza el mismo orden de magnitud que la dosis letal en animales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:	Tel.: (011) 4962-6666/2247
-Hospital A. Posadas:	Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
-Hospital Fernández:	Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente (15-25° C). Proteger de la luz y de la humedad.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 100 y 250 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.408

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 848, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.