

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 BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

100 g jelde;

Bütilhidroksianisol 0,05 g

Bütilhidroksitoluen 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 toplam vücut yüzey alanının %20'sine kadar yayılmış olan stabil plak psöriyazisin topikal tedavisinde endikedir.

ZORANTE 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.

ZORANTE %0.1 Jel vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasında kullanımının güvenliliğine ait veri bulunmamaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

ZORANTE sadece deriye topikal kullanım içindir. Göz, ağız ve genital mukozaya uygulanmamalıdır. Yanlışlıkla bu bölgelere temas olması halinde bol suyla yıkanarak temizlenmelidir. Uygulama sonrası eller yıkanmalıdır.

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 tabaka halinde (2 mg/cm²) uygulanmalıdır; ilacın yalnızca hasta dokulara uygulanmasına dikkat edilmelidir, sağlıklı deri ya da kıvrımlara jel uygulanmamalıdır. Uygulama toplam vücut yüzeyinin %20'sini geçmemelidir.

Hastanın derisinde fazla kuruma ve iritasyon görülürse, tolere edilebilirliği arttırmak amacıyla (farmasötik olarak etken içeriği olmayan) etkili ve yağlı bir emoliyan uygulanabilir. Emoliyan uygulaması ilaç uygulamasından en az 1 saat önce yapılmalıdır. 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 kurutucu olmayan bir sabun kullanılarak nazikçe yıkanmalı ve cilt kuru iken lezyonlu bölgeye günde bir kez akşam ince bir jel tabakası halinde (2 mg/cm²) uygulanmalıdır. Gerekli durumlarda uygulama sıklığının araları açılarak hastanın tolere edebildiği doz aralığı ayarlanmalı ve yine gerektiğinde nemlendiricilerle birlikte kullanılmalıdır. Tedavi süresi genellikle 12 haftaya kadar klinik çalışmalar ile araştırılmıştır.

Uygulama şekli:

Haricen hastalıklı deriye sürülerek kullanılır. ZORANTE kullanırken etkili güneş koruyucular kullanın ve koruyucu kıyafetler giyin.

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.

Geriatrik Popülasyon:

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

Plak psöriyazis 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 etkin madde veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1).
- Henüz klinik bir deneyim olmadığından, psöriyazis püstüloza ve psöriyazis eksfoliativa tedavisinde ZORANTE kullanılmamalı ve jel intertriginöz bölgelere, yüze veya saçla kaplı kafa derisine uygulanmamalıdır.
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6)
- Gebelik planı olan kadınlar
- Emziren kadınlarda
- Sıkıca kapatılan bandajların (oklüzif bandajlar) altına uygulamada veya psöriyazis 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.

Vücut yüzey alanının %10'undan fazla kullanımında güvenliği belirlenmemiştir. Vücut yüzey alanının% 20'sine kadar sınırlı uygulama deneyimi vardır.

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 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 (Bkz. Bölüm 5.3). 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 artan ışığa duyarlılık olasılığı nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

ZORANTE'nin oklüzyon mevcutken ya da diğer antipsöriyatik ajanlar (katranlı şampuanlar dahil) ile birlikte kullanımı konusunda terapötik çalışmalar yapılmamıştır. Emilimi engelleyecek durumları en aza indirmek için ve ilacın gereksiz yere yayılmasını önlemek için, topikal emoliyan ve kozmetikler ZORANTE'den en az bir saat sonra uygulanmalıdır.

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

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

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

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 (örn. minihaplar) değerlendirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X

Oral yolla uygulanan retinoidler konjenital anormalliklerle ilişkilendirilmiştir. Kullanım talimatına uygun olarak kullanıldığında, topikal olarak uygulanan retinoidlerin, minimal dermal emilime bağlı olarak genellikle düşük sistemik maruziyet ile sonuçlandığı varsayılmaktadır. Bununla birlikte, artan sistemik maruziyete katkıda bulunan bireysel faktörler (örneğin; hasarlı cilt bariyeri, aşırı kullanım)

olabilir.

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. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, ZORANTE kullanıldığında potansiyel risk konusunda uyarılmalı ve yeterli doğum kontrol önlemleri almalıdır. 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 açtığından şüphelenilmektedir.

ZORANTE gebelikte veya gebelik planlayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Ürün gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı kullanırken gebe kalırsa, tedavi kesilmelidir ve hasta fetüse yönelik potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, ZORANTE kullanıldığında potansiyel risk konusunda uyarılmalı ve yeterli doğum kontrol önlemleri alınmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadının, tedavi kurumu sırasında hamile olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Normal bir adet döneminde başlaması gereken ZORANTE tedavisinden 2 hafta önce insan koryonik gonadotropin (hCG) için en az 50 mIU/mL'ye kadar duyarlılığı olan gebelik testi için negatif bir sonuç alınmalıdır.

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

Laktasyon dönemi

Tazaroten'in insan sütüne geçmesine ilişkin herhangi bir veri olmamasına rağmen, hayvanlardan alınan veriler süte geçmesinin mümkün olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ZORANTE emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

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, fototoksositeye 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, dermatit, ciltte ağrı, psöriyaziste kötüleşme, kaşıntılı, inflamasyonlu ve kuru deri.

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

Daha yüksek konsantrasyonlu jel (%0,1), özellikle kullanımın ilk 4 haftasında, düşük konsantrasyonlu jele (%0,05) göre %5'e kadar daha fazla ciddi cilt tahrişine neden olabilir.

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, dermatit, ürtiker, deride döküntü, uygulama bölgelerinde şişme, ağrı ve 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. Bununla birlikte, bu semptomların geri dönüşümlü olması muhtemeldir. 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 Antipsöriyatikler
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 bağıl seçicilik gösterir ve gen ekspresyonunu değiştirebilir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Her iki jel de tedavinin başlamasından 1 hafta sonra terapötik etkiler göstermiştir. 12 haftalık tedaviden sonra hastaların %65 kadarında iyi bir klinik yanıt görüldü.

Daha yüksek konsantrasyonlu jelin terapötik etkisi daha hızlı görülür ve etkinlik daha belirgindir.

Tedavinin kesilmesini takiben 12 hafta boyunca hastaların da değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda, hastaların belirli bir klinik fayda göstermeye devam ettiği, ancak bu etki ile ilgili olarak daha yüksek ve daha düşük konsantrasyonlar arasında bir fark gözlenmediği bulundu.

Tazarotenin sedef hastalığındaki kesin etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Psoriatik hastalarda iyileşme, normal kutanöz morfolojinin restorasyonu ve inflamatuvar belirteçler ICAM-1 ve HLA-DR'nin ve yüksek keratinosittransglutaminaz, involukrin ve keratin gibi epidermal hiperplazi ve anormal farklılaşma belirteçlerinin azalmasıyla bağlantılı olarak meydana gelir.

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.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Psöriyazis

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:

Psöriyazis 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	2,6	2,6	2,5	2,6	2,6	2,6	2,4	2,6	2,6	2,6
	C-12*	-1,4	-1,3	-1,3	-1,1	-1,4	-1,4	-1,5	-1,3	-0,8	-0,7	-0,7	-0,6
	C-24*	-1,2		-1,1		-1,1		-1,0		-0,9		-0,7	
Kabuklan ma	B*	2,4	2,5	2,5	2,6	2,4	2,6	2,5	2,7	2,4	2,6	2,5	2,7
	C-12*	-1,1	-1,1	-1,1	-0,9	-1,3	-1,3	-1,2	-1,2	-0,7	-0,7	-0,6	-0,6
	C-24*	-0,9		-0,8		-1,0		-0,8		-0,8		-0,7	
Eritem	B*	2,4	2,7	2,2	2,5	2,4	2,8	2,3	2,5	2,3	2,7	2,2	2,5
	C-12*	-1,0	-0,8	-0,9	-0,8	-1,0	-1,1	-1,0	-0,8	-0,6	-0,5	-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
İnflamatuvar olmayan lezyonlar	%55	%43	%35	%27
İnflamatuvar 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)

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Topikal uygulamayı takiben, tazaroten aktif metaboliti olan tazarotenik asidi oluşturmak üzere esterase 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_{maks}) ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan (EAA) 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 işaretli tek doz çalışmasında C_{maks} ve EAA 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_{maks} 0,72 ± 0,58 ng/mL (ortalama ± SD) ve tazarotenik asit için EAA_{0-24sa} 10,1 ± 7,2 ngsa/mL olmuştur. Sistemik absorpsiyon uygulanan dozun %0,91 ± 0,67'si olmuştur.

5 psöriyatik 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 ± SD: %13 ± 5). Son dozdan 6 saat sonra meydana gelen tazarotenik asit C_{maks} değeri 12,0 ± 7,6 ng/mL ve tazarotenik asit EAA_{0-24sa} değeri 105 ± 55 ngsa/mL olmuştur. Sistemik absorpsiyon uygulanan dozun %14,8 ± 7,6'sı olmuştur. Bu sonuçların toplam vücut yüzeyinin %20'sini temsil etmek üzere ekstrapolasyonu tazarotenik asit için 18,9 ± 10,6 ng/mL C_{maks} ve 172 ± 88 ngsa/mL EAA_{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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Subakut/kronik toksite:

Tazaroten jelin günlük dermal uygulamasının güvenliği fare, sıçan ve mini domuzda bir yıla kadar olan sürelerde test edilmiştir. Ana gözlem geri dönüşümlü cilt tahrişiydi. Mini-domuzlarda 8 haftalık bir iyileşme döneminden sonra deri tahrişinde tam olmayan bir iyileşme gözlemlendi. Sıçan, diğer retinoidlerde olduğu gibi, tazarotene karşı en hassas tür gibi görünmektedir. Burada, dermal uygulama ciddi cilt reaksiyonlarına ve klinik olarak önemli retinoid benzeri sistemik etkilere neden oldu. Diğer türlerde herhangi bir olumsuz sistemik etki gözlenmemiştir.

Sinomolgus maymununda 1 yıl boyunca 0.025 mg/kg/gün oral uygulamadan sonra hiçbir toksik etki gözlenmemiştir. Daha yüksek dozlarda, retinoid toksisitesinin tipik semptomları görülmüştür.

Üreme toksitesi:

Hamilelik sırasında kullanım güvenliği oluşturulmamıştır. Sıçan ve tavşanlarda oral uygulamadan sonra teratojenik ve embriyotoksik etkiler gözlenmiştir. Fetal gelişim sırasında yapılan dermal uygulama çalışmalarında doğumda ve laktasyon döneminin sonunda iskelet değişiklikleri ve yavru ağırlığında azalma gözlenmiştir. Hayvan testleri, tazarotenin veya aktif metabolitinin anne sütüne geçtiğini ve plasenta bariyerini geçtiğini göstermektedir.

Erkek ve dişi sıçanlarda topikal uygulamadan sonra doğurganlık üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir.

Mutajenite/karsinojenite:

In vitro ve in vivo çalışmalarda tazarotenin mutajenik potansiyeline dair hiçbir kanıt bildirilmemiştir.

Hayvanlarda dermal ve oral uygulamanın etkilerinin uzun süreli araştırmalarında kanserojen etkiler gözlenmedi. Tazarotenin topikal uygulanmasından sonra UV ışığına maruz kaldığında tüysüz farede fotokarsinojenik etkilerin görülme sıklığı artmıştır.

Lokal tolere edilebilirlik:

Tazaroten jel, incelenen tüm hayvan türlerinde cilt üzerinde önemli bir tahriş edici potansiyele sahiptir.

Tavşanın gözüne tazaroten jel damlatılması, konjonktivada belirgin hiperemi ile tahrişe neden oldu, ancak korneada hasara sebep olmadı.

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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Açıldıktan sonra

ZORANTE 25°C altındaki oda sıcaklığında 6 ay saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, polietilen kapaklı iç tarafı lakla kaplanmış 30 g alüminyum tüpte,

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" 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 RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-