

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZORANTE % 0.1 jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

100 g jelde 0.1 g tazaroten (%0. 1) içerir.

Yardımcı maddeler:

100 g jelde;

Bütildidroksianisol 0.05 g

Bütildidroksitoluen 0.05 g

Yardımcı maddeler için 6. 1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel.

Renksiz-açık sarı, yarı saydam-homojen opak jeldir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZORANTE %0.1 Jel toplam vücut yüzeyinin %20'sine kadar yayılmış olan stabil plak psöriyazisin topikal tedavisinde endikedir.

Ayrıca ZORANTE %0.1 Jel hafif ve orta derecedeki fasiyal akne vulgarisli hastaların topikal tedavisinde endikedir.

ZORANTE'nin daha önce diğer retinoidlerle tedavi edilmiş veya oral antibiyotiklere dirençli hastalarda akne tedavisindeki etkinliği araştırılmamıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Etkililik ve tolere edilebilirlik düzeylerinin kişiden kişiye değişmesi mümkündür. Bu nedenle tedaviye başlarken hastaların haftalık olarak doktorlarıyla görüşmesi tavsiye edilir.

Tercihen deri reaksiyonlarını değerlendirmek için düşük konsantrasyonda başlanmalı, %0,1'e kademeli olarak çıkarılmalıdır.

Psöriyazis tedavisinde, günde bir kere akşamları ince bir jel tabakası uygulanmalıdır; ilacın yalnızca hasta dokulara uygulanmasına dikkat edilmelidir, sağlıklı deri ya da kıvrımlara jel uygulanmamalıdır. Uygulama toplam vücut yüzeyinin %20'sini geçmemelidir.

Hastanın derisinde daha fazla kuruma ve iritasyon görülürse, tolere edilebilirliği arttırmak amacıyla (farmasötik olarak etken içeriği olmayan) etkili ve yağlı bir emoliyan uygulanabilir. İritasyon gibi sıkıntıları engellemek için, psöriyatik plağın etrafındaki sağlıklı deri çinko içeren ürünler ile kaplanabilir. Tedavi süresi genellikle 12 aya kadar klinik çalışmalar ile araştırılmıştır.

Akne tedavisinde, yüz nazikçe yıkandıktan sonra kurulanır ve günde bir kere akşamları ince bir jel tabakası halinde akne lezyonlarına uygulanır. Tedavi süresi genellikle 12 haftaya kadar klinik çalışmalar ile araştırılmıştır.

Uygulama Şekli:

Haricen hastalıklı deriye sürülerek kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Özel bir kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

ZORANTE'nin 18 yaş altındaki psöriyazisli hastalarda ve 12 yaş altındaki akneli hastalarda güvenlik ve etkililik çalışmaları yapılmamıştır.

Geriyatrik Popülasyon:

Akne tedavisi için tazaroten jel kullanımı 65 yaş ve üzerindeki hastalarda klinik olarak test edilmemiştir.

Plak psöriazis hastalığı için %0,05 ve %0,1 tazaroten jel ile yapılan klinik çalışmalardaki deneklerin 163'ü 65 yaş üstü hastadır. Tazaroten jelin 12 haftalık kullanımından sonra 65 yaş üzerindeki hastalarda 65 yaş ve altındaki hastalara kıyasla daha fazla yan etki ve daha düşük tedavi başarı oranları görülmüştür. Yaşlı ve genç hastaların yanıtlarının farklılığı konusunda

güvenilir başka klinik deneyim yoktur. Ancak bazı yaşlı bireylerin daha fazla duyarlılık gösterdiği göz ardı edilmemelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın içeriğinde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Gebelikte veya gebelik planlayan kadınlarda (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)
- Emziren kadınlarda
- Püstüler psöriyazis, eritrodermik psöriyazis, kıvrım yerlerine (intertriginöz), yüz ve saçlı deriye uygulanmamalıdır.
- Sıkıca kapatılan bandajların (oklüzif bandajlar) altına uygulamada veya psöriazis tedavisi için harici kullanıma yönelik diğer ilaçlarla (kömür katranlı şampuanlar dahil) birlikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZORANTE haricen kullanılır.

ZORANTE yalnızca psöriyatik lezyonlara uygulanmasına dikkat edilmelidir, çünkü normal, ekzamatöz ya da inflame deriye ya da başka patolojilere sahip deriye uygulanması iritasyona neden olabilir.

Psöriazis ve akne tedavisinde toplam vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına uygulanmamalıdır.

Hastalar ilacı gözle, göz kapağı ile ve ağızla temas etmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar, ilacın kazara gözle temasını önlemek amacıyla uygulamadan sonra ellerini yıkamaları konusunda uyarılmalıdır.

İlaç el derisindeki psöriyatik alanlara uygulanıyorsa, jelin yüz ve gözler ile temas etmemesi konusunda azamî dikkat gösterilmelidir.

Deride iritasyon oluşması durumunda, ZORANTE tedavisine ara verilmelidir.

Hastalar, ZORANTE tedavisi esnasında aşırı UV ışınına (güneş ışığı, solaryum, PUVA ya da UVB terapisi de dahil) maruz kalmaktan kaçınmalıdır. Hastalar Tazaroten kullanımı süresince en az 15 SPF'li güneş koruyucu kremler kullanmalı ve koruyucu giysiler kullanmalıdır. Güneş yanığı olan hastalar tamamen iyileşene kadar Tazaroten kullanmamalıdır. Meslekleri gereği güneş ışığına fazla maruz kalan ya da gün ışığına aşırı duyarlı kişiler ZORANTE tedavisi

sırasında uyarılmalıdır. Tazaroten fotosensitizan ilaç (örn. tiazid, tetrasiklin, florokinolon, fenotiazin, sülfonamid) kullanan vakalarda dikkatli kullanılmalıdır.

ZORANTE'nin oklüzyon mevcutken ya da diğer antipsöriyatik ajanlar ile birlikte kullanımı konusunda terapötik çalışmalar yapılmamıştır. Emilimi engelleyecek durumları en aza indirmek için, topikal emolien ve kozmetikler ZORANTE'den en az bir saat sonra uygulanmalıdır.

Rüzgar veya soğuk gibi uç noktadaki hava koşulları Tazaroten jel kullanan hastalar için daha rahatsız edici olabilir.

Bazı hastalar artan pruritus, yanma, cilt kızarıklığı ve soyulma yaşayabilir. Bu etkiler ortaya çıkarsa, cilt bütünlüğü düzelene kadar ilaç kullanımı durdurulmalı veya hastaların tolere edebileceği aralıklarla kullanılmalıdır.

ZORANTE bütildihidroksianisol ve bütildihidroksitoluen içerir, bu nedenle lokal deri reaksiyonlarına (ör. kontakt dermatit) veya göz ve mukoz membranda irritasyona neden olabilir.

ZORANTE benzil alkol içermektedir ancak kullanım yolu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

İrritasyona yol açan veya güçlü kurutucu etkisi olan farmasötik ve kozmetik preparatların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Bu ürünlerin etkisi geçene kadar ZORANTE kullanımından kaçınılmalıdır.

20 - 55 yaşları arasında 1 mg noretindron ve 35 µg etinil estradiol içeren oral kontraseptif tablet kombinasyonu alan 27 sağlıklı kadın gönüllüde yapılan bir çalışmada, tazarotenin eşlik eden kullanımı tam döngüde noretindron ve etinil estradiolün farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

Tazarotenin farmakokinetik özelliklere etkisi progestin içeren oral kontraseptiflerde (minihap) değerlendirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar potansiyel risk konusunda uyarılmalı ve ZORANTE kullanımı sırasında uygun doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Normal menstrüasyon döneminde başlanması gereken ZORANTE tedavisine başlanmadan önceki 2 hafta içinde, insan koriyonik gonadotropin (hCG) için en az 50 mIU/ml duyarlılıkta bir gebelik testinin sonucu negatif olmalıdır.

Gebelik dönemi

ZORANTE gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. ZORANTE gebe kadınlarda veya gebe kalma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3 *Kontrendikasyonlar*). Bu ilacın gebelik sırasında kullanılması veya bu ilacı kullanırken hastanın gebe kalması durumunda tedavi sonlandırılmalı ve fetüse ilişkin olası zararlar hastaya açıklanmalıdır.

Hayvanlarda dermal uygulama ardından malformasyonlar gözlenmemiştir ancak fetüslerde, sistemik uygulanan retinoidin etkilerine bağlı iskelet değişimleri görülmüştür. Oral uygulama ardından teratojenik etkiler gözlenmiştir.

Gebelik sırasında kullanımın güvenliliği belirlenmemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda oral uygulama ardından teratojenik ve embriyotoksik etkiler gözlenmiştir. Fetüs gelişimi sırasında yapılan dermal uygulama çalışmalarında, iskelet değişimleri ile doğumda ve laktasyon dönemi sonunda düşük yavru ağırlığı gözlenmiştir.

Sıçanlara, gebeliğin 6 ile 17 günleri arasında tazaroten jel %0,05 formülasyonunun 0.25 mg/kg/gün uygulanması azalmış fetal vücut ağırlıkları ve azalmış iskelet ossifikasyonu ile sonuçlanmıştır. Tavşanlara, gebeliğin 6 ile 18 günleri arasında tazaroten jel 0.25 mg/kg/gün lokal uygulanması spina bifida, hidrosefali ve kalp anomalileri gibi bilinen retinoid malformasyonlarının tek insidansı ile birlikte kaydedilmiştir.

Kontrollü bir farmakokinetik çalışmada, sıçanlarda ve tavşanlarda topikal 0.25 mg/kg/gün tazaroten jel formülasyon dozunda maksimum tazarotenik aside sistemik maruziyet sırasıyla, psöriatik bir hastanın tazaroten %0,1 krem 2mg/cm² ile %15 vücut yüzey alanı tedavisinin 1.2

ve 13 katı ve akneli bir hastanın tazaroten %0.1 krem 2mg/cm² ile %15 vücut yüzey alanı tedavisinin 4 ve 44 katıdır.

Kontrollü bir farmakokinetik çalışmada, tazaroten deney hayvanlarına ağız yoluyla verildiğinde, sıçanlarda gelişimsel gecikmeler görülmüştür. Sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etkiler ve implantasyon sonrası kayıplar gözlenmiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda maksimum sistemik ilaç maruziyeti sırasıyla, psöriatik bir hastanın tazaroten %0.1 krem 2 mg/cm² ile %35 vücut yüzey alanı tedavisinin 1.1 ve 26 katı ve akneli bir hastanın tazaroten %0.1 krem 2 mg/cm² ile %15 vücut yüzey alanı tedavisinin 3,5 ve 85 katıdır.

Dişi sıçanlara tazarotenin 2 mg/kg/gün oral olarak çiftleşmeden 15 gün önce ve gestasyonun 7. gününe kadar uygulanmasından sonra implantasyon bölgelerinde sayı azalması, azalmış yavrulama boyutu, canlı fetüs sayısında azalma ve fetal vücut ağırlığında azalma gibi retinoidlerin bir dizi klasik gelişimsel etkileri gözlenmiştir. Bu dozda retinoidle ilişkili malformasyonlar düşük bir insidansla gözlenmiştir. Tazaroten %0,1 kremle tedavi edilen psöriatik hastada, vücut yüzey alanının %35i üzerine 2 mg/cm² olarak uygulanması ile görülen sistemik maruziyet 3.4 kat ve Tazaroten % 0,1 kremle tedavi gören akne hastalarında, 2 mg/cm² %15 vücut yüzey alanında maksimum sistemik maruziyetin 11 kat doz olduğu gözlemlendi.

Laktasyon dönemi

Tazarotenin anne sütüne atılması ile ilgili veri mevcut değildir ancak hayvanlara ilişkin veriler, süte atılımın olası olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ZORANTE, emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Hayvanlarda yapılan testler, tazaroten veya aktif metabolitinin anne sütüne atıldığını ve plasenta bariyerinden geçtiğini göstermektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlarda topikal uygulama ardından fertilite üzerinde etki bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZORANTE'nin araç veya makine kullanma becerisi üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda gözlemlenen yan etkilerin görülme sıklığı MedDRA sınıflandırmasına göre aşağıda liste halinde sunulmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İnsan dermal güvenlik çalışmalarında, tazaroten jelde alerjik temas hassasiyeti, fototoksisiteye veya fotoalerjiye neden olmamıştır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Kaşıntı (pruritus), yanma hissi, eritem ve iritasyon.

Yaygın: Deri soyulması, spesifik olmayan deri döküntüsü, iritan kontakt dermatit, ciltte ağrı, psöriyisde kötüleşme, kaşıntılı, inflamasyonlu ve kuru deri.

Yan etkilerin oluşma sıklığının tazaroten konsantrasyonuyla ilgili olduğu ve kullanım süresine bağlı olduğu görülmektedir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Tazarotenin pazarlama sonrası klinik uygulamada kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belirsiz olan bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiği için sıklıklarının güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi veya nedensel bir ilişki kurulması mümkün değildir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Kabarıklık, cilt renginde değişme (deri hiperpigmentasyonu ve hipopigmentasyonu dahil)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks : 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tazarotenin aşırı dermal kullanımı belirgin kızarıklık, soyulma veya lokal rahatsızlığa yol açabilir.

ZORANTE oral kullanım için değildir. İlacın oral kullanımı durumunda, Vitamin A (hipervitaminoz A) veya diğer retinoidlerin alımı ile aynı belirti ve semptomlar (şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, uyuşukluk, iritabilite ve pruritus) oluşabilir. Oral kullanım söz konusu olursa hastalar izlenmeli ve gerekirse uygun destekleyici ölçümler yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Topikal Kullanılan Diğer Antipsoriyatikler

ATC kodu: D05AX05

Etki mekanizması

Tazaroten hayvanda ve insanda hızlı estersizleştirme ile aktif formu olan soydaşı tazaroten karboksilik asidine (AGN 190299) dönüştürülmüş bir retinoid ön ilaçtır. AGN 190299 ("tazarotenik asit") retinoik asit reseptörü ailesinin her üç üyesine de bağlanır: RAR α , RAR β , ve RAR γ ancak RAR β ve RAR γ için bağl seçicilik gösterir ve gen ekspresyonunu değiştirebilir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Psöriazis: Psöriaziste tazarotenin etki mekanizması belirlenmemiştir. Topikal tazaroten hücre proliferasyonu ve hiperplazi ile ilişkili olan fare epidermal ornitin dekarboksilaz (ODC) aktivitesinin indüksiyonunu bloke eder. Hücre kültürü ve *in vitro* cilt modellerinde, tazaroten psöriazis hastalarının epidermisinde yüksek düzeylerde bulunan bir inflamasyon işaretleyicisi olan MRP8 ekspresyonunu baskılar. İnsan keratinosit kültürlerinde, oluşumu psoriatik ölçeğin bir elemanı olan boynuzlaşmış zarf oluşumunu inhibe eder. Tazaroten ayrıca insan keratinositlerinde büyüme baskılayıcı olabilecek ve tedavi edilen plakta epidermal hiperproliferasyonu inhibe edebilecek bir genin ekspresyonunu tetikler. Bununla birlikte, bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Akne: Akne vulgariste tazarotenin etki mekanizması belirlenmemiştir. Bununla birlikte, tazarotenin terapötik etkisinin temeli anti-hiperproliferatif, farklılaştırmanın normalleştirilmesi ve anti-inflamatuar etkilerine bağlı olabilir. Tazaroten gergedan fare cildinde korneosit birikimini inhibe etmiş ve kültürlenmiş insan keratinositlerinde zarf oluşumunu çapraz bağlamıştır. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Asetilenik retinoid sınıfına ait tazaroten bir ön ilaç olup, deri bölgesinde de-esterleşme yoluyla aktif serbest formu olan tazarotenik aside dönüştürülür.

Tazarotenik asit, tazarotenin retinoid aktiviteye sahip tek bilinen metabolitidir.

Bu aktif metabolit gen ekspresyonunu spesifik olarak düzenler, böylece *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gösterildiği üzere hücre proliferasyonunu, hiperplaziyi ve çeşitli dokularda farklılaşmayı modüle eder.

5.2 Farmakokinetik özellikler

a) Genel özellikler

Emilim:

Topikal uygulamayı takiben, tazaroten aktif metaboliti olan tazarotenik asidi oluşturmak üzere esteraz hidrolizine tabi tutulur.

Aşağıda açıklanan *in vivo* insan çalışmaları yaklaşık olarak 2 mg/cm² uygulanan ve ciltte 10 - 12 saat kadar bırakılan tazaroten jel kullanılarak yürütülmüştür. Pik plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan (AUC) yalnızca aktif metabolite işaret eder.

¹⁴C-tazaroten jel kullanılarak iki adet tekli, topikal doz çalışması yürütülmüştür. Dışkıdaki radyoaktiviteden belirlendiği şekilde sistemik absorpsiyon altı psoriatik hastada uygulanan dozun (oklüzyonsuz) %1'inden daha az ve altı sağlıklı hastada uygulanan dozun (oklüzyon altında) yaklaşık %5'i olmuştur. Sağlıklı gönüllülerde %0,05 jel ile %0,1 jelin kıyaslandığı bir radyoaktif işaretsiz tek doz çalışmasında C_{max} ve AUC değerlerinin %0,1 jel için %40 daha fazla olduğu görülmüştür.

24 sağlıklı gönüllüde oklüzyonsuz olarak toplam vücut yüzeyinin %20'sine ölçülmüş %0,1 tazaroten jel dozları ile 7 günlük topikal uygulama sonrasında, tazarotenik asit için son dozdan 9 saat sonra meydana gelen C_{max} 0,72 ± 0,58 ng/mL (ortalama ± SD) ve tazarotenik

asit için AUC_{0-24sa} $10,1 \pm 7,2$ ngsa/mL olmuştur. Sistemik absorpsiyon uygulanan dozun $\%0,91 \pm 0,67$ 'si olmuştur.

Beş psöriatik hastada gerçekleştirilen 14 günlük bir çalışmada, ölçülmüş tazaroten $\%0,1$ jel dozları oklüzyonsuz olarak ilgili cilde hemşire personel tarafından günlük olarak uygulanmıştır (toplam vücut yüzey alanının $\%8$ ile 18 'i; ortalama $\pm$ SD: $\%13 \pm 5$). Son dozdan 6 saat sonra meydana gelen tazarotenik asit C_{max} değeri $12,0 \pm 7,6$ ng/mL ve tazarotenik asit AUC_{0-24sa} değeri 105 ± 55 ngsa/mL olmuştur. Sistemik absorpsiyon uygulanan dozun $\%14,8 \pm 7,6$ 'sı olmuştur. Bu sonuçların toplam vücut yüzeyinin $\%20$ 'sini temsil etmek üzere ekstrapolasyonu tazarotenik asit için $18,9 \pm 10,6$ ng/mL C_{max} ve 172 ± 88 ngsa/mL AUC_{0-24sa} tahminlerini vermiştir.

Radyoaktif işaretli ilaç ve yeni eksize edilmiş insan veya insan kadavrası cildi kullanılarak gerçekleştirilen bir in vitro perkütanöz absorpsiyon çalışması, jelin topikal olarak uygulanmasından 24 saat sonra uygulanan dozun yaklaşık $\%4$ ile 5 'inin boynuzsu tabakada (tazaroten: tazarotenik asit = $5:1$) ve $\%2$ ile 4 'ünün canlı epidermis-dermis katmanında (tazaroten: tazarotenik asit = $2:1$) olduğunu göstermiştir.

Dağılım:

Plazmada küçük ana bileşikler saptanabilmiştir. Tazarotenik asit plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanmıştır ($\%99$ 'dan daha fazla).

Biyotransformasyon:

Tazaroten ve tazarotenik asit idrar ve dışkı yollarıyla atılan sülfoksit, sülfon ve diğer polar metabolitlere metabolize olur.

Eliminasyon:

Normal, akne veya psöriatik cilde tazaroten topikal uygulamasını takiben tazarotenik asidin yarılanma ömrü yaklaşık 18 saattir.

b)Klinik Çalışmalar

Psöriazis

İki büyük taşıyıcı kontrollü klinik çalışmada, 12 hafta boyunca günde bir kez uygulanan tazaroten $\%0,05$ ve $\%0,1$ jeller vücut yüzey alanını $\%20$ 'ye kadar kaplayan stabil psöriazis plağının klinik işaretlerinin şiddetinin azaltılmasında taşıyıcıdan önemli ölçüde daha etkili olmuştur. Çalışmalardan birinde hastalar tazaroten jel tedavisinin kesilmesini takiben ek

olarak 12 hafta daha izlenmiştir. Bu iki çalışmada tedavi sonrasında ortalama referans değeri skorları ve referans değerinden değişiklikler (düşüşler) aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Psöriazis İçin İki Kontrollü Klinik Çalışmada Plak Kabarması, Kabuklanma ve Eritem

		Tazaroten %0,05 Jel				Tazaroten %0,1 Jel				Taşıyıcı Jel			
		Gövde/Kol/Bacak Lezyonları		Diz/Dirsek Lezyonları		Gövde/Kol/Bacak Lezyonları		Diz/Dirsek Lezyonları		Gövde/Kol/Bacak Lezyonları		Diz/Dirsek Lezyonları	
		N=108	N=111	N=108	N=111	N=108	N=112	N=108	N=112	N=108	N=113	N=108	N=113
Plak Kabarması	B*	2,5		2,6		2,5		2,6		2,4		2,6	
	C-12*	-1,4	2,6	-1,3	2,6	-1,4	2,6	-1,5	2,6	-0,8	2,6	-0,7	2,6
			-1,3		-1,1		-1,4		-1,3		-0,7		-0,6
	C-24*	-1,2		-1,1		-1,1		-1,0		-0,9		-0,7	
Kabuklanma	B*	2,4		2,5		2,4		2,5		2,4		2,5	
	C-12*	-1,1	2,5	-1,1	2,6	-1,3	2,6	-1,2	2,7	-0,7	2,6	-0,6	2,7
			-1,1		-0,9		-1,3		-1,2		-0,7		-0,6
	C-24*	-0,9		-0,8		-1,0		-0,8		-0,8		-0,7	
Eritem	B*	2,4		2,2		2,4		2,3		2,3		2,2	
	C-12*	-1,0	2,7	-0,9	2,5	-1,0	2,8	-1,0	2,5	-0,6	2,7	-0,5	2,5
			-0,8		-0,8		-1,1		-0,8		-0,5		-0,5
	C-24*	-1,1		-0,7		-0,9		-0,8		-0,7		-0,6	

0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli ve 4=çok şiddetli olacak şekilde 0-4 ölçekle puanlanmış plak kabarması, kabuklanma ve eritem. B*=Ortalama Referans Değeri Şiddeti: C-12*=12 hafta tedavi sonunda Referans Değerinden Ortalama Değişiklik: C-24*=24 haftada Referans Değerinden Ortalama Değişiklik (tedavinin sonundan 12 hafta sonra).

Bu iki çalışmada 12 haftalık tedavinin sonunda referans değeri üzerindeki global iyileşme aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	Tazaroten %0,05 Jel		Tazaroten %0,1 Jel		Taşıyıcı Jel	
	N=81	N=93	N=79	N=69	N=84	N=91
%100 iyileşme	2 (%2)	1 (%1)	0	0	1 (%1)	0
≥ %75 iyileşme	23 (%28)	17 (%18)	30 (%38)	17 (%25)	10 (%12)	9 (%10)
≥ %50 iyileşme	42 (%52)	39 (%42)	51 (%65)	36 (%52)	28 (%33)	21 (%23)
%1-49 iyileşme	21 (%26)	32 (%34)	18 (%23)	23 (%33)	27 (%32)	32 (%35)
Değişiklik yok	18 (%22)	22 (%24)	10 (%13)	10 (%14)	29 (%35)	38 (%42)

%0,1 jel %0,05 jele göre daha etkilidir, ancak %0,05 jel %0,1 jele göre daha az lokal tahrişe sebep olabilir.

Akne

İki büyük taşıyıcı kontrollü çalışmada, hafif ile orta şiddetteki yüz bölgesi akne vulgaris tedavisinde günde bir kez uygulanan tazaroten %0,1 jel taşıyıcıya göre önemli ölçüde daha etkili olmuştur. Bu iki çalışmada 12 haftalık tedavi sonrasında lezyon sayılarında yüzde olarak düşüşler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

İki Kontrollü Klinik Çalışmada Akne İçin On İki Haftalık Tedavi Sonrasında Lezyonların Sayısında Düşüş

	Tazaroten %0,1 Jel		Taşıyıcı Jel	
	N=150	N=149	N=148	N=149
İnflamatuar olmayan lezyonlar	%55	%43	%35	%27
İnflamatuar lezyonlar	%42	%47	%30	%28
Toplam lezyonlar	%52	%45	%33	%27

Bu iki çalışmada 12 haftalık tedavinin sonunda referans değeri üzerindeki global iyileşme aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	Tazaroten %0,1 Jel		Taşıyıcı Jel	
	N=105	N=117	N=117	N=110

%100 iyileşme	1 (%1)	0	0	0
≥ %75 iyileşme	40 (%38)	21 (%18)	23 (%20)	11 (%10)
≥ %50 iyileşme	71 (%68)	56 (%48)	47 (%40)	32 (%29)
%1-49 iyileşme	23 (%22)	49 (%42)	48 (%41)	46 (%42)
Değişiklik yok veya daha kötü	11 (%10)	12 (%10)	22 (%19)	32 (%29)

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlara 0,025, 0,050 ve 0,125 mg/kg/gün dozlarda oral uygulamayı takiben uzun süreli bir tazaroten çalışmasında karsinojenik risklerin artışına dair hiçbir gösterge görülmemiştir. Sıçanlardaki daha kısa süreli bir çalışmadaki farmakokinetik verilerine dayanılarak, en yüksek doz olan 0,125 mg/kg/gün dozun sıçanlarda 2 mg/cm² tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen psoriatik hastalarda gözlenen AUC_{0-24h} değerinin 0,32 katına eşdeğer (vücut yüzey alanının %20'si üzerine topikal uygulama için tahmin edilmiş) ve vücut yüzey alanının %15'i üzerine 2 mg/cm² tazaroten jel ile tedavi edilen akne hastalarının maksimum AUC_{0-24h} değerinin 0,38 katına eşdeğer sistemik maruziyet (AUC_{de}) vermesi beklenmiştir.

Foto ko-karsinojenite değerlendirmesinde, tüysüz farelerde 40 haftaya kadar jel formülasyondaki %0,001, %0,005 ve %0,01 konsantrasyonlarda tazarotende ultraviyole ışıma aralıklı maruziyet ile kronik topikal dozlamayı takiben tümör başlangıcı medyan süresi düşmüş ve tümörlerin sayısı artmıştır.

Farelerde 88 hafta süren %0,1'e kadar jel formülasyonda tazaroten uzun süreli topikal uygulama çalışmasında 0,125, 0,25 ve 1 mg/kg/gün (şiddetli dermal tahriş nedeniyle erkeklerde 41 hafta sonrasında 0,5 mg/kg/gün) doz seviyelerinin taşıyıcı kontrol hayvanlarıyla kıyaslandığında görünür hiçbir karsinojenik etki ortaya çıkarmadığı görülmüştür; tedavi edilmemiş kontrol hayvanları tamamen değerlendirilmemiştir. En yüksek dozda sistemik maruziyet (AUC_{0,24sa}) 2 mg/cm² tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen psoriatik hastalarda

gözlenen AUC_{0-24h} değerinin 2 katını (vücut yüzey alanının %20'sine topikal uygulama için tahmin edilmiş) ve vücut yüzey alanının %15'ine (hedeflenen) 2 mg/cm^2 tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen akne hastalarının maksimum AUC_{0-24h} değerinin 2,5 katı olmuştur.

Tazarotenin Salmonella ve E. coli kullanılan Ames miktar tayininde mutajenik olmadığı bulunmuş ve tazaroten bir insan lenfosit miktar tayininde yapısal kromozomal sapmalar oluşturmamıştır. Tazaroten ayrıca CHO/HGPRT memeli hücresi ileri gen mutasyonu miktar tayininde de mutajenik olmamıştır ve in vivo fare mikronükleus testinde klastojenik olmamıştır.

0,125 mg/kg/gün'e kadar tazaroten jel topikal dozlarıyla erkek hayvanlar çiftleşmeden 70 gün önce tedavi edildiğinde ve dişi hayvanlar çiftleşmeden 14 gün önce tedavi edilip gebelik ve emzirme süresince tedaviye devam edildiğinde sıçanlarda fertilitede hiçbir bozulma olmamıştır. Başka bir çalışmanın verilerine dayanılarak, sıçanlarda sistemik ilaç maruziyeti 2 mg/cm^2 tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen psoriatik hastalarda gözlenen AUC_{0-24h} değerinin 0,31 katı (vücut yüzey alanının %20'si üzerine topikal uygulama için tahmin edilmiş) ve vücut yüzey alanının %15'i üzerine 2 mg/cm^2 tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen akne hastalarının maksimum AUC_{0-24h} değerinin 0,38 katına eşdeğer olacaktır.

2 mg/cm^2 tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen psoriatik hastaların AUC_{0-24h} değerinin 0,95 katı (vücut yüzey alanının %20'si üzerine topikal uygulama için tahmin edilmiş) ve vücut yüzey alanının %15'i üzerine (hedeflenen) 2 mg/cm^2 tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen akne hastalarının maksimum AUC_{0-24h} değerinin 1,2 katı AUCde değeri sağlayan 1 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarla çiftleşmeden 70 gün önce tedavi edilen erkek sıçanlarda çiftleşme performansı ve fertilitede hiçbir bozulma gözlemlenmemiştir.

2 mg/kg/gün'e kadar tazaroten oral dozlarıyla çiftleşmeden 15 gün önce ve gebeliğin 7. gününe kadar tedavi edilen dişi sıçanlarda çiftleşme performansı ya da fertilité parametrelerinde hiçbir etki gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte 2 mg/kg/gün dozda kızışma aşamalarının sayısında önemli bir düşüş ve gelişimsel etkilerde artış olmuştur. Bu doz 2 mg/cm^2 tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen psoriatik hastalarda gözlenen değerin 1,7 katı (vücut yüzey alanının %20'sine topikal uygulama için tahmin edilmiş) ve vücut yüzey alanının %15'ine (hedeflenen) 2 mg/cm^2 tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen akne hastalarının maksimum AUC_{0-24h} değerinin 2,1 katı AUC_{0-24h} değeri sağlamıştır.

F2 sağkalım ve gelişim de dahil F1 hayvanlarının üreme yetenekleri 0,125 mg/kg/gün tolere edilen maksimum dozda gebeliğin 16. gününden emzirmenin 20. gününe kadar F0 dişi ebeveyn sıçanlara tazaroten jel topikal uygulamasından etkilenmemiştir. Başka bir çalışmanın verilerine dayanılarak, sıçanlarda sistemik ilaç maruziyeti 2 mg/cm² tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen psoriatik hastalarda gözlenen AUC_{0-24h} değerinin 0,31 katı (vücut yüzey alanının %20'si üzerine topikal uygulama için tahmin edilmiş) ve vücut yüzey alanının %15'i üzerine 2 mg/cm² tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen akne hastalarının maksimum AUC_{0-24h} değerinin 0,38 katına eşdeğer olacaktır.

Sıçanlarda gebeliğin 6. gününden 17. gününe kadar 0,25 mg/kg/gün (1,5 mg/m²/gün) **topikal** olarak uygulanan tazaroten %0,05 jel fetüsün vücut ağırlığında ve iskelet osifikasyonunda düşüşe neden olmuştur. Gebeliğin 6. gününden 18. gününe kadar 0,25 mg/kg/gün (2,75 mg/m² toplam vücut yüzey alanı/gün) tazaroten jel ile topikal olarak doz verilen tavşanlarda açık omurga, hidrosefali ve kalp anomalileri de dahil bilinen retinoid malformasyonları tekil insidansları kaydedilmiştir. Sıçanlar ve tavşanlarda jel formülasyonda tazarotenin 0,25 mg/kg/gün topikal dozlarında tazarotenik aside sistemik günlük maruziyet (AUC_{de}) 2 mg/cm² tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen psoriatik hastalarda gözlenenin sırasıyla 0,62 ve 6,7 katı (vücut yüzey alanının %20'sine topikal uygulama için tahmin edilmiş) ve vücut yüzey alanının %15'ine (hedeflenen) 2 mg/cm² tazaroten jel %0,1 ile tedavi edilen akne hastalarındaki maksimum AUC_{0-24h} değerinin sırasıyla 0,78 ve 8,4 katı görülmüştür.

Diğer retinoidlerle olduğu gibi, tazaroten deney hayvanlarına **oral** yolla verildiğinde 2 mg/cm² tazaroten jel % 0,1 ile tedavi edilen psoriatik hastalardakinin sıçanlar ve tavşanlar için sırasıyla 0,55 ve 13,2 katı (vücut yüzey alanının %20'sine topikal uygulama için tahmin edilmiş) ve vücut yüzey alanının %15'i (hedeflenen) üzerine 2 mg/cm² tazaroten jel ile tedavi edilen akne hastalarındaki maksimum AUC_{0-24h} değerinin sırasıyla 0,68 ve 16,4 katı AUC_{de} değerlerinde sıçanlarda gelişmede gecikmeler görülmüştür ve sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik etkiler ve implantasyon sonrası kayıp gözlenmiştir.

Emziren sıçanların cildine tek doz topikal ¹⁴C-tazaroten uygulandıktan sonra sütte radyoaktivite tespit edilmiştir. İlaçla ilişkili maddelerin süt yoluyla yavrulara geçebileceğini düşündürmektedir. Bu ilacın insan sütüne geçip geçmeyeceği bilinmemektedir. Tazarotenin emziren kadınlara uygulanması halinde dikkatli olunmalıdır.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol
Makrogol 400
Karbopol 974P
Hekzilen glikol
Trometamol
Poloksamer 407
Polisorbat 40
Askorbik asit
Bütilhidroksitoluen
Bütilhidroksianisol
Disodyum edetat
Saf su.

6.2 Geçimsizlikler

Tazaroten, oksitleyici ajanlara duyarlıdır ve bazlarla temas ettiğinde ester hidrolizi gerçekleşebilir.

6.3 Raf ömrü

24 ay
Kapak açıldıktan sonra 6 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmadan önce

ZORANTE'yi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Açıldıktan sonra

ZORANTE 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 ay saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, polietilen kapaklı iç tarafı lakla kaplanmış alüminyum tüp, 60 g

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı. Beyan Sok.
No:12 34775 Ümraniye/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/70

9.İLK RUHSAT TARİHİ İ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13/02/2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ