

▼ **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zorias 10 mg capsule

Zorias 25 mg capsule

- Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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.

Contiene glucosio (come maltodestrina proveniente dal mais).

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

Effetti teratogeni

Zorias è un potente teratogeno per l'uomo che provoca un'elevata frequenza di difetti alla nascita severi e pericolosi per la vita.

Zorias è assolutamente controindicato in:

- donne in gravidanza
- donne fertili a meno che non vengano rispettate le condizioni riportate nel Programma per la Prevenzione della Gravidanza

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Questo medicinale è TERATOGENO

Acitretina è controindicato nelle donne in età fertile a meno che non vengano rispettate le condizioni riportate nel Programma per la Prevenzione della Gravidanza:

- Acitretina è indicato per:
 - 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.

- In tutte le pazienti donne deve essere valutato il potenziale per una gravidanza.
- Comprendi il rischio teratogeno.
- Comprendi la necessità di un rigoroso controllo a cadenza mensile.
- Comprendi ed accetti la necessità di una efficace prevenzione della gravidanza, senza interruzione, 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per 3 anni dopo la fine del trattamento. Deve essere usato almeno un metodo ad elevata efficacia contraccettiva (ad esempio, un metodo indipendente dall'utilizzatore) o due metodi complementari di prevenzione della gravidanza che dipendano dall'utilizzatore.
- Quando viene scelto il metodo contraccettivo devono essere valutate in ogni caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, allo scopo di garantire il suo impegno e l'aderenza alle misure contraccettive scelte.
- Anche in caso di amenorrea, deve seguire tutte le indicazioni per una efficace contraccezione.
- Sia informata e comprendi le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di un consulto medico tempestivo in caso di rischio di gravidanza.
- Comprendi la necessità e accetti di sottoporsi ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento, idealmente su base mensile durante il trattamento e ad intervalli periodici di 1-3 mesi per un periodo di 3 anni dopo la fine del trattamento.
- Dimostri di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni associati all'uso di acitretina.

Queste condizioni riguardano anche le donne al momento non sessualmente attive, a meno che il medico non ritenga che sussistano valide ragioni che indichino l'assenza di rischio di gravidanza.

Il medico prescrittore deve assicurarsi che:

- la paziente risponda ai requisiti per la prevenzione della gravidanza precedentemente elencati, compresa la conferma di un adeguato livello di comprensione.
- La paziente dimostri di aver compreso i requisiti sopra menzionati.
- La paziente capisca che deve utilizzare sistematicamente e utilizzare regolarmente un metodo di contraccezione altamente efficace (ad esempio un tipo indipendente dall'utilizzatore), o due metodi contraccettivi complementari di tipologia dipendente dall'utilizzatore, per almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento e che continui ad usare una efficace contraccezione durante tutto il periodo del trattamento e per almeno 3 anni dopo la fine del trattamento.
- Si siano ottenuti risultati negativi del test di gravidanza, prima, durante e ad intervalli regolari di 1 -3 mesi per un periodo di 3 anni dopo la fine del trattamento. Le date e i risultati dei test di gravidanza devono essere documentati.

In caso di gravidanza in una donna trattata con acitretina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente rinviata per consulto ad un medico specialista o esperto in teratogenicità.

Se la gravidanza avviene dopo la sospensione del trattamento rimane un rischio di malformazioni severe a carico del feto. Tale rischio permane fino a quando il medicinale non sia stato completamente eliminato, ovvero entro 3 anni dalla sospensione del trattamento.

Prevenzione della gravidanza

Le pazienti devono ricevere informazioni esaustive sulla prevenzione della gravidanza e deve essere fornita loro una consulenza sui metodi di contraccezione nel caso in cui non utilizzino alcun metodo efficace di prevenzione della gravidanza. Nel caso in cui il medico prescrittore non sia nella posizione di fornire suddette informazioni la paziente deve essere rinviata all'operatore sanitario idoneo.

Come requisito minimo, le pazienti potenzialmente a rischio di gravidanza devono usare almeno un metodo di contraccezione efficace (ad esempio, un tipo indipendente dall'utilizzatore) o due metodi contraccettivi complementari di tipologia dipendente dall'utilizzatore. La contraccezione deve essere iniziata almeno 1 mese prima di iniziare il trattamento e proseguire per almeno 3 anni dopo la fine del trattamento con acitretina, anche in pazienti con amenorrea.

Quando viene scelto il metodo contraccettivo devono essere valutate in ogni caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, allo scopo di garantire il suo impegno e l'aderenza alle misure contraccettive scelte.

Test di gravidanza

In accordo con le normative locali, si raccomanda di eseguire, con supervisione medica, un test di gravidanza con sensibilità minima di 25 mUI/ml, come di seguito:

Prima dell'inizio della terapia

Almeno un mese dopo che la paziente abbia iniziato a far uso di un metodo contraccettivo, e subito prima (preferibilmente pochi giorni prima) della prima prescrizione, la paziente deve sottoporsi, con supervisione medica, ad un test di gravidanza. Il test deve garantire che la paziente non sia in gravidanza quando inizia il trattamento con acitretina.

Visite di controllo

Le visite di controllo devono essere fissate a intervalli regolari, idealmente su base mensile. La necessità di ripetere mensilmente il test di gravidanza, con supervisione medica, deve essere determinata in base alla normativa locale sulla base dell'attività sessuale della paziente e di alterazioni recenti del ciclo mestruale (mestruazioni anomale, cicli saltati o amenorrea) e metodi di contraccezione. Ove indicato, occorre eseguire test di gravidanza di controllo nel giorno della visita di prescrizione o nei tre giorni precedenti a tale visita.

Termine del trattamento

Le donne devono sottoporsi ad un test di gravidanza ad intervalli regolari di 1 -3 mesi per un periodo di 3 anni dopo la fine del trattamento.

Restrizioni della prescrizione e della dispensazione

La prescrizione di Zorias alle donne in età fertile deve idealmente essere limitata a 30 giorni di terapia al fine di supportare le regolari visite di controllo, ivi incluso il test di gravidanza e il monitoraggio. Il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione di Zorias devono avvenire preferibilmente lo stesso giorno.

Queste visite di controllo mensili hanno lo scopo di assicurare che il test di gravidanza e il monitoraggio vengano effettuati e che la paziente non sia in stato di gravidanza prima di ricevere il successivo ciclo di terapia.

Pazienti di sesso maschile

I dati disponibili suggeriscono che il livello di esposizione materna dal liquido seminale di alcuni pazienti che hanno ricevuto Zorias, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di Zorias. Occorre ricordare ai pazienti di sesso maschile che non devono condividere i propri medicinali con nessuno, in particolare con persone di sesso femminile.

Precauzioni aggiuntive

I pazienti devono essere istruiti affinché non diano questo medicinale ad altre persone e restituiscano le capsule inutilizzate al proprio farmacista alla fine del trattamento.

I pazienti non devono donare il sangue durante la terapia e per 3 anni dopo la sospensione del trattamento con acitretina a causa del potenziale rischio per il feto di una donna in gravidanza che riceve tale sangue.

Materiale educativo

Al fine di assistere medici prescrittori, farmacisti e pazienti nell'evitare l'esposizione del feto ad acitretina, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve fornire materiale educativo mirato a rafforzare le avvertenze sulla teratogenicità di acitretina, a fornire consigli sui metodi di contraccezione prima dell'inizio della terapia e a dare indicazioni sulla necessità di effettuare i test di gravidanza.

Il medico deve fornire a tutti i pazienti, sia di sesso maschile sia femminile, informazioni complete sul rischio teratogeno e sulle rigide misure di prevenzione della gravidanza, come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza.

Disturbi psichiatrici

Depressione, peggioramento della depressione, ansia, e alterazioni dell'umore sono stati riportati in pazienti trattati con retinoidi per via sistemica, ivi incluso acitretina. Particolare cura va quindi riservata ai pazienti con una storia di depressione. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi della depressione e indirizzati ad un trattamento appropriato se necessario. Può essere utile avvisare la famiglia o gli amici allo scopo di identificare un deterioramento della salute mentale.

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. Il trattamento con acitretina deve essere interrotto in presenza di livelli incontrollati di ipertrigliceridemia o qualora si manifestino sintomi di pancreatite.

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).

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.

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).

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).

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.

Questo medicinale contiene glucosio (come maltodestrina proveniente dal mais). I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Fertilità

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

Gravidanza

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 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 severamente controindicata nelle donne in gravidanza e in donne in età fertile, a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di prevenzione della gravidanza (vedere paragrafo 4.4) e che siano soddisfatte 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 utilizzi in modo coerente e corretto un metodo contraccettivo altamente efficace (ossia una forma indipendente dall'utilizzatore) o due forme contraccettive complementari dipendenti dall'utilizzatore per almeno 1 mese prima di iniziare il trattamento e continui a utilizzare metodi contraccettivi efficaci per tutto il periodo di trattamento e per almeno 3 anni dopo la cessazione del trattamento. Per ulteriori informazioni sui test di gravidanza, vedere la sezione 4.4. La paziente deve contattare immediatamente un medico in caso di sospetta gravidanza.
5. Le stesse misure anticoncezionali efficaci e ininterrotte devono essere prese ogni volta che si ripete la terapia, per quanto a lungo possa essere stato il periodo intermedio, e deve essere continuato per 3 anni dopo.
6. La terapia non deve essere iniziata fino al secondo o terzo giorno del successivo periodo mestruale;
7. 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.
8. 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;
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.

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

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 Molto raro	Secchezza e infiammazione delle mucose (ad esempio, congiuntivite, xerofthalmia), che possono portare ad intolleranza alle lenti a contatto Visione offuscata 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 Non nota	Secchezza e infiammazione delle mucose (ad esempio epistassi e rinite) Disfonia
Patologie gastrointestinali Molto comune Comune Non comune Non nota	Secchezza delle fauci, sete Stomatite, disturbi gastro-intestinali (es. dolore addominale, diarrea, nausea, vomito) 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 progressiva 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:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> .

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:

Contiene glucosio (come maltodestrina proveniente dal mais)

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:

Contiene glucosio (come maltodestrina proveniente dal mais)
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

Zorias 10 mg capsule rigide: 30 mesi
Zorias 25 mg capsule rigide: 36 mesi

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