

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

TAZOTENE % 0,1 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 gram krem 1 mg tazaroten içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem.

Beyaz, beyazımsı krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Plak Psöriazis

TAZOTENE, plak psöriyazisli hastaların topikal tedavisinde endikedir.

Akne Vulgaris

TAZOTENE, akne vulgarisli hastaların topikal tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Psöriazis

TAZOTENE ince bir tabaka halinde (2 mg/cm²) günde bir sefer akşamları, psöriatik lezyonları kaplayacak şekilde uygulanır. Eğer uygulama öncesinde duş alınmışsa, krem uygulamasından önce cilt kurulmalıdır. Eğer emoliyanlar kullanılacaksa, TAZOTENE uygulamasından en az bir saat önce kullanılmalıdır. Etkilenmemiş cilt irritasyona açık olabileceğinden dolayı TAZOTENE etkilenmemiş cilt alanlarına uygulanmamalıdır.

Akne

Cilt nazıkçe temizlenir. Cilt kurulandıktan sonra, ince bir tabaka halinde (2 mg/cm²) TAZOTENE %0,1 günde tek sefer akşamları akne lezyonlarının olduğu bölgeye uygulanır. Etkilenen bölgeye gerekli miktarda ürün uygulanır.

TAZOTENE sadece topikal kullanım içindir. TAZOTENE, oftalmik, oral ya da vajina içi kullanım için uygun değildir. Göz ile temas ederse, su ile iyice yıkanmalıdır.

Uygulama şekli:

Haricen hastalıklı deriye sürülerek kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Özel bir kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Tazaroten'in 18 yaş altındaki psöriazisli hastalarda ve 12 yaş altındaki akneli hastalarda güvenlilik ve etkililik çalışmaları yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

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

Plak psöriazis hastalığı için Tazaroten kremin klinik çalışmasında toplam deneklerden 120'si 65 yaş üzeridir. Bu denekler ve daha genç denekler arasında güvenlilik ve etkililikte hiçbir genel fark gözlenmemiştir. Şu anda, yaşlı ve genç hastaların yanıtlarındaki farklılıklara ilişkin başka hiçbir klinik deneyim yoktur, ancak bazı yaşlı bireylerde daha fazla hassasiyet göz ardı edilemez.

4.3 Kontrendikasyonlar**Gebelik**

Tazaroten Krem hamile bir kadına verildiğinde fetusa zarar verebilir. Tazaroten sıçanlarda ve tavşanlarda topikal veya sistemik uygulamadan sonra retinoidler ile ilişkili teratojenik ve gelişimsel etkilerini ortaya çıkarır. Tazaroten Krem hamile olan veya hamile olabilecek kadınlarda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.6)

Hipersensitivite

İlacın içeriğinde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Püstüler psöriyazis, eritrodermik psöriyazis, kıvrım yerlerine (intertriginöz), yüz ve saçlı deriye uygulanmamalıdır.

4.4 Özel Kullanım uyarıları ve önlemleri**Embriyofetal toksisite**

Tazarotenik aside sistemik maruziyet tedavi edilen vücut yüzey alanının büyüklüğüne bağlıdır. Topikal olarak yeterli vücut yüzey alanının üzerinde uygulanan hastalarda maruziyet, oral olarak uygulanan hayvanlardakiyle aynı miktarda olabilir. Sadece yüz bölgesindeki aknenin tedavisinde yüzey alanı küçük olduğundan sistemik maruziyet daha az olmasına rağmen, tazaroten teratojenik bir maddedir ve insanlarda teratojenite için gerekli maruziyet seviyesi bilinmemektedir.

Topikal tazaroten için klinik çalışmalara katılan 13 gebe mevcuttur. Vakaların dokuzu topikal tazaroten ile diğer dördü de kontrol ile tedavi edilmiştir. Tazaroten krem ile tedavi edilen vakaların birinde gebelik tedaviye bağlı olmayan non-medikal nedenlerden dolayı sonlandırılmıştır. Klinik çalışma süresince topikal tazarotene maruz kalan diğer sekiz gebe

sağlıklı görünen bebekler dünyaya getirmişlerdir. Gestasyon zamanları ile maruziyet ve zamanlama arasındaki bağlantı kesin olmadığı için bu bulguların önemi bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar Tazaroten Kremin potansiyel riski ve yeterli doğum kontrol yöntemleri konusunda uyarılmalıdır. Doğurganlık dönemi devam eden bir kadının tedavi başlangıcında gebe olabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. TAZOTENE tedavisine başlamadan 2 hafta içinde gebelik testi negatif sonuç vermelidir. Tedaviye normal menstrüal periyotta başlanmalıdır.

Lokal irritasyon

TAZOTENE uygulaması bazı hassas bireylerin derilerinde aşırı tahrişe neden olabilir. Bazı bireyler aşırı kaşıntı, yanma, deride kızarıklık ya da soyulmayla karşılaşabilir. Bu etkiler oluşursa, ilaç cildin bütünlüğü sağlanana kadar kesilmelidir veya dozaj hastanın tolere edebileceği bir aralığa azaltılmalıdır. Ancak, düşük sıklıktaki uygulamanın etkinliği kanıtlanmamıştır. Alternatif olarak % 0,1 konsantrasyon ile tedavi edilen psöriasis hastalarının tedavisi düşük konsantrasyonla değiştirilebilir. Uygulama sıklığı, klinik terapötik yanıtın ve cilt toleransının dikkatli gözlemi ile yakından takip edilmelidir. Tedaviye devam edilebilir, ya da hasta tedaviyi tolere edebilir hale geldikçe ilaç konsantrasyonu ya da uygulama sıklığı arttırılabilir.

Güçlü bir kurutucu etkisi olan topikal ilaçlar ve kozmetiklerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. TAZOTENE kullanımına başlamadan önce bu tür preparatların etkileri hafifleyene kadar hastanın cildinin dinlenmesi tavsiye edilir.

TAZOTENE, şiddetli tahrişe neden olabileceğinden egzamalı cilde uygulanmamalıdır.

Rüzgar ya da soğuk hava gibi durumlar TAZOTENE kullanan hastalarda daha rahatsız edici olabilir.

Fotosensitivite ve güneş yanığı riski

Tıbbi olarak gerekli görülmedikçe yanma duyarlılığında artış nedeniyle, güneş ışığına (güneş lambası dahil) maruz kalmaktan kaçınılmalıdır ve bu gibi durumlarda, TAZOTENE kullanımı sırasında maruziyet en aza indirilmelidir. Hastalar TAZOTENE kullanırken güneş koruyucu (minimum 15 SPF'li) ve koruyucu giysi kullanmaları konusunda uyarılmalıdır. Güneş yanığı olan hastaların tamamen iyileşene kadar TAZOTENE kullanmaması tavsiye edilmelidir. İş sebebiyle önemli derecede güneşe maruz kalabilen hastalar ve güneş ışığına doğal duyarlılığı olan hastalar TAZOTENE kullanırken özellikle dikkatli olmalıdır.

Tazaroten Krem fotosensitizan ilaç (örn. tiazidler, tetrasiklinler, florokinolonlar, fenotiazinler, sülfonamidler) kullanan vakalarda fotosensitivite olasılığını arttırabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

TAZOTENE benzil alkol içermektedir ancak kullanım yolu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tazaroten Krem ile hiçbir resmi ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

İrritasyona yol açan veya güçlü kurutucu etkisi olan farmasötik ve kozmetik preparatların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar potansiyel risk konusunda uyarılmalı ve TAZOTENE kullanımı sırasında uygun doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Normal menstrüasyon döneminde başlanması gereken TAZOTENE 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

TAZOTENE gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. TAZOTENE gebe kadınlarda veya gebe kalma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). 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 2 mg/cm² ile %35 vücut yüzey alanı tedavisinin 1,2 ve 13 katı ve akneli bir hastanın tazaroten %0,1 krem 2 mg/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 %35'i 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 dozu olduğu gözlemlendi.

Laktasyon dönemi

Tazarotenin anne sütüne atılması ile ilgili veri mevcut değildir ancak hayvanlara ilişkin veriler, süte atılımın olası olduğunu göstermektedir. Tazarotenin emzirme sırasında güvenli kullanımı tespit edilmemiştir. Bu nedenle emzirme yararı ve tedavi yararı göz önünde bulundurularak emzirme veya TAZOTENE kullanımı durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TAZOTENE'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 çalışmasında %0,1 Tazaroten alerjik kontakt sensitizasyona, 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,
- İritan kontakt dermatit

- Ciltte ağrı
- Psöriyizde 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: 0800 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.

TAZOTENE 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 grubu: Topikal Kullanılan Diğer Antipsoriyatikler

ATC kodu: D05AX05

Etki mekanizması

Tazaroten deesterifikasyon ile aktif formuna (tazarotenin karboksilik asidi) dönüştürülen bir retinoid ön ilaçtır. Tazarotenik asit retinoik asit reseptör (RAR) ailesinin tüm üç üyesine de bağlanır: RAR α , RAR β ve RAR γ , fakat RAR β ve RAR γ için rölatif selektivite gösterir ve gen ekspresyonunu değiştirebilir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Topikal uygulamayı takiben, tazaroten esteraz hidrolizine girer ve aktif metaboliti tazarotenik asit oluşur.

Birbirini takip eden on dört gün boyunca 9 psöriyatik vakaya sağlık çalışanları tarafından oklüzyon olmayan cilde günde tek doz %0,1 tazaroten krem uygulanarak bir çoklu doz çalışması yapılmıştır (toplam vücut yüzey alanının %5-35'i:ortalama \pm SD: %14 \pm 11). En son dozdan 8 saat sonra tazarotenik asitin C_{maks} 'ı $2,31 \pm 2,78$ ng/mL ve 2 mg krem/cm² klinik dozda uygulanan beş vakada 15 gün sonra AUC_{0-24sa} $31,2 \pm 35,2$ ng•sa/ml'dir.

Plak psöriazis tedavisi için %0,05 veya %0,1 tazaroten krem ile yapılan klinik çalışmalar süresince, 139 vakanın üçü hariç sistemik maruziyette plazma tazaroten konstrasyonu en yüksek 0,09 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Tazarotenik asit 139 vakanın 78'i hariç ölçülebilmştir. %0,1 tazaroten krem kullanan üç vakanın 1 ng/ml'den daha yüksek plazma tazarotenik asit konsantrasyonlarına sahip olduğu belirlenmiştir. En yüksek değer 2,4 ng/ml olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, kan örnekleme zamanı, psöriazis tutulum alanı ve uygulanan tazarotenin dozundaki değişiklikler nedeniyle gerçek maksimal plazma seviyeleri bilinmemektedir. %0,1 tazaroten krem orta-ciddi akne vulgarisli kadın vakaların ya yüzüne (n=8) ya da toplam vücut yüzeyinin %15'ine (n=10) günde tek sefer uygulanmıştır. Tazarotenik asitin ortalama C_{maks} ve AUC değerleri 29 günlük tedavi periyodu boyunca her iki doz grubunda da 15. günde pik yapmıştır. %15'lik vücut yüzey alanına uygulama yapılan vakaların tazarotenik asit ortalama C_{maks} ve AUC_{0-24sa} değerleri sadece yüze uygulama yapılan gruba göre 10 kat daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışma süresi boyunca tek yüksek C_{maks} ekzajere doz grubunda 15. günde 1,91 ng/mL'dir. Sadece yüze uygulama yapılan grupta, tazarotenik asitin C_{maks} ve AUC_{0-24sa} ortalama \pm SD değerleri 15. günde sırasıyla $0,10 \pm 0,06$ ng/mL ve $1,54 \pm 1,01$ ng•sa/mL'dir, oysa %15 vücut yüzey alanına uygulanan grupta tazarotenik asitin C_{maks} ve AUC_{0-24sa} ortalama \pm SD değerleri 15. günde sırasıyla $1,20 \pm 0,41$ ng/mL ve $17,01 \pm 6,15$ ng•sa/mL'dir. Tazarotenik asitin kararlı durum farmakokinetiklerine 8. günde sadece yüz grubunda ve 15. günde %15 vücut yüzey alanı grubunda ulaşılmıştır.

Bir Faz 3 klinik çalışmasında, tazaroten krem %0,1 fasiyal akne vulgarisli 48 vakaya (22 kadın, 26 erkek) 12 hafta boyunca günde tek sefer uygulanmıştır. Tazarotenik asitin 4. ve 8. haftada ortalama \pm SD değerleri sırasıyla $0,078 \pm 0,073$ ng/mL (n=47) ve $0,052 \pm 0,037$ ng/mL (n=42)'dir. En yüksek bireysel plazma tazarotenik asit konsantrasyonu 4. haftada bir kadın vakada 0,41 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Plazma tazarotenik asit konsantrasyonunun cinsiyet, yaş ve vücut ağırlığından bağımsız olduğu görülmektedir.

Dağılım:

Aktif metabolit plazmada tespit edilebilir. Tazarotenik asit yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%99'dan daha fazla).

Biyotransformasyon:

Tazaroten ve tazarotenik asit üriner ve fekal yollarla elimine edilen sülfoksit, sülfon ve diğer polar metabolitlerine metabolize olur.

Eliminasyon:

Tazarotenik asitin normal, akneli veya psöriyatik deride topikal uygulamasını takiben yarılanma ömrü yaklaşık 18 saattir.

Klinik çalışmalar

İki büyük taşıyıcı kontrollü klinik çalışmada, 12 hafta boyunca uygulanan tazaroten %0,05 ve %0,1 krem stabil psöriazis plağının klinik işaretlerinin şiddetinin azaltılmasında taşıyıcıdan önemli ölçüde daha etkili olmuştur. Tazaroten %0,05 ve %0,1 kremler tedaviye başladıktan sırasıyla 1 hafta ve 2 hafta sonra taşıyıcıya üstünlük göstermiştir.

Bu çalışmalarda, primer etkililik sonlanım noktası “klinik başarı” olmuştur. 12. Haftada deneklerin genel lezyon değerlendirme oranları hiçbirisi, minimal veya orta olarak tanımlanmış ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Psöriazis için İki Kontrollü Klinik Çalışmada Toplam Lezyon Değerlendirme Skorları ve Başlangıçtaki “Klinik Başarı”, Tedavinin Sona Ermesi (12. Hafta) ve Tedavi Sonlandıktan 12 Hafta Sonra (24. Hafta) için İlgili Sayılar ve Yüzdeler

	Tazaroten %0,05 Krem					Tazaroten %0,1 Krem					Taşıyıcı Krem				
	Çalışma 1 N=218			Çalışma 2 N=210		Çalışma 1 N=221			Çalışma 2 N=211		Çalışma 1 N=229			Çalışma 2 N=214	
Skor	BL	12 hafta	24 hafta	BL	12 hafta	BL	12 hafta	24 hafta	BL	12 hafta	BL	12 hafta	24 hafta	BL	12 hafta
Yok (0)	0	1 (%0.5)	1 (%0.5)	0	2 (%1)	0	0	0	0	6 (%3)	0	0	1 (%0.4)	0	1 (%0.5)
Minimal (1)	0	11 (%5)	12 (6%)	0	7 (%3)	0	12 (%5)	14 (%6)	0	11 (%5)	0	7 (%3)	6 (%3)	0	1 (%0.5)
Hafif (2)	0	79 (%36)	60 (%28)	0	76 (%36)	0	75 (%34)	53 (%24)	0	90 (%43)	0	49 (%21)	43 (%19)	0	54 (%25)
Orta (3)	141 (%65)	86 (%39)	90 (%41)	100 (%48)	74 (%35)	122 (%55)	97 (%44)	107 (%48)	96 (%45)	62 (%29)	139 (%61)	119 (%52)	114 (%50)	97 (%45)	99 (%46)
Şiddetli (4)	69 (%32)	39 (%18)	51 (%23)	80 (%38)	36 (%17)	91 (%41)	36 (%16)	46 (%21)	86 (%41)	29 (%14)	81 (%35)	51 (%22)	61 (%27)	93 (%44)	47 (%22)
Çok şiddetli (5)	8 (%4)	2 (%0.9)	4 (%2)	30 (%14)	15 (%7)	8 (%4)	1 (%0.5)	1 (%0.5)	29 (%14)	13 (%6)	9 (%4)	3 (%1)	4 (%2)	24 (%11)	12 (%6)
Klinik Başarı	0	91 (%42*)	73 (%33*)	0	85 (%40*)	0	87 (%39*)	67 (%30*)	0	107 (%51*)	0	56 (%24)	50 (%22)	0	56 (%26)

0 normal deri seviyesinin üstünde plak yüksekliği yok; non-eritamatozda renk solması olabilir; psöriatik ölçeklendirme yok

1 mümkün iz yüksekliği ile gerçekte düz; orta derecede eritem (kırmızı renklenme) olabilir; psöriatik ölçeklendirme yok

2 hafif fakat deri seviyesinin üstünde belirgin plak yüksekliği; orta derecede eritem (kırmızı renklenme) olabilir; kısmen kapalı bazı lezyonlar ile iyi ölçekli

3 yuvarlak veya meyilli plak ile orta derecede yükseklik; orta derecede eritem (kırmızı renklenme); kısmen kapalı lezyonlar ile bir miktar iri ölçekli

4 katı, keskin uçlu plak ile belirgin yükseklik; şiddetli eritem (çok kırmızı renklenme); hemen hemen tüm lezyonlar kapalı ve sert bir yüzey ile kalın ölçekli

5 katı, keskin uçlu plak ile çok belirgin yükseklik; çok şiddetli eritem (aşırı kırmızı renklenme); hemen hemen tüm lezyonlar kapalı ve sert bir yüzey ile çok iri taneli, kalın ölçekli

Klinik başarı, genelde lezyonel değerlendirme sonuçları yok, minimal veya hafif olarak açıklanmıştır.

#Çalışma 1 sonuçlarında tedavi kesildikten sonraki 12 hafta boyunca tedavi sonrası dönem gözlenmiştir.

* “Klinik başarı” taşıyıcı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir.

12 hafta tedavi sonunda Tazaroten %0,05 ve %0,1 Krem psöriazis plak kalınlığının azaltılmasında taşıyıcıya göre daha üstündür. Eritem iyileşmesi ve kabuklanmalar genel olarak Tazaroten %0,05 ve 0,1 kremde taşıyıcıdan belirgin olarak yüksektir. Tazaroten %0,1 Krem hastalığın belirtilerinin şiddetini azaltmada Tazaroten %0,05 Kremden daha etkili

olmuştur. Ancak Tazaroten %0,1 krem, Tazaroten %0,05 kreme göre lokal irritasyona daha çok sebep olabilir.

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

Lezyon		Tazaroten %0,05 Krem						Tazaroten %0,1 Krem						Taşıyıcı Krem					
		Gövde/Kol/Bacak Lezyonları		Diz/Dirsek Lezyonları		Toplam tedavi		Gövde/Kol/Bacak Lezyonları		Diz/Dirsek Lezyonları		Toplam tedavi		Gövde/Kol/Bacak Lezyonları		Diz/Dirsek Lezyonları		Toplam tedavi	
		Çal 1	Çal 2	Çal 1	Çal 2	Çal 1	Çal 2	Çal 1	Çal 2	Çal 1	Çal 2	Çal 1	Çal 2	Çal 1	Çal 2	Çal 1	Çal 2	Çal 1	Çal 2
		N=218	N=210	N=218	N=210	N=218	N=210	N=221	N=211	N=221	N=211	N=221	N=211	N=229	N=214	N=229	N=214	N=229	N=214
Plak Kabarması	B#	2,29	2,50	2,40	2,52	2,28	2,51	2,34	2,52	2,35	2,49	2,32	2,51	2,28	2,51	2,35	2,51	2,29	2,51
	C-12	-0,83*	-0,98*	-0,91*	-1,04*	-0,75*	-0,90*	-1,08*	-1,25*	-0,96*	-1,21*	-0,83*	-1,08*	-0,59	-0,69	-0,57	-0,68	-0,48	-0,61
	C-24	-0,75*	-0,98*	-0,73*	-1,04*	-0,60*	-0,90*	-0,87*	-1,25*	-0,73*	-1,21*	-0,63*	-1,08*	-0,57	-0,69	-0,49	-0,68	-0,42	-0,61
Kabuklanma	B#	2,26	2,45	2,47	2,60	2,32	2,47	2,37	2,45	2,40	2,57	2,36	2,53	2,34	2,46	2,45	2,61	2,31	2,53
	C-12	-0,75	-0,90	-0,78*	-0,98*	-0,67*	-0,80	-0,84*	-1,06*	-0,76*	-1,13*	-0,73*	-1,03*	-0,66	-0,79	-0,62	-0,76	-0,46	-0,70
	C-24	-0,68	-0,90	-0,62*	-0,98*	-0,51*	-0,80	-0,79*	-1,06*	-0,61*	-1,13*	-0,59*	-1,03*	-0,56	-0,79	-0,45	-0,76	-0,34	-0,70
Eritem	B#	2,26	2,51	2,17	2,40	2,23	2,48	2,25	2,53	2,17	2,42	2,21	2,24	2,17	2,47	2,17	2,34	2,24	2,47
	C-12	-0,49	-0,65*	-0,44	-0,66*	-0,40	-0,62	-0,49	-0,82*	-0,57*	-0,82*	-0,42*	-0,78*	-0,42	-0,46	-0,38	-0,44	-0,37	-0,47
	C-24	-0,52	-0,65*	-0,44	-0,66*	-0,41	-0,62	-0,55	-0,82*	-0,52*	-0,82*	-0,39*	-0,78*	-0,43	-0,46	-0,34	-0,44	-0,33	-0,47

Çal: Çalışma, 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 Başlangıç Değeri Şiddeti: C-12=12 hafta tedavi sonunda Başlangıç Değerinden Ortalama Değişiklik: C-24=24 haftada Referans Değerinden Ortalama Değişiklik (tedavinin sonundan 12 hafta sonra).

* Taşıyıcı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir.

Akne

İki büyük taşıyıcı kontrollü çalışmada, 12 yaş ve üstü hastaların hafif ile orta şiddetteki yüz bölgesi akne vulgaris tedavisinde günde bir kez uygulanan tazaroten %0,1 krem 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 Krem		Taşıyıcı Krem	
	Çalışma 1 N=218	Çalışma 1 N=206	Çalışma 1 N=218	Çalışma 1 N=205
Ortalama Yüzde Azalma				
İnflamatuvar olmayan lezyonlar	%46*	%41*	%27	%21
İnflamatuvar lezyonlar	%41*	%44*	%27	%25
Toplam lezyonlar	%44*	%42*	%24	%21
Akne yok ve minimal akne yüzdesi	%18*	%20*	%11	%6
Akne yok, minimal akne ve orta akne yüzdesi	%55*	%53*	%36	%36

* Taşıyıcı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinogenez

Tazarotenin sıçanlara 0,025, 0,050 ve 0,125 mg/kg/gün dozlarında oral uygulanmasını takiben yapılan uzun süreli bir çalışmada herhangi bir artmış karsinojenik risk görülmemiştir. Sıçanlarda daha kısa süreli bir çalışmadan elde edilen farmakokinetik verilere dayanarak

sıçanlardaki sistemik maruziyet; 0,125 mg/kg/gün'lük yüksek dozlarda kontrollü bir farmakokinetik çalışmada vücut yüzey alanının %35'inin üzerinde 2 mg/kg/cm²'ye %0,1 tazaroten krem uygulanarak tedavi edilen psöriatik hastalarda görülen sistemik maruziyetin 0,6 katına eşittir. Sıçanlarda bu tahmin edilen sistemik maruziyet, vücut yüzey alanının %15'ine 2 mg/cm² olarak %0,1 tazaroten krem uygulanarak tedavi edilen akneli hastalardaki maksimum sistemik maruziyetin 2 katıdır.

%0,1 tazarotenin bir jel formülasyonu ile farelerde yapılan uzun süreli bir topikal uygulama çalışması 88 hafta boyunca sürdürülmüştür ve 0,05, 0,125, 0,25 ve 1 mg/kg/gün dozlarda (ciddi dermal irritasyona bağlı olarak 41 hafta sonra erkeklerde 0,5 mg/kg/güne düşürülmüştür) kontrol hayvanlarla karşılaştırıldığında hiçbir karsinojenik etki görülmemiştir. Yüksek dozda sistemik maruziyet, kontrollü bir farmakokinetik çalışmada vücut yüzey alanının %35'ine 2 mg/cm² olarak uygulanan %0,1 tazaroten krem ile tedavi edilen psöriatik hastalarda görülenin 3,9 katı ve vücut yüzey alanının %15'ine 2 mg/cm² şeklinde %0,1 tazaroten krem uygulanarak tedavi edilen akneli hastalardaki sistemik maruziyetin 13 katıdır. Foto ko-karsinogenisitenin değerlendirilmesinde, 40 haftaya kadar %0,001, %0,005 ve %0,01 tazaroten jel formülasyonunun kronik topikal dozu tüysüz farelere ultraviyole radyasyon maruziyeti ile uygulandığında tümör oluşma ortalama süresi azalmış ve tümör sayısı artmıştır.

Mutajenez

Tazarotenin Ames analizinde mutajenik olmadığı ve insan lenfosit analizinde yapısal kromozomal aberasyonlara neden olmadığı tespit edilmiştir. Tazaroten, CHO/HGPRT memeli hücre gen mutasyon analizinde mutajenik değildir ve *in vivo* fare mikronükleus testinde klastojenik değildir.

Üreme toksisitesi

Çiftleşmeden 70 gün önce uygulamaya başlanan erkek sıçanlarda ve çiftleşmeden 14 gün önce tedaviye başlanıp gestasyon ve laktasyon döneminde uygulamaya devam edilen dişi sıçanlarda tazaroten jelin 0,125 mg/kg/gün topikal uygulamasının sıçanlarda doğurganlığı azaltması meydana getirmediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmadan elde edilen verilere göre, kontrollü bir farmakokinetik çalışmada sıçanlarda maksimum sistemik ilaç maruziyeti, psöriatik bir hastanın tazaroten %0,1 krem 2 mg/cm² ile %35 vücut yüzey alanı tedavisinin 0,6 katı ve akneli bir hastanın tazaroten %0,1 krem 2 mg/cm² ile %15 vücut yüzey alanı tedavisinin 2 katı kadardır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Sodyum EDTA

Karbopol 934 P

Benzil alkol

Myritol 318

Sıvı vazelin

Sodyum tiyosülfat

Sodyum hidroksit

Span 60

Tween 60
Distile su

6.2 Geçimsizlikler

Tazoreten oksitleyici ajanlara duyarlıdır ve bazlarla teması ester hidrolizine neden olabilir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Açılmasını takiben 6 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmadan önce

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Açıldıktan sonra

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

TAZOTENE'yi çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 gr ve 60 gr krem, polietilen kapak ile kapatılmış, alüminyum tüplerde ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Avixa İlaç San. ve Tic. A.Ş.

İkitelli Osb. Mah. YTÜ İkitelli Teknopark Sk.

YTÜ Teknopark Apt. No:1/224

Başakşehir / İstanbul

Tel : 0212 429 03 33 – 34

Faks : 0212 429 03 32

e-mail : info@avixa.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

25.07.2018 – 2018/391

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 25.07.2018

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ