

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neotigason 10 mg capsule rigide
Neotigason 25 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 mg capsule rigide

una capsula contiene: Principio attivo: acitretina 10 mg.

25 mg capsule rigide

una capsula contiene: Principio attivo: acitretina 25 mg.

Eccipienti con effetti noti:

Glucosio.

Ogni capsula da 10 mg contiene 16,40 mg di glucosio (come glucosio liquido nebulizzato essiccato).

Ogni capsula da 25 mg contiene 41.0 mg di glucosio (come glucosio liquido nebulizzato essiccato).

Sodio ascorbato.

Ogni capsula da 10 mg contiene 2.80 mg di sodio ascorbato (pari a 0.32 mg di sodio).

Ogni capsula da 25 mg contiene 7.0 mg di sodio ascorbato (pari a 0.81 mg di sodio).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

10 mg: capsule con testa marrone e corpo bianco con "10" stampato in nero sul corpo; capsule di misura 4.

25 mg: capsule con testa marrone e corpo giallo con "25" stampato in nero sul corpo; capsule di misura 1.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

1

4.1 Indicazioni terapeutiche

Forme gravi di psoriasi, comprese le forme accompagnate da artropatia. Disturbi della cheratinizzazione, quali stati ittiosiformi, cheratoderma palmoplantare, malattia di Darier lichen planus. Altre dermatosi sensibili alla terapia con Neotigason.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Neotigason deve essere prescritto solo da medici che abbiano esperienza nell'impiego dei retinoidi sistemici e siano al corrente del rischio di teratogenicità associato al trattamento con acitretina. Vedere paragrafo 4.6.

Posologia

A causa delle differenze nell'assorbimento e nel grado di metabolizzazione dell'acitretina, lo schema posologico andrà adattato individualmente. In via puramente indicativa si possono dare queste direttive.

Adulti

Terapia iniziale:

25-30 mg/die per due-quattro settimane (1 capsula da 25 mg o 3 capsule da 10 mg).

Terapia di mantenimento:

La dose di mantenimento andrà stabilita sulla base dell'efficacia clinica e della tollerabilità. In linea generale 25-50 mg/die somministrati per ulteriori sei-otto settimane raggiungono risultati terapeutici ottimali.

Può essere talvolta necessario incrementare la dose fino ad un massimo di 75 mg/die (3 capsule da 25 mg).

Nei pazienti che presentano una sufficiente regressione delle lesioni psoriasiche la terapia può essere interrotta. Eventuali recidive andranno trattate come descritto in precedenza.

Nel trattamento dei disturbi della cheratinizzazione è spesso necessario protrarre il mantenimento anche se a dosi molto basse (anche inferiori a 20 mg/die e non superiori a 50 mg/die).

Bambini

In caso di trattamenti a lungo termine, in considerazione della possibile insorgenza di effetti collaterali di una certa gravità, andrà attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio. L'acitretina dovrebbe essere usata solo quando non risultassero efficaci le terapie alternative.

Il dosaggio deve essere stabilito sulla base del peso corporeo. Si suggerisce una somministrazione giornaliera di 0,5 mg/kg. Dosi fino a 1 mg/Kg/die si possono talvolta rendere necessarie per periodi limitati. Non si dovrebbero superare i 35 mg/die totali. La terapia di mantenimento dovrà essere effettuata alla dose minima efficace in considerazione della possibile insorgenza, nei trattamenti a lungo termine, di effetti collaterali.

Terapia combinata:

L'associazione di Neotigason con altre terapie e la risposta individuale che ne consegue potranno giustificare una riduzione del dosaggio del farmaco. L'utilizzo contemporaneo di terapie topiche standard non interferisce con Neotigason e può quindi continuare.

Modo di somministrazione

Le capsule vanno assunte preferibilmente una volta al giorno durante il pasto o con un po' di latte.

4.3 Controindicazioni

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

L'acitretina è altamente teratogena e non deve essere somministrata alle donne in gravidanza. Lo stesso vale per le donne potenzialmente fertili, a meno che non si sottopongano ad un regime contraccettivo efficace per 4 settimane prima dell'inizio del trattamento, durante il trattamento stesso e per tre anni dopo la sospensione dello stesso (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento.

Funzionalità epatica gravemente compromessa.

Funzionalità renale gravemente compromessa.

Valori di lipidi sierici costantemente elevati.

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

E' stato segnalato un aumentato rischio di epatite in seguito a terapie concomitanti con metotrexate ed etretinato; di conseguenza è controindicata anche la contemporanea assunzione di metotrexate e acitretina (vedere paragrafo 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 d'impiego

Effetti teratogeni

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

NEOTIGASON 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.

L'acitretina è controindicata nelle donne in età fertile a meno che non vengano rispettate le condizioni riportate nel Programma per la Prevenzione della Gravidanza:

- Forme gravi di psoriasi, comprese le forme accompagnate da artropatia; disturbi della cheratinizzazione, quali stati ittiosiformi, cheratoderma palmoplantare, malattia di Darier lichen planus; altre dermatosi sensibili alla terapia con Neotigason. (vedere paragrafo 4.1 "Indicazioni terapeutiche").
- 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.
- Dimostri di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni associati all'uso di acitretina.
- 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.

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 l'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.

Prescrizione e restrizioni della dispensazione

Prescrizione su diagnosi e piano terapeutico dello specialista in dermatologia. In base al piano terapeutico della durata massima di mesi 6, possono essere effettuate prescrizioni anche dal medico curante. La prescrizione di acitretina alle donne in età fertile è limitata a 30 giorni di terapia e la prosecuzione della terapia necessita di una nuova prescrizione. Il test di gravidanza, la consegna della prescrizione e la dispensazione di acitretina devono avvenire preferibilmente lo stesso giorno. La dispensazione di acitretina deve avvenire entro un massimo di 7 giorni dalla data di prescrizione.

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 NEOTIGASON, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di NEOTIGASON. 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. Le donne in età fertile non devono ricevere sangue trasfuso da pazienti in trattamento con acitretina.

Materiale educativo

Al fine di assistere medici prescrittori, farmacisti e pazienti nell'evitare l'esposizione del feto all'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.

Dati clinici hanno messo in evidenza che si può formare etretinato dalla contemporanea assunzione di acitretina e alcool etilico. L'etretinato è

altamente teratogeno ed ha una emivita più lunga (circa 120 giorni) dell'acitretina. Le donne in età fertile non devono pertanto 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 3 anni dopo la conclusione del trattamento con acitretina (vedere paragrafi 4.6 e 5.2).

Si devono effettuare controlli della funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento con acitretina, ogni 1-2 settimane durante i primi due mesi e successivamente ogni tre mesi durante il trattamento. Nel caso in cui la funzionalità epatica risulti alterata il monitoraggio andrà ripetuto ad intervalli settimanali. Se in seguito a tali controlli i valori patologici dovessero permanere immutati o peggiorassero ulteriormente, la terapia con acitretina andrà interrotta. E' comunque consigliabile proseguire nel controllo della funzionalità epatica per almeno altri tre mesi (vedere paragrafo 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 paragrafo 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 paragrafo 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 paragrafo 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.

Ci sono state segnalazioni occasionali di modificazione 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 con l'uso di acitretina. Pertanto, nei bambini, si devono controllare accuratamente i parametri di crescita e lo sviluppo scheletrico.

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

Gli effetti dei raggi UV sono accentuati dalla terapia con retinoidi; pertanto i pazienti devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare e l'uso incontrollato di lampade solari. Se necessario, deve essere utilizzata una protezione solare con fattore di protezione elevato di almeno 15.

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

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.

Dall'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi molto rari di Sindrome da perdita capillare / Sindrome da acido retinoico e casi molto rari di dermatite esfoliativa

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene glucosio. I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

I preparati a base di solo progesterone a basso dosaggio (minipillole) possono essere un metodo contraccettivo inadeguato durante il trattamento con acitretina, vedere paragrafo 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 alcool 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. Le donne in età fertile non devono pertanto ingerire alcool (in bevande, cibo o farmaci) durante la terapia con acitretina e per due mesi dopo il termine della terapia con acitretina. (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

In caso di terapia concomitante con acitretina e fenitoina occorre tenere presente che acitretina riduce 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 (ad esempio 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 ed allattamento

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 tre 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. 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 tre 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, 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 tre 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 tre 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 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. Le donne in età fertile non devono pertanto ingerire alcool (in bevande, cibo o farmaci) durante la terapia con acitretina e per due mesi dopo il termine della terapia con acitretina (vedere paragrafo 4.4, 4.5 e 5.2).

Gravidanza

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

Allattamento

L'acitretina non deve essere somministrata a donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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

Neotigason altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

E' stata osservata una riduzione della visione notturna in corso di trattamento con Neotigason (vedere paragrafo 4.8). E' necessario informare i pazienti di questo possibile problema e invitarli a fare attenzione nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari 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. 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Infezioni e infestazioni Non nota	Vulvo-vaginiti causate da Candida albicans
Disturbi del sistema immunitario Non nota	Ipersensibilità di tipo I
Patologie del sistema nervoso Comune	Cefalea
Non comune	Capogiri
Raro	Neuropatia periferica
Molto raro	Ipertensione endocranica benigna (vedere paragrafo 4.4) Disgeusia
Non noto	
Patologie dell'occhio Molto comune	Secchezza e infiammazione delle mucose (ad esempio, congiuntivite, xerofthalmia), che possono portare ad intolleranza alle lenti a contatto
Non comune	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 Frequenza non nota	Vampate, sindrome da perdita capillare / sindrome da acido retinoico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune Frequenza non nota	Secchezza e infiammazione delle mucose (ad esempio epistassi e rinite) Disfonia
Patologie gastrointestinali Molto comune Comune Non comune Frequenza non nota	Secchezza delle fauci, sete Stomatite, disturbi gastro-intestinali (es. dolore addominale, diarrea, nausea, vomito) Gengivite Emorragia rettale
Patologie epatobiliari Non comune Molto raro	Epatite Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune Comune Non comune Frequenza non nota	Cheilite, prurito, alopecia, esfoliazione della pelle (su tutto il corpo, in particolare sui palmi e sotto i piedi) Fragilità della pelle, pelle appiccicosa, dermatiti, anormale consistenza dei capelli, unghie fragili, paronichia, eritema Ragadi, dermatite bollosa, reazioni di fotosensibilità Granuloma piogenico, madarosi, angioedema, orticaria, atrofia della cute, dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune Molto raro	Artralgia, mialgia 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

<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: Retinoidi per il trattamento della psoriasi,

codice ATC: D05BB02

L'acitretina, principio attivo di Neotigason, è un analogo aromatico di sintesi dell'acido retinoico. 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 con effetti collaterali in genere ben tollerati. L'azione di Neotigason è sintomatica; il meccanismo d'azione è ancora sconosciuto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'acitretina raggiunge il massimo della concentrazione plasmatica da 1 a 4 ore dopo la somministrazione del farmaco. 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%); in ogni caso è più alta quando il farmaco viene somministrato durante i pasti.

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.

Metabolismo

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 in studi eseguiti con dosi multiple in pazienti di età compresa tra 21 e 70 anni è stata stimata in media di circa 50 ore per l'acitretina e 60 per il suo principale metabolita, la *cis* acitretina, anche essa teratogena. Partendo dal valore estremo dell'emivita di eliminazione osservato per l'acitretina (96 ore) e per la *cis*-acitretina (123 ore) ed

assumendo una cinetica lineare è possibile prevedere che oltre il 99% della sostanza venga escreto entro 36 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose 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 eguali tra via biliare e renale.

NOTA

Evidenze cliniche hanno dimostrato che l'etretinato si può formare con l'assunzione concomitante di acitretina e alcol.

L'etretinato è altamente teratogeno ed ha un'emivita di eliminazione più lunga dell'acitretina (di circa 120 giorni). vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6). Pertanto 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. Le misure contraccettive devono essere mantenute per 3 anni dopo la conclusione del trattamento con acitretina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sulla sicurezza del farmaco non hanno evidenziato effetti mutageni o carcinogeni né problemi di tossicità diretta sul fegato. Nell'animale, l'acitretina si è rivelata altamente teratogena anche a basse dosi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Neotigason 10 mg capsule rigide

Cellulosa microcristallina, glucosio liquido nebulizzato essiccato, gelatina e sodio ascorbato.

L'involucro della capsula contiene gelatina, titanio diossido (E 171), ferro ossido rosso (E 172), ferro ossido nero (E 172) e ferro ossido giallo (E 172).

L'inchiostro di stampa contiene gomma lacca, ferro ossido nero (E172), glicole propilenico e ammonio idrossido.

Neotigason 25 mg capsule rigide

Cellulosa microcristallina, glucosio liquido nebulizzato essiccato, gelatina e sodio ascorbato.

L'involucro della capsula contiene gelatina, titanio diossido (E 171), ferro ossido rosso (E 172), ferro ossido giallo (E 172) e ferro ossido nero (E 172).

L'inchiostro di stampa contiene gomma lacca, ferro ossidoneo (E172), glicole propilenico e ammonio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non conosciute.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nel contenitore originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister, in alluminio e materiale plastico, inseriti nell'astuccio di cartone unitamente al foglio illustrativo.

Neotigason 10 mg capsule rigide: 30 capsule

Neotigason 25 mg capsule rigide: 20 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

8. NUMER(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neotigason 10 mg capsule rigide - 30 capsule: AIC n. 027480019

Neotigason 25 mg capsule rigide - 20 capsule: AIC n. 027480021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26/04/1997

Data del rinnovo più recente: 03/04/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO