

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zorac

0,5 mg/g (0,05%), żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 0,5 mg tazarotenu (*Tazarotenum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: butylohydroksyanizol, butylohydroksytoluen.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zorac jest stosowany w miejscowym leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej (łuszczycy zwykłej), zajmującej nie więcej niż 10% powierzchni ciała.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Do stosowania miejscowego na skórę.

Należy nakładać raz na dobę wieczorem możliwie cienką warstwę produktu Zorac (2 mg/cm²pc.) na zmiany łuszczycowe na skórze.

Zorac może wywoływać przemijające podrażnienie skóry. Nadmierne podrażnienie jest wskazaniem do przerwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Sposób podawania

Podanie na skórę

Należy unikać kontaktu produktu ze skórą niezmienną chorobowo i skórą w okolicach fałdów skórnych. Produkt należy stosować na zmiany obejmujące nie więcej niż 10% powierzchni ciała. Leczenie trwa zwykle do 12 tygodni.

Jeżeli produkt jest stosowany po umyciu skóry, należy ją dokładnie osuszyć przed zastosowaniem produktu.

Zorac był stosowany podczas badań klinicznych w leczeniu łuszczycy przez okres do dwunastu miesięcy.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6),
- u kobiet planujących zajście w ciążę,
- w okresie laktacji,
- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- *psoriasis pustulosa i psoriasis exfoliativa*,
- na skórę twarzy,
- na owłosioną skórę głowy,
- w fałdach skórnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać kontaktu produktu z oczami, powiekami i ustami. W przypadku kontaktu produktu z oczami, należy je obficie przemyć wodą.

Produkt Zorac należy stosować wyłącznie na miejsca dotknięte łuszczycą plackowatą. Produkt stosowany na zdrową skórę, skórę z wypryskiem lub zmienioną zapalnie może powodować podrażnienie.

Jeśli podrażnienie skóry nasila się, należy zaprzestać stosowania produktu.

Bezpieczeństwo stosowania produktu na powierzchnię skóry większą niż 10% powierzchni ciała nie zostało oszacowane. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem produktu na powierzchnię skóry do 20% powierzchni ciała jest ograniczone.

Podczas leczenia należy unikać ekspozycji na promieniowanie UV (promieniowanie słoneczne, solaria, terapia PUVA, leczenie promieniowaniem UVB) – patrz punkt 5.3.

Z uwagi na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nadwrażliwości na światło, tazaroten należy stosować z ostrożnością u pacjentów jednocześnie stosujących produkty lecznicze o znanym działaniu fotouczulającym (np. tiazdy, tetracykliny, fluorochinolony, fenotiazyny, sulfonamidy).

Retynoidy zwiększają wrażliwość skóry na różne czynniki środowiskowe, między innymi zimno i wiatr.

W przypadku wystąpienia znacznego świądu, uczucia pieczenia, zaczerwienienia, bądź złuszczenia skóry, należy zaprzestać stosowania produktu, aż do ustąpienia tych objawów.

Należy umyć ręce po zastosowaniu produktu, aby uniknąć przypadkowego kontaktu produktu z oczami czy twarzą.

Brak danych dotyczących stosowania produktu pod opatrunkiem okluzyjnym lub jednocześnie z innymi lekami przeciwłuszczycowymi, w tym szamponami zawierającymi smołę (dziegieć). Aby nie zwiększyć wchłaniania produktu i uniknąć rozprzestrzeniania produktu na skórze, nie należy stosować na leczone miejsca produktów zmiękczających i kosmetyków, przed upływem godziny po zastosowaniu produktu Zorac.

Ze względu na zawartość butylohydroksyanizolu i butylohydroksytoluenu, produkt może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać równoczesnego stosowania leków i środków kosmetycznych mających działanie drażniące bądź silnie wysuszające skórę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Retynoidy stosowane doustnie mają związek z występowaniem wad wrodzonych. Retynoidy do stosowania miejscowego, jeśli są stosowane zgodnie z zaleceniami, ogólnie są uznawane za wywołujące małą ekspozycję układową, ze względu na minimalne wchłanianie przezskórne. Mogą jednak wystąpić indywidualne okoliczności (jak np. uszkodzona skóra, przedawkowanie), które przyczynią się do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Ciąża

Zorac jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3) do stosowania u kobiet w ciąży oraz u kobiet planujących zajście w ciążę lub mogących zajść w ciążę.

Jeśli produkt jest stosowany w trakcie ciąży, lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku, leczenie musi zostać przerwane.

Po aplikacji na skórę u ciężarnych samic szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała i opóźnienie kostnienia u płodów, co może być jednak spowodowane ogólnoustrojowym działaniem retynoidów. Działanie teratogenne obserwowano po podaniu doustnym.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku uszkodzenia płodu w przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania produktu Zorac i pouczyć o konieczności stosowania podczas leczenia skutecznej antykoncepcji.

Dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie kobiet wymagany jest negatywny wynik testu ciążowego o czułości poniżej 50 mIU/mL ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Karmienie piersią:

Badania na zwierzętach sugerują, że możliwe jest przenikanie tazarotenu po zastosowaniu produktu Zorac do mleka matki. Brak danych dotyczących stosowania u ludzi.

Nie należy stosować produktu u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli opisano działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, związane ze stosowaniem tazarotenu w żelu w dawkach 0,05% i 0,1% w leczeniu łuszczycy.

Działania niepożądane sklasyfikowano w zależności od częstości ich występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Częstość występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często	świąd, pieczenie, rumień, podrażnienie skóry
Często	złuszczenie skóry, nieswoista wysypka, kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, ból skóry, pogorszenie objawów łuszczycy, zapalenie skóry, suchość skóry

Działania niepożądane występowały częściej w przypadku dłuższego czasu stosowania produktu. Częstość występowania działań niepożądanych była o 2% - 5% większa po użyciu produktu o stężeniu 0,1%, niż po użyciu produktu zawierającym 0,05% tazarotenu.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zorac do obrotu, w praktyce klinicznej zostały zidentyfikowane poniżej wymienione działania niepożądane. Z uwagi na fakt, że działania niepożądane zostały zgłaszane spontanicznie przez populację pacjentów o nieznannej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pęcherze, wysypka, przebarwienia skóry (w tym hiperpigmentacja i hipopigmentacja skóry).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie nadmiernych ilości produktu Zorac może prowadzić do znacznego zaczerwienienia, nadmiernego złuszczenia skóry i uczucia dyskomfortu.

Doustne zastosowanie tego produktu może wywołać objawy podobne do występujących w przypadku nadmiernej podaży witaminy A lub innych retynoidów (ostry ból głowy, nudności, wymioty, senność, rozdrażnienie, świąd). W przypadku spożycia leku należy poddać pacjenta obserwacji i jeśli to konieczne zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane miejscowo w leczeniu łuszczycy – retynoidy.

Kod ATC: D05AX05

Tazaroten należy do acetylenowych pochodnych retynoidów.

Tazaroten jest prolekiem, który jako nieaktywny retynoid, ulega przemianie w aktywną postać (kwas karboksylowy tazarotenu - AGN 190299) w procesie deestryfikacji w skórze. AGN 190299 wiąże się ze wszystkimi trzema przedstawicielami rodziny receptorów kwasu retinowego: RAR(alfa), RAR(beta), RAR(gamma), wykazując jednocześnie względną selektywność w stosunku do dwóch ostatnich. Może wpływać na ekspresję genów. Znaczenie kliniczne tych faktów nie jest poznane. Mechanizm działania tazarotenu w łuszczycy nie jest szczegółowo poznany.

Stosowany u myszy miejscowo, hamuje indukcję naskórkowej dekarboksylazy ornitynowej odpowiedzialnej między innymi za proliferację i przerost komórek.

W hodowlach komórkowych i hodowanych *in vitro* modelach skóry, tazaroten zmniejszał ekspresję MRP8 – markera zapalenia, obecnego w wysokich stężeniach w naskórku chorych na łuszczycę.

W hodowlach ludzkich keratynocytów tazaroten hamuje proces rogowacenia.

Przeprowadzono dwa duże porównawcze badania nad skutecznością leczenia miejscowego 0,05% i 0,1% tazarotenu w żelu raz na dobę przez 12 tygodni u pacjentów chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą z zajęciem do 20% powierzchni. Wyniki badań wskazują na skuteczność obu produktów w stosunku do produktu kontrolnego, który zawierał podłoże bez substancji czynnej.

Większą skutecznością wykazał się żel o większym stężeniu (0,1%), wywołując przy tym więcej miejscowych objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Po zaprzestaniu 12 tygodniowego leczenia kliniczna poprawa utrzymywała się przez kolejne 12 tygodni niezależnie od stosowanego uprzednio stężenia leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Absorbpcja układowa jest ograniczona. Badanie farmakokinetyki przeprowadzone u ludzi z zastosowaniem 0,1% ¹⁴C-tazarotenu w żelu wykazało, że z powierzchni zdrowej skóry wchłania się do 5% leku, gdy zastosuje się opatrunek okluzyjny.

Codzienna miejscowa aplikacja 0,1% żelu przez 7 dni na 20% powierzchni wywołuje pojawienie się kwasu tazarotenowego w surowicy ze stężeniem maksymalnym 0,7±0,6ng/ml, pojawiającym się w dziewięć godzin po ostatnim użyciu leku. Maksymalne stężenia aktywnego metabolitu uzyskane w innych badaniach z miejscowym zastosowaniem leku na 20% powierzchni wynosiły 19±10 ng/ml.

Biotransformacja

Zastosowany na skórę, tazaroten ulega deestryfikacji enzymatycznej do aktywnego metabolitu AGN 190299. Macierzysty związek jest wykrywany w osoczu jedynie w śladowych ilościach. AGN 190299 wiąże się w wysokim stopniu z białkami osocza (> 99%).

Eliminacja

Tazaroten i AGN 190299 są wydalane z moczem i kałem w postaci sulfonowych, sulfotlenkowych i innych polarnych metabolitów. Okres półtrwania AGN 190299 po zastosowaniu na skórę tazarotenu, wynosi około 18 godzin zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z łuszczycą.

Charakterystyki pacjentów

Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyki tazarotenu stosowanego miejscowo u ludzi.

Do badania użyto znakowany ¹⁴C-tazaroten. Po jednorazowej aplikacji produktu określono stopień jego wchłaniania na podstawie radioaktywności wydaliny. Wchłanianie u zdrowych osób po zastosowaniu opatrunku okluzyjnego wynosiło około 5% i około 1% u chorych na łuszczycę (bez zastosowania opatrunku okluzyjnego).

W innym badaniu (bez użycia znakowanego ¹⁴C-tazarotenu) porównano farmakokinetykę 0,05% i 0,1% tazarotenu w postaci żelu po jednorazowej aplikacji. Uzyskane maksymalne stężenie (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC) było o 40% większe w przypadku produktu 1%.

W badaniu obejmującym 24 zdrowych ochotników, po codziennej miejscowej aplikacji 0,1% żelu przez 7 dni na 20% powierzchni ciała, określano stężenie kwasu tazarotenowego w surowicy. Maksymalne stężenie (C_{max}) wyniosło 0,72±0,58ng/ml w dziewiątej godzinie po ostatnim użyciu leku a pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC) wyniosło 10,1±7,2ngh/ml. Wchłanianie systemowe wyniosło 0,91±0,67% zastosowanej dawki.

Podczas 14-dniowych badań u pięciu pacjentów z łuszczycą stosowano na skórę zmienioną chorobowo ściśle odmierzona przez personel medyczny dawki 0,1% żelu tazarotenu bez użycia opatrunków okluzyjnych (na 8% - 18% powierzchni skóry, średnio 13±5%). C_{max} w tym badaniu wyniosło 12,0±7,6ng/ml i uzyskano je po 6 godzinach od zastosowania ostatniej dawki leku. Pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu między 0 a 24 godziną (AUC_{0-24h}) wyniosło 105±55ngh/ml.

Wchłanianie systemowe wyniosło 14,8±7,6%. Ekstrapolacja tych rezultatów dla dawek leku użytych przy stosowaniu na 20% powierzchnię ciała dała wynik oczekiwanego maksymalnego stężenia (C_{max}) na poziomie 18,9±10,6ng/ml i AUC_{0-24h} 172±88ngh/ml.

W badaniach absorpcji przezskórnej *in vitro* wykazano utrzymywanie się tazarotenu i jego aktywnego metabolitu (AGN 190299) po 24 godzinach od aplikacji w warstwie rogowej naskórka w stężeniu 4-5% (tazaroten: AGN 190299 = 5:1) i 2-4% w żywych warstwach skóry właściwej i naskórka

(tazaroten: AGN 190299 = 2:1). W badaniach tych używano tazarotenu znakowanego promieniotwórczym pierwiastkiem i ludzkiej skóry zarówno świeżo odciętej jak i pobranej ze zwłok.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność podostra / przewlekła

Bezpieczeństwo stosowania żelu tazaroten raz dziennie było testowane na myszach, szczurach i świniami karłowatych przez okres powyżej roku. Najczęściej występującym objawem niepożądanym było odwracalne podrażnienie skóry. U świń karłowatych podrażnienie utrzymywało się, choć w mniejszym nasileniu, do 8 tygodnia po zaprzestaniu stosowania produktu. Szczury, jako gatunek najbardziej wrażliwy na działanie innych retynoidów, okazały się być równie wrażliwe na tazaroten. Zastosowanie u nich tazarotenu na skórę wywołuje ostre reakcje i poretynoidowe objawy ogólne. Nie zaobserwowano ogólnych objawów u innych gatunków. Dawka dobowo około 0,25mg/kg podawana małpom cynomolgus przez okres roku nie powodowała istotnych działań niepożądanych. Zastosowanie dawek wyższych wywoływało objawy typowe dla zatrucia retynoidami.

Płodność

Nie zostało jednoznacznie ustalone czy użycie tazarotenu przez kobiety w ciąży jest bezpieczne. Teratogeny i embriotoksyczny wpływ tazarotenu był obserwowany u królików i szczurów po podaniu doustnym. Badania na szczurach, w czasie których stosowano miejscowo tazaroten u ciężarnych samic, wykazały jego wpływ na zmniejszenie masy płodu i redukcję skostnienia szkieletu płodu.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tazaroten i jego aktywny metabolit przenikają barierę łożyskową i są wydzielane do mleka matki.

Zastosowanie zewnętrzne tazarotenu u samców i samic szczurów nie wpłynęło na ich zdolności reprodukcyjne.

Mutagenność i rakotwórczość

Długotrwałe badania nad stosowaniem tazarotenu w dawkach 0,025; 0,050 i 0,125 nie wykazały zwiększenia ryzyka powstawania nowotworów. Jednak największa użyta dawka w tym badaniu daje AUC_{0-24h} o wartości jedynie 0,7 AUC_{0-24h} wyliczonego dla przypadku zastosowania tazarotenu na 20% powierzchni ciała u chorych na łuszczycę.

W celu oceny fotokarcynogenności przeprowadzono badanie na nieowłosionych myszach, u których przez okres do 40 tygodni stosowano miejscowo tazaroten w stężeniach 0,001%; 0,005%; i 0,01% i naświetlano skórę promieniowaniem ultrafioletowym. Nastąpiło skrócenie uśrednionego czasu pojawienia się nowotworu i zwiększenie liczby powstających nowotworów.

Badania nad stosowaniem tazarotenu miejscowo u myszy przez 88 tygodni w dawkach 0,05; 0,125; 0,25 i 1,0 mg/kg/dzień (u samców zmniejszono maksymalną dawkę do 0,5mg/kg/dzień po 41 tygodniach ze względu na znaczne podrażnienie skóry), nie wykazało zwiększonej karcynogenezy w stosunku do grupy kontrolnej zwierząt (jako kontrolę stosowano podłoże leku). Wartości AUC_{0-12h} wynosiły dla wzrastających dawek odpowiednio 87,2; 137; 183; 136 (u samców) i 344 ng/ml (u samic). AUC_{0-24h} wyliczone dla sytuacji stosowania tazarotenu na równo 20% powierzchni ciała u chorych na łuszczycę wynosiło 172 ng/ml.

W teście Ames tazaroten nie wykazał właściwości mutagennych. Nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w próbie na ludzkich limfocytach. Nie miał własności mutagennych także w próbie z komórkami ssaka CHO/HPRT i nie miał właściwości klastogennych *in vivo* u myszy w teście mikrojądrowym.

Tolerancja miejscowa

Tazaroten żel wykazuje silne właściwości drażniące skórę u wszystkich gatunków zwierząt. Umieszczenie żelu tazaroten w oczach królików wywoływało podrażnienie i przekrwienie spojówek, lecz nie uszkadzało rogówki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy, kwas askorbowy, butylohydroksyanizol, butylohydroksytoluen, disodu edetynian, makrogol 400, glikol heksylenowy, carbomer 974 P, trometamol, poloxamer 407, polisorbat 40, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tazaroten jest wrażliwy na działanie środków utleniających, co może prowadzić do dysocjacji wiązania estrowego w kontakcie z zasadami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania - 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuby aluminiowe pokryte epoksyfenolem, zawierające 10 g, 15 g lub 30 g żelu, umieszczone w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby otworzyć opakowanie należy odkręcić nakrętkę i użyć jej drugiego końca do przebicia otworu. Po użyciu tubę należy szczelnie zamknąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park
Dublin 17
D17 E400
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9162

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 sierpnia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**