

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zorias 10 mg capsule

Zorias 25 mg capsule

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida di Zorias 10 mg contiene 10 mg di acitretina.

Ciascuna capsula rigida di Zorias 25 mg contiene 25 mg di acitretina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula, rigida

Zorias 10 mg consiste in un corpo da bianco a biancastro e una testa marrone, con dicitura "A10" stampata in nero sul corpo della capsula, e contenente una polvere gialla.

Zorias 25 mg consiste in un corpo da giallo a giallo chiaro e una testa marrone, con dicitura "A25" stampata in nero sul corpo della capsula, e contenente una polvere gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Forme refrattarie di psoriasi estese e gravi
- Psoriasi pustolosa delle mani e dei piedi
- Grave ittiosi vulgaris congenita e dermatite ittiosiforme
- Lichen ruber planus della pelle e delle membrane mucose
- Altre forme gravi e refrattarie di dermatite caratterizzate da discheratosi e/o ipercheratosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Acitretina deve essere prescritta solamente da medici, preferibilmente dermatologi, che abbiano esperienza nell'uso di retinoidi sistemici e che comprendano pienamente il rischio teratogeno che deriva dall'uso dell'acitretina. Vedere paragrafo 4.6

Il dosaggio si basa sull'aspetto clinico del disturbo e sulla tollerabilità del prodotto. Il medico deve determinare il dosaggio individuale per ciascun paziente. Le seguenti informazioni possono servire come guida.

Questo prodotto è disponibile in due dosaggi:

Zorias 10 mg capsule

Zorias 25 mg capsule

Adulti

Si raccomanda una dose iniziale giornaliera di 25 o 30 mg di acitretina (per es. 1 capsula di

Zorias da 25 mg o 3 capsule di Zorias da 10 mg) per 2-4 settimane.

Al termine di questa fase iniziale, può essere necessario in alcuni casi aumentare la dose fino a un massimo di 75 mg/die di acitretina (ossia 3 capsule di Zorias da 25 mg). Tale dose massima non deve essere superata.

Nei pazienti con malattia di Darier, può essere appropriato somministrare una dose iniziale di 10 mg/die. Tale dose deve essere aumentata con cautela in ragione delle possibili reazioni isomorfiche.

La dose di mantenimento dovrà essere stabilita sulla base della risposta terapeutica e della tollerabilità. In linea generale, una dose giornaliera di 30 mg di acitretina somministrata per ulteriori 6-8 settimane permette il raggiungimento di risultati terapeutici ottimali nella psoriasi. Nel trattamento dei disturbi della cheratinizzazione, la dose di mantenimento deve essere tenuta ai livelli più bassi possibili (possibilmente inferiori a 10 mg/die di acitretina). Tali dosaggi non devono essere mai superiori a 30 mg/die di acitretina.

La terapia può generalmente essere interrotta nei pazienti con sufficiente regressione delle lesioni psoriasiche. La terapia a lungo termine non è raccomandata nei pazienti con psoriasi. Eventuali recidive dovranno essere trattate secondo le stesse modalità.

Nei pazienti con grave ittiosi congenita e malattia di Darier grave può essere necessario protrarre il periodo di trattamento oltre i 3 mesi. In tal caso, occorrerà somministrare la dose minima efficace, non superiore a 50 mg/die.

Anziani

Le raccomandazioni per il dosaggio sono le stesse indicate per gli altri adulti.

Terapia combinata

Se la somministrazione di acitretina viene combinata con altre terapie, è possibile una riduzione del dosaggio di acitretina in accordo al risultato terapeutico.

Altre terapie dermatologiche, in particolare quelle con cheratolitici, devono normalmente essere interrotte prima di procedere alla somministrazione di acitretina. Tuttavia, se indicato, è possibile continuare a usare corticosteroidi topici o unguenti emollienti blandi.

L'opportunità di instaurare trattamenti topici addizionali, compresi quelli puramente mirati alla cura della pelle, durante la somministrazione di acitretina deve essere discussa con il medico.

Modo di somministrazione

Le capsule rigide devono essere assunte intere una volta al giorno con i pasti o con un bicchiere di latte. È assolutamente essenziale rispettare il dosaggio di acitretina calcolato dal medico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. o ad altri retinoidi.

L'acitretina è altamente teratogena e non deve essere utilizzata da donne in gravidanza. Lo stesso vale per le donne in età fertile a meno che non venga praticata una rigorosa

contraccezione 4 settimane prima, durante e per 3 anni dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Zorias non deve essere somministrato durante l'allattamento.

L'acitretina è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica grave o insufficienza renale, in pazienti con valori cronici anormalmente elevati di lipidi nel sangue, in uso concomitante di vitamina A o altri retinoidi (dovuto al rischio di ipervitaminosi A) e durante la terapia concomitante con metotrexato ed etretinato (dovuto all'aumento segnalato del rischio di epatite) Poiché Zorias e le tetracicline possono causare un aumento della pressione endocranica, non devono essere somministrati simultaneamente (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le informazioni per il paziente complete circa il rischio teratogeno e le rigorose misure di prevenzione della gravidanza devono essere fornite dal medico a tutti i pazienti, sia maschi che femmine. Le donne in età fertile non devono ricevere il sangue da pazienti in trattamento con Acitretina (vedere paragrafo 4.6). Pertanto, la donazione di sangue da un paziente in trattamento con acitretina è proibita durante e per i tre anni successivi al completamento del trattamento con acitretina.

In ragione dei possibili effetti sulla funzionalità epatica, tale funzionalità deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. È opportuno eseguire controlli della funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento con Zorias, ogni 1-2 settimane nei primi due mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente ogni tre mesi durante la terapia. Qualora i risultati siano alterati, il monitoraggio andrà ripetuto a intervalli settimanali. Se i valori non dovessero tornare alla normalità o peggiorassero ulteriormente, la terapia con acitretina andrà interrotta. In questi casi, è comunque consigliabile proseguire con il monitoraggio della funzionalità epatica per almeno 3 mesi (vedere paragrafo 4.8).

Dovranno essere controllati il colesterolo e i trigliceridi sierici (valori a digiuno) prima di iniziare il trattamento, un mese dopo l'inizio e successivamente ogni 3 mesi durante il trattamento, soprattutto nei pazienti ad alto rischio (disturbi del metabolismo dei lipidi, diabete mellito, obesità, alcolismo) e durante il trattamento a lungo termine.

Prima e durante la terapia a lungo termine, occorre eseguire esami radiografici (p.es. della colonna vertebrale e delle ossa lunghe, compresi caviglie e polsi) a intervalli regolari (annualmente) per individuare possibili anomalie dell'ossificazione (vedere paragrafo 4.8). In caso di iperostosi, è necessario discutere con il paziente l'eventuale opportunità di interrompere la terapia. I rischi devono essere attentamente soppesati rispetto al beneficio terapeutico atteso.

Dal momento che vi sono state segnalazioni occasionali di alterazioni a carico delle ossa nei **bambini**, compresa chiusura prematura delle epifisi, fratture, iperostosi scheletrica e calcificazione extraossea in seguito a trattamento a lungo termine con etretinato, è possibile attendersi tali effetti con la somministrazione del suo metabolita attivo acitretina. Pertanto, la

terapia con acitretina non è raccomandata nei bambini a meno che, nell'opinione del medico, i benefici superino significativamente i rischi e tutti gli altri trattamenti alternativi si siano dimostrati inefficaci. Se, in circostanze eccezionali, si intraprende questa terapia, il bambino deve essere regolarmente monitorato per individuare eventuali anomalie nello sviluppo muscolo-scheletrico e nella crescita. Qualunque sintomo indicativo di possibili alterazioni a carico delle ossa (limitazione della mobilità, dolore osseo) deve essere attentamente investigato. Appena la condizione clinica lo consente, l'uso di acitretina deve essere interrotto.

Negli adulti, soprattutto anziani, che ricevono il trattamento a lungo termine con acitretina, devono essere eseguiti periodicamente esami appropriati in vista di possibili anomalie di ossificazione (vedere paragrafo 4.8). Se tali disturbi insorgono, la continuazione della terapia deve essere discussa con il paziente sulla base di un'attenta analisi rischi / benefici.

Va sottolineato che, al momento attuale, non tutte le conseguenze di un trattamento a lungo termine con acitretina sono note.

Il dosaggio deve essere stabilito sulla base del peso corporeo. Si raccomanda una somministrazione giornaliera iniziale di una dose da 0,5 mg di acitretina per kg di peso corporeo. Dosi superiori fino a 1 mg di acitretina per kg di peso corporeo al giorno si possono talvolta rendere necessarie per periodi limitati. Non superare dosaggi massimi di 35 mg/die di acitretina.

Le formulazioni in capsule a dosaggio fisso di 10 e 25 mg possono non offrire sufficiente flessibilità per coprire il programma di dosaggio pediatrico proposto per kg di peso corporeo. In tal caso, si suggerisce di affidare al personale farmaceutico qualificato di una farmacia pubblica o ospedaliera la preparazione di una forma di dosaggio idonea (p.es. polvere o capsule) basata sul contenuto delle capsule di Zorias.

La dose media di mantenimento è di 0,1 mg di acitretina per kg di peso corporeo al giorno. La terapia di mantenimento dovrà essere basata sulla dose minima efficace, e generalmente non deve essere superiore a 0,2 mg di acitretina per kg di peso corporeo al giorno (valutando l'opportunità di una somministrazione a giorni alterni).

Il trattamento con dosi elevate di retinoidi può causare cambiamenti dell'umore inclusa irritabilità, aggressività e depressione.

Gli effetti della luce UV sono potenziati dalla terapia con retinoidi, pertanto i pazienti devono evitare l'esposizione eccessiva alla luce solare e l'utilizzo non supervisionato di lampade solari. Ove necessario deve essere utilizzata una fotoprotezione con un elevato fattore di protezione, almeno SPF 15.

Nel corso del trattamento con acitretina è stata osservata una riduzione della visione notturna. Pertanto, è necessario informare i pazienti di questo possibile effetto indesiderato e invitarli a porre attenzione nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari nelle ore notturne. Eventuali problemi della vista devono essere tenuti sotto attento controllo (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Portare le lenti a contatto può diventare impossibile per i pazienti in ragione della secchezza oculare. I portatori di lenti a contatto dovranno pertanto essere esclusi dal trattamento o indossare occhiali durante il periodo di trattamento.

Ci sono state segnalazioni occasionali di ipertensione endocranica benigna. I pazienti con forte mal di testa, nausea, vomito e disturbi visivi devono interrompere immediatamente il trattamento con acitretina e sottoporsi a valutazione e cura neurologica.(vedere paragrafo 4.8).

A causa del rischio di malformazioni fetali, il medicinale non deve essere trasmesso ad altre persone. Prodotti inutilizzati o scaduti devono essere restituiti a una farmacia per lo smaltimento.

Prove cliniche hanno dimostrato che l'etretinato può essere formato con l'ingestione concomitante di acitretina e alcol. L'etretinato è altamente teratogeno e ha una emivita più lunga (circa 120 giorni) rispetto all'acitretina. Le donne in età fertile **non devono quindi consumare alcol** (in bevande, cibo o medicine) durante il trattamento con acitretina e per 2 mesi dopo la sospensione della terapia con acitretina. Devono essere adottate anche misure contraccettive e test di gravidanza per i 3 anni successivi al completamento del trattamento con acitretina (vedere paragrafo 4.6 e 5.2).

Casi molto rari di Sindrome da perdita capillare / sindrome da acido retinoico sono stati segnalati in tutto il mondo dall'esperienza post-marketing.

Casi molto rari di dermatite esfoliativa sono stati segnalati in tutto il mondo dall'esperienza post-marketing.

Pazienti ad alto rischio:

Nei pazienti con diabete, alcolismo, obesità, fattori di rischio cardiovascolare o disturbi del metabolismo lipidico in trattamento con acitretina, sono necessari controlli più frequenti dei valori sierici di lipidi, e / o di glicemia e altri indicatori di rischio cardiovascolare, ad esempio la pressione sanguigna.

Nei pazienti diabetici, i retinoidi possono alterare la tolleranza al glucosio. I livelli di zucchero nel sangue dovrebbero quindi essere controllati più frequentemente del solito all'inizio del periodo di trattamento.

Per tutti i pazienti ad alto rischio dove gli indicatori di rischio cardiovascolare non riescono a rientrare nella normalità o peggiorano ulteriormente, deve essere considerata una riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento con acitretina.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il trattamento sistemico con retinoidi può portare a un aumento della pressione endocranica. Poiché anche le tetracicline possono causare tale aumento di pressione, i pazienti non devono essere sottoposti a terapia concomitante con Zorias e una tetraciclina.

La somministrazione concomitante di metotrexato o vitamina A e altri retinoidi con acitretina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Nel trattamento concomitante con fenitoina e Zorias, occorre tenere presente che Zorias riduce parzialmente il legame proteico della fenitoina. Al contrario, non è stata osservata alcuna interazione di questo tipo sul legame proteico nell'uso concomitante di Zorias e degli anticoagulanti cumarinici (warfarin).

L'effetto contraccettivo delle pillole a base di progesterone a basso dosaggio ("minipillole") può essere ridotto dall'interazione con acitretina. Pertanto, queste pillole non devono essere utilizzate per la contraccezione durante la terapia con acitretina (vedere paragrafo 4.6).

Non sono state osservate interazioni con i contraccettivi orali combinati estrogeno / progestinico.

L'assunzione contemporanea di acitretina insieme con alcol ha portato alla formazione di etretinato che è altamente teratogeno. Il meccanismo di questo processo metabolico non è stato definito, quindi non è chiaro se sono possibili interazioni con altri agenti. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel trattamento delle donne in età fertile.

Le donne in età fertile **non devono** quindi **consumare alcol** (in bevande, cibo o medicine) durante il trattamento con acitretina e per i 2 mesi successivi alla sospensione della terapia con acitretina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non sono state osservate finora interazioni tra Zorias e altri medicinali (p.es. digossina, cimetidina,).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

È noto che i retinoidi possono causare serie anomalie congenite nell'uomo (craniofacciali, sistema nervoso centrale, cardiovascolari, scheletriche, timo). In seguito all'uso di acitretina in gravidanza, è stato segnalato un singolo caso di anomalie simili. Come la vitamina A e altri retinoidi, l'acitretina può causare malformazioni nella prole di varie specie animali, anche ai livelli di dose raccomandati nell'uomo. Poiché l'acitretina è teratogena negli animali ai livelli di dosaggio impiegati nell'uomo, Zorias è assolutamente controindicato durante la gravidanza e le donne in età fertile non devono essere trattate con Zorias se non è possibile escludere una gravidanza (v. sezione 4.3).

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione in maschi e femmine

L'acitretina è altamente teratogena. Il suo impiego è controindicato nelle donne che potrebbero iniziare una gravidanza durante il trattamento o entro 3 anni dalla fine dello stesso. Il rischio di dare alla luce un bambino malformato è straordinariamente alto nel caso in cui acitretina sia stata somministrata prima o durante la gravidanza, indipendentemente dalla durata del trattamento e dalla posologia.

L'acitretina è controindicata in ogni donna potenzialmente fertile tranne quando si verificano tutte le seguenti condizioni:

1. La paziente presenta una grave alterazione della cheratinizzazione, resistente alle terapie standard;
2. E' in grado di capire e seguire le istruzioni fornite dal medico;
3. E' in grado di utilizzare la misura contraccettiva concordata, in modo affidabile e continuo senza sbagliare;
4. E' assolutamente necessario che ogni donna potenzialmente fertile sottoposta a terapia con acitretina faccia uso costante di un contraccettivo efficace (preferibilmente due metodi complementari) da iniziare 4 settimane prima e da continuare durante tutto il trattamento e per 3 anni dopo la sua interruzione. La paziente deve contattare immediatamente un medico in caso di sospetta gravidanza.

5. La terapia non deve essere iniziata fino al secondo o terzo giorno del successivo periodo mestruale;
6. Prima di iniziare la terapia, si dovrà ottenere un test di gravidanza con esito negativo (sensibilità minima di 25 mIU/ml) fino a tre giorni prima della somministrazione della prima dose. Durante la terapia, test di gravidanza devono essere programmati ad intervalli di 28 giorni. Un test di gravidanza negativo non più vecchio di tre giorni è obbligatorio a queste visite prima di fare la prescrizione. Dopo l'interruzione della terapia, il test di gravidanza deve essere eseguito ogni 1-3 mesi per un periodo di 3 anni dopo la somministrazione dell'ultima dose.
7. Prima dell'inizio della terapia con acitretina, il medico deve informare la paziente in età fertile in modo dettagliato sulle misure precauzionali da prendere, sui rischi di malformazioni fetali molto gravi e sulle eventuali conseguenze di una gravidanza iniziata durante il trattamento con acitretina così come nei 3 anni successivi all'interruzione dello stesso;
8. L'uso continuato di contraccettivi efficaci dovrà essere attuato ogni volta che la terapia è ripetuta, indipendentemente dalla lunghezza del periodo di trattamento, e continuato per 3 anni dopo il termine della terapia;
9. In caso di gravidanza, nonostante queste precauzioni, vi è un elevato rischio di gravi malformazioni per il feto (ad esempio: difetti craniofacciali, malformazioni cardiache e vascolari o del SNC, difetti scheletrici e timici) e una aumentata incidenza di aborti spontanei. Questo rischio si verifica soprattutto durante il trattamento con acitretina e nei 2 mesi successivi al trattamento. Fino a 3 anni dopo l'interruzione del trattamento con acitretina, il rischio è più basso (in particolare nelle donne che non hanno consumato alcolici), ma non può essere del tutto escluso a causa della possibile formazione di etretinato.

10. La paziente deve evitare il consumo di alcol (in bevande, cibo o medicine) durante il trattamento e nei 2 mesi successivi all'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4., 4.5 e 5.2).

Il metodo contraccettivo primario è un contraccettivo ormonale combinato o un dispositivo intrauterino e si raccomanda di usare anche un preservativo o il diaframma. I preparati a base di solo progesterone a basso dosaggio (minipillole) non sono raccomandati a causa di possibili interferenze con il loro effetto contraccettivo.

Per i pazienti maschi trattati con acitretina, i dati disponibili basati sul livello di esposizione materna allo sperma e al liquido seminale, indicano un minimo, se presente, rischio di effetti teratogeni.

Le donne in età fertile non devono ricevere sangue trasfuso da pazienti trattati con acitretina (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

L'acitretina è controindicata in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Zorias è di natura lipofila e pertanto passa nel latte materno. Le pazienti non devono allattare durante il trattamento con Zorias (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Zorias ha una moderata influenza sulla capacità di guidare e usare macchinari.

Durante la terapia con Zorias sono stati segnalati casi di diminuzione della visione notturna. In rari casi, tale fenomeno è continuato anche in seguito alla sospensione del trattamento. I pazienti devono essere informati di questo potenziale problema e invitati a esercitare cautela durante la guida o l'azionamento di qualsiasi veicolo nelle ore notturne o in galleria. I problemi visivi devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati osservati effetti indesiderati nella maggior parte dei pazienti che iniziano una terapia con acitretina. Tuttavia, questi effetti tendono a scomparire riducendo il dosaggio o sospendendo la terapia. Talvolta, all'inizio del trattamento, si è osservato anche un iniziale peggioramento dei sintomi della psoriasi.

Gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza sono sintomi di ipervitaminosi A, come la secchezza delle labbra, che può essere alleviata con l'applicazione di una pomata.

Gli effetti indesiderati segnalati per l'acitretina negli studi clinici o come eventi post-marketing sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza.

Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni Non nota	Vulvo-vaginiti causate da <i>Candida albicans</i>
Disturbi del sistema immunitario Non nota	Ipersensibilità di tipo I
Patologie del sistema nervoso Comune Non comune Raro Molto raro	Cefalea Capogiri Neuropatia periferica Ipertensione endocranica benigna (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio Molto comune Non comune	Secchezza e infiammazione delle mucose (ad esempio, congiuntivite, xeroftalmia), che possono portare ad intolleranza alle lenti a contatto Visione offuscata

Molto raro	Cecità notturna (vedere paragrafo 4.4), cheratite ulcerosa
Patologie dell'orecchio e del labirinto Non nota	Compromissione dell'udito, tinnito
Patologie vascolari Non nota	Vampate, sindrome da perdita capillare / sindrome da acido retinoico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune	Secchezza e infiammazione delle mucose (ad esempio epistassi e rinite)
Non nota	Disfonia
Patologie gastrointestinali Molto comune Comune	Secchezza delle fauci, sete Stomatite, disturbi gastro-intestinali (es. dolore addominale, diarrea, nausea, vomito)
Non comune Non nota	Gengivite Disgeusia, emorragia rettale
Patologie epatobiliari Non comune Molto raro	Epatite Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune	Cheilite, prurito, alopecia, esfoliazione della pelle (su tutto il corpo, in particolare sui palmi e sotto i piedi)
Comune	Fragilità della pelle, pelle appiccicosa, dermatiti, anormale consistenza dei capelli, unghie fragili, paronichia, eritema
Non comune	Ragadi, dermatite bollosa, reazioni di fotosensibilità
Non nota	Granuloma piogenico, madarosi, angioedema, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune	Artralgia, mialgia
Molto raro	Dolore osseo, esostosi (il trattamento di mantenimento può determinare la progressione di una pregressa iperostosi spinale, comparsa di nuove lesioni)

	iperostotiche e calcificazioni extrascheletriche, come è stato osservato nel trattamento sistemico a lungo termine con retinoidi) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune	Edema periferico
Esami diagnostici Molto comune	Alterazione dei test sulla funzionalità epatica (aumento transitorio, di solito reversibile, delle transaminasi e fosfatasi alcaline) (vedere paragrafo 4.4) Alterazione dei lipidi (durante il trattamento con alte dosi di acitretina, si è verificato un aumento reversibile dei trigliceridi e del colesterolo sierici, soprattutto nei pazienti ad alto rischio e nel trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 4.4). Non può essere escluso un rischio associato di aterogenesi quando persistono queste condizioni).

Bambini

Ci sono state segnalazioni occasionali di modificazioni ossee nei bambini, tra cui prematura saldatura epifisaria, iperostosi e calcificazione scheletrica extraossea dopo il trattamento a lungo termine con l'etretinato, questi effetti possono essere previsti anche con l'uso di acitretina. Nei bambini, i parametri di crescita e lo sviluppo delle ossa devono essere attentamente monitorati.

Diabetici

I retinoidi possono migliorare o peggiorare la tolleranza al glucosio (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: ["www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili"](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto la terapia con acitretina va immediatamente interrotta. I sintomi da sovradosaggio sono identici a quelli da acuta ipervitaminosi A, cioè cefalea, vertigini, nausea o vomito, sonnolenza, irritabilità e prurito. Data la bassa tossicità acuta del preparato non è necessario adottare particolari trattamenti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipsoriasici, retinoidi per il trattamento della psoriasi

Codice ATC: D05BB02

Il retinolo (Vitamina A) è noto come elemento essenziale per la normale crescita e differenziazione epiteliale, sebbene il suo meccanismo di azione non sia stato ancora stabilito. Il retinolo e l'acido retinoico sono in grado di invertire le alterazioni degli stati ipercheratosici o le metaplasie della cute. Tuttavia, tali effetti si conseguono solo a dosaggi associati a una considerevole tossicità locale o sistemica.

L'acitretina, principio attivo di Zorias, è un analogo aromatico di sintesi dell'acido retinoico e il principale metabolita dell'etretinato, utilizzato con successo per vari anni nel trattamento della psoriasi e dei disturbi della cheratinizzazione.

Gli studi clinici hanno confermato che, nella psoriasi e nei disturbi della cheratinizzazione, l'acitretina conduce alla normalizzazione della proliferazione, della differenziazione e della cheratinizzazione delle cellule epidermiche a dosi alle quali gli effetti indesiderati sono in genere ben tollerati. L'azione di Zorias è puramente sintomatica; il meccanismo d'azione è ancora largamente sconosciuto.

Nei disturbi della cheratinizzazione, l'esperienza disponibile è fino a 2 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'acitretina raggiunge il picco della concentrazione plasmatica da 1 a 4 ore dopo l'ingestione del medicinale. La biodisponibilità dell'acitretina somministrata oralmente è più alta se il medicinale viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità di una singola dose è di circa il 60%, ma può variare considerevolmente da un paziente all'altro (36 - 95%).

Distribuzione

L'acitretina è altamente lipofila e penetra velocemente nei tessuti. Il legame del medicinale con le proteine plasmatiche supera il 99%. Studi sugli animali hanno dimostrato che l'acitretina supera la barriera placentare in quantità sufficienti a provocare malformazioni fetali e, a causa della sua lipofilia, si può presumere che raggiunga il latte materno in quantità considerevole.

Metabolismo

L'acitretina è metabolizzata mediante isomerizzazione nel suo isomero 13 cis (cis-acitretina) per glucuronazione e clivaggio della catena laterale.

Prove cliniche hanno dimostrato che l'etretinato può essere formato con l'ingestione concomitante di acitretina e alcol. L'etretinato è altamente teratogeno e ha una emivita più lunga (circa 120 giorni) rispetto all'acitretina (vedere paragrafo 4.4, 4.5 e 4.6).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione negli studi eseguiti con dosi multiple su pazienti di età compresa tra 21 e 70 anni è stata stimata in media di circa 50 ore per l'acitretina e di 60 per il suo principale metabolita, la cis acitretina, anch'essa teratogena. Partendo dal valore estremo dell'emivita di eliminazione osservato in questi pazienti per l'acitretina (96 ore) e per la cis-acitretina (123 ore) e assumendo una cinetica lineare, è possibile prevedere che oltre il 99% della sostanza sia escreto entro 36 giorni dalla cessazione di una terapia cronica. Va inoltre aggiunto che le concentrazioni

plasmatiche di acitretina e di cis acitretina scendono al di sotto del limite di sensibilità del metodo (< 6 ng/ml) entro 36 giorni dalla sospensione del trattamento. L'acitretina viene escreta totalmente in forma metabolizzata, in parti circa eguali tra via biliare e renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Nel range dei dosaggi terapeutici per l'uomo, sono stati osservati effetti embriotossici e teratogeni negli animali. Nel topo, gli effetti teratogeni sono stati notati nell'apparato scheletrico (cranio, palato duro, ossa lunghe) e in vari organi (cervello, reni, occhi). Nel coniglio, l'acitretina si è rivelata embriotossica ed è stato osservato un leggero aumento nell'incidenza delle malformazioni del cervello e del palato. Si è inoltre registrato un aumento dell'80% nella mortalità perinatale associata a varie malformazioni del palato, degli arti e a disturbi dell'ossificazione. Nel ratto, è stato osservato un marcato effetto teratogeno solo a un dosaggio alto. Tale effetto si è manifestato in forma di palatoschisi e di malformazione dell'omero, dell'ulna e del radio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zorias 10 mg capsule

Contenuto della capsula:

Maltodestrina

Sodio ascorbato

Cellulosa microcristallina

Involucro della capsula:

Gelatina

Glicole propilenico

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido nero (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

Shellac

– Acqua purificata

Zorias 25 mg capsule

Contenuto della capsula:

Maltodestrina

Sodio ascorbato

Cellulosa microcristallina

Involucro della capsula:

Gelatina
Glicole propilenico
Sodio laurilsolfato
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Shellac
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezioni blister in PVC/PVDC e alluminio.

Dimensioni delle confezioni:
20, 30 e 50 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Difa Cooper S.p.A.
Via Milano 160
21042 Caronno Pertusella (VA)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zorias 10 mg capsule: 041619 (014 - 026 – 053)

Zorias 25 mg capsule: 041619 (038 -040 -065)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco