

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Regioderm 10 mg capsule
Regioderm 25 mg capsule

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida di Regioderm 10 mg contiene 10 mg di acitretina.
Ciascuna capsula rigida di Regioderm 25 mg contiene 25 mg di acitretina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula, rigida

Regioderm 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.

Regioderm 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 estese e forme gravi e refrattarie di psoriasi
- Psoriasi pustolosa delle mani e dei piedi
- Grave ittiosi 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

Regioderm deve essere prescritto unicamente da medici con esperienza nel trattamento di retinoidi sistemici e dopo avere correttamente stimato il rischio teratogeno dell'acitretina. Vedere paragrafo 4.6.

Posologia

Il dosaggio deve basarsi sull'aspetto clinico del disturbo e sulla tollerabilità del prodotto. Il medico dovrà determinare il dosaggio individuale per ciascun paziente. Le seguenti informazioni vengono fornite a titolo di riferimento.

Questo prodotto è disponibile in due dosaggi:

Regioderm 10 mg capsule
Regioderm 25 mg capsule

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 25 o 30 mg/die (ossia 1 capsula da 25 mg o 3 capsule 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 Regioderm 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 di 30 mg/die di acitretina somministrata per ulteriori 6-8 settimane raggiunge risultati terapeutici ottimali nella psoriasi. Nel trattamento dei disturbi della cheratinizzazione, la dose di mantenimento deve essere mantenuta più bassa possibile (possibilmente meno di 10 mg di acitretina al giorno). Tali dosi 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

L'associazione di acitretina con altre terapie e la risposta individuale che ne consegue potranno giustificare una riduzione del dosaggio del farmaco.

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 può 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 la dosaggio di acitretina calcolata dal medico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o altri retinoidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'acitretina è altamente teratogeno e non deve essere somministrato alle donne in gravidanza. Lo stesso vale per le donne potenzialmente fertili, a meno che non si sottopongono ad un regime contraccettivo efficace per 4 settimane prima dell'inizio del

trattamento, durante il trattamento stesso e per due anni dopo la sospensione dello stesso (vedere sezione 4.6).

- Allattamento
- Funzione epatica gravemente compromessa
- Funzione renale gravemente compromessa
- Valori di lipidi serici costantemente elevati.

Poiché sia l'acitretina che le tetracicline possono causare un aumento della pressione endocranica, è controindicato il loro uso simultaneo (vedere sezione 4.5).

E' stato segnalato un aumentato rischio di epatite in seguito a terapie concomitanti con metotrexato ed etretinato; di conseguenza è controindicata anche la contemporanea assunzione di metotrexato e acitretina (vedere sezione 4.5).

La somministrazione di acitretina in concomitanza con quella di vitamina A o di altri retinoidi è controindicata per il rischio di sviluppare una ipervitaminosi A (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medico deve fornire a tutti i pazienti, donne e uomini, dettagliate informazioni riguardo il rischio di teratogenicità e le rigide misure contraccettive da adottare.

Dati clinici hanno messo in evidenza che si può formare etretinato dalla contemporanea assunzione di acitretina e alcool. L'etretinato è altamente teratogeno ed ha una emivita più lunga (circa 120 giorni) dell'acitretina. Le donne in età fertile non devono ingerire alcool (in bevande, cibo o farmaci) durante la terapia con acitretina e per due mesi dopo il termine della terapia con acitretina. Si devono prendere misure contraccettive ed effettuare test di gravidanza per 2 anni dopo la conclusione del trattamento con acitretina (vedere sezioni 4.6 e 5.2).

Le donne in età fertile non devono ricevere sangue trasfuso da pazienti in trattamento con acitretina. Pertanto la donazione di sangue da pazienti in trattamento con acitretina è proibita durante il trattamento con acitretina e per due anni dopo la sospensione dello stesso.

A causa del rischio di malformazioni fetali, il medicinale non deve essere dato ad altre persone. Il prodotto inutilizzato o scaduto deve essere riportato in farmacia per lo smaltimento.

Si devono eseguire controlli della funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento, ogni 1-2 settimane nei primi due mesi e successivamente ogni tre mesi fino alla sospensione della terapia. Qualora la funzionalità epatica risulti alterata, il monitoraggio deve essere ripetuto a intervalli settimanali.

Se, in seguito a tali controlli, i valori patologici dovessero permanere inalterati o peggiorassero ulteriormente, la terapia con acitretina andrà immediatamente interrotta.

È comunque consigliabile proseguire con il monitoraggio della funzionalità epatica per almeno 3 mesi (vedere sezione 4.8).

I valori del colesterolo sierico e dei trigliceridi sierici (a digiuno) devono essere controllati prima di iniziare il trattamento, un mese dopo aver iniziato il trattamento e successivamente ogni tre mesi durante il trattamento.

E' stata osservata una riduzione della visione notturna in corso di trattamento con acitretina. Si devono informare i pazienti di questo possibile effetto indesiderato e avvertirli di fare attenzione nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari nelle ore notturne. I problemi della vista devono essere tenuti attentamente sotto controllo (vedere sezioni 4.7 e 4.8).

Sono stati segnalati rari casi di ipertensione endocranica benigna. Pazienti con cefalea grave, nausea, vomito e disturbi visivi devono interrompere immediatamente il trattamento con acitretina ed essere sottoposti a valutazione neurologica e cura (vedere sezione 4.8).

Negli adulti, particolarmente negli anziani, in terapia con acitretina a lungo termine, devono essere periodicamente eseguiti appropriati controlli in vista della possibile insorgenza di alterazioni dei processi di ossificazione (vedere sezione 4.8). Nel caso si manifestassero problemi dell'ossificazione, il medico deve discutere con il paziente l'eventualità di un proseguimento della terapia, sulla base della valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Va sottolineato che, a tutt'oggi, non sono note tutte le possibili conseguenze di un trattamento a lungo termine con acitretina.

Alla luce di occasionali alterazioni a carico delle ossa osservate nei **bambini**, compresa chiusura prematura delle epifisi, iperostosi scheletrica e calcificazione extraossea in seguito a trattamento a lungo termine con etretinato, è possibile attendersi tali effetti nella somministrazione del 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.

Il dosaggio deve essere stabilito sulla base del peso corporeo. Si suggerisce una somministrazione giornaliera iniziale di 0,5 mg/kg.

Dosi superiori fino a 1 mg/Kg/die si possono talvolta rendere necessarie per periodi limitati. Si raccomanda di 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.

La dose media di mantenimento è di 0,1 mg di acitretina/kg/die. La terapia di mantenimento deve basarsi sulla dose minima efficace, generalmente non supera 0,2 mg/kg/die di acitretina (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. Se necessario, deve essere utilizzata una protezione solare con fattore di protezione solare elevato di almeno 15.

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

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.

Pazienti ad alto rischio:

Nei pazienti che soffrono di diabete, di alcolismo, di obesità, o che presentano fattori di rischio cardiovascolare o disturbi del metabolismo lipidico in trattamento con acitretina, è necessario un controllo più frequente dei valori sierici dei lipidi, e/o della glicemia e di altri indici di rischio cardiovascolare, per esempio la pressione sanguigna.

Nei soggetti diabetici i retinoidi possono migliorare o peggiorare la tolleranza al glucosio; di conseguenza la glicemia deve essere controllata con maggior frequenza rispetto al normale nelle fasi iniziali del trattamento.

In tutti i pazienti ad alto rischio in cui gli indici di rischio cardiovascolare non riescono a tornare nella norma o peggiorano ulteriormente, deve essere considerata una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con acitretina.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di metotrexato, tetracicline o vitamina A e di altri retinoidi con acitretina è controindicata, vedere sezione 4.3.

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 sezione 4.6. Non sono state osservate interazioni con contraccettivi orali di associazione con estrogeno/progestinico.

In uno studio condotto su volontari sani l'assunzione concomitante di una singola dose di acitretina e di alcol ha dato luogo alla formazione di etretinato, altamente teratogeno. Il meccanismo di un simile processo metabolico non è stato chiarito e pertanto non è noto se è possibile l'interazione con altre sostanze. Di conseguenza, essendo l'emivita di eliminazione dell'etretinato pari a circa 120 giorni, il periodo di contraccezione post-terapia nelle donne in età fertile deve essere di 2 anni. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel trattamento di donne in età fertile (vedere sezione 4.4).

In caso di terapia concomitante con acitretina e fenitoina occorre tenere presente che acitretina riduce parzialmente il legame proteico della fenitoina. La rilevanza clinica di questo non è ancora nota.

Non sono finora state osservate ulteriori interazioni tra acitretina ed altre sostanze (p.es. digossina, cimetidina).

Studi sull'effetto dell'acitretina sul legame proteico degli anticoagulanti cumarinici (warfarin) non hanno messo in evidenza alcun tipo interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contracezione 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 due 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.

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 riportato un solo caso di anomalie simili. Come la vitamina A e altri retinoidi, l'acitretina può causare malformazioni nei nascituri di varie specie animali, anche alle dosi raccomandate nell'uomo. Poiché l'acitretina è teratogena negli animali ai livelli di dosaggio impiegati nell'uomo, Regioderm è assolutamente controindicato durante la gravidanza e le donne in età fertile non devono essere trattate con Regioderm se non è possibile escludere l'insorgenza di una gravidanza (v. sezione 4.3).

Tuttavia, nel caso in cui una donna in età fertile sia affetta da un disturbo grave o invalidante e non siano disponibili altre opzioni di trattamento, il medico può valutare l'opportunità di impiegare Regioderm nonostante il suo effetto teratogeno. In tal caso, tuttavia, è essenziale aderire rigorosamente alle precauzioni riportate di seguito per garantire una prevenzione affidabile della gravidanza prima, durante il trattamento e per i 2 anni successivi al completamento della terapia.

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. È in grado di capire e seguire le istruzioni fornite dal medico.
3. È in grado di utilizzare la misura contraccettiva concordata, in modo affidabile e continuo senza sbagliare.
4. È 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 due 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 25mIU/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 2 anni dopo la somministrazione dell'ultima dose.

7. Prima dell'inizio della terapia, 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 due 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 due 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 cranio-facciali, 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 2 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 alcool durante il trattamento e nei 2 mesi successivi all'interruzione del trattamento (vedere sezioni 4.4. e 4.5).

Il metodo contraccettivo primario è un contraccettivo ormonale combinato o un dispositivo intrauterino e si raccomanda di usare anche un preservativo o 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.

Gravidanza

L'acitretina è controindicata in donne in gravidanza (v. sezione 4.3).

Allattamento

L'acitretina non deve essere somministrata a donne che allattano (v. sezione 4.3).

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

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

Durante la terapia con l'acitretina sono stati segnalati casi di deficit della visione notturna (vedere sezione 4.8). I pazienti devono essere informati di questo potenziale problema e invitati a esercitare cautela durante la guida o l'azionamento di veicoli nelle ore notturne.

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.

All'inizio del trattamento con Regioderm può verificarsi un peggioramento transitorio dei sintomi di 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. Le reazioni

avverse elencate di seguito sono classificate per classe sistemico-organica e per frequenza.

La frequenza è definita come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base ai dati disponibili)

Infezioni e infestazioni Non nota	Vulvo-vaginiti causate da <i>Candida albicans</i>
Patologie del sistema nervoso Comune Non comune Raro Molto raro	Cefalea Capogiri Neuropatia periferica Ipertensione endocranica benigna (vedere sezione 4.4), che può essere accompagnato da grave cefalea, stordimento, nausea, vomito, capogiri o disturbi della vista, ma che si risolve dopo la sospensione del trattamento. In caso di insorgenza di questi sintomi, il paziente deve consultare immediatamente il medico responsabile del trattamento.
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 sezione 4.4), cheratite ulcerosa
Patologie dell'orecchio e del labirinto Non nota	Compromissione dell'udito, tinnito
Patologie vascolari Non nota	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune	Secchezza e infiammazione delle mucose (ad esempio epistassi e rinite)
Patologie gastrointestinali Molto comune Comune Non comune Non nota	Secchezza della bocca, 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	

<p>sottocutaneo Molto comune</p> <p>Comune</p> <p>Non comune</p> <p>Non nota</p>	<p>Cheilite, prurito, alopecia, esfoliazione della pelle (su tutto il corpo, in particolare sui palmi e sotto i piedi), sensazione di “bruciore della pelle”</p> <p>Fragilità della pelle, pelle appiccicosa, dermatiti, anormale consistenza dei capelli, unghie fragili, paronichia, eritema</p> <p>Ragadi, dermatite bollosa, reazioni di fotosensibilità</p> <p>Granuloma piogenico</p> <p><i>Gli effetti avversi sulla pelle e sulle membrane mucose si verificano piuttosto precocemente (dopo pochi giorni) in seguito all’istituzione del trattamento, mentre la perdita di capelli tende a verificarsi dopo qualche settimana. Questi effetti avversi sono reversibili in seguito ad alterazione della dose o interruzione del trattamento. Tuttavia, la ricrescita dei capelli può richiedere alcuni mesi in ragione del loro ciclo di crescita.</i></p>
<p>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune Molto raro</p>	<p>Artralgia, mialgia</p> <p>Dolore osseo, esostosi (il trattamento di mantenimento puo determinare la progressione di una pregressa iperostosi spinale, comparsa di nuove lesioni iperostotiche, osteoporosi e calcificazioni extrascheletriche, come è stato osservato nel trattamento sistemico a lungo termine con retinoidi) (v. sezione 4.4)</p>
<p>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune</p>	<p>Edema periferico, sensazione di freddo</p>
<p>Esami diagnostici Molto comune</p>	<p>Alterazione dei test sulla funzionalità epatica (aumento transitorio, di solito reversibile, delle transaminasi e fosfatasi alcaline) (vedere sezione 4.4)</p> <p>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 (v. sezione 4.4). Non può essere escluso un rischio associato di aterogenesi quando persistono queste condizioni).</p>

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 (vedere paragrafo 4.4).

Diabetici

I retinoidi possono migliorare o peggiorare la tolleranza al glucosio (vedere sezione 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

<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: antipsoriatichi, 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 influenzare beneficamente 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 Regioderm, 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 confermano che, nella psoriasi e nei disturbi della cheratinizzazione, l'acitretina conduce alla normalizzazione della proliferazione, della differenziazione e della cheratinizzazione delle cellule epidermiche con effetti collaterali in genere ben tollerati.

L'azione dell'acitretina è 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 massimo della concentrazione plasmatica da 1 a 4 ore dopo l'ingestione del farmaco.

La biodisponibilità dell'acitretina somministrata oralmente è più alta se il farmaco viene somministrato durante i pasti. La biodisponibilità di una singola dose somministrata per via orale 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 farmaco 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.

Biotrasformazione

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

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 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 somministrazione dell'ultima dose di una terapia cronica.

Va inoltre aggiunto che le concentrazioni plasmatiche 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 eguali tra via biliare e renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dai dati non clinici non emerge alcun pericolo speciale per l'uomo in base a studi convenzionali sul potenziale di tossicità, genotossicità e carcinogenicità a dosi ripetute.

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

Contenuto della capsula:

Maltodestrina
Ascorbato di sodio
Cellulosa microcristallina

Involucro della capsula:

Gelatina
Glicole propilenico
Sodio laurilsolfato
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Shellac

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 ½ anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister, in alluminio e PVC/PVDC

Dimensioni delle confezioni:
30 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Regiomedica GmbH
Spitalstrasse 22
79539 Lorrach
Germania

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Regioderm “10 mg capsule” 30 capsule rigide in blister PVC/PVDC/Al AIC n.042668018
Regioderm “25 mg capsule” 30 capsule rigide in blister PVC/PVDC/Al AIC n.042668020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<{GG/MM/AAAA}> <{GG Mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO