

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZORAC 0,1 % gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di gel contengono:

Principio attivo:

Tazarotene 0,1g

Eccipienti con effetti noti:

Idrossianisolo butilato 0,05 g

Idrossitoluene butilato 0,05 g

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Gel da incolore a giallo chiaro, traslucido o omogeneamente opaco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZORAC gel è indicato per il trattamento topico della psoriasi con placche di lieve o moderata gravità, che coinvolge fino al 10% della superficie corporea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ZORAC gel è disponibile in due concentrazioni.

Si consiglia di iniziare il trattamento con ZORAC 0,05% per valutare la risposta cutanea e la tollerabilità prima di passare a ZORAC 0,1%, se necessario.

Il trattamento con la concentrazione inferiore di gel è associato ad una più bassa incidenza di reazioni avverse locali (vedere paragrafi 4.8 Effetti indesiderati e 5. Proprietà farmacologiche).

Il trattamento con la concentrazione più elevata di gel fornisce una velocità di risposta più rapida e su un maggior numero di casi.

Il medico deve stabilire quale è la concentrazione da usare in base al caso clinico e secondo il principio di utilizzare la concentrazione più bassa necessaria per ottenere l'effetto desiderato.

Sono possibili variazioni individuali in relazione all'efficacia ed alla tollerabilità.

Pertanto, all'inizio della terapia si consiglia al paziente di consultare settimanalmente il medico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ZORAC gel nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Un sottile strato di gel deve essere applicato una volta al giorno la sera, facendo attenzione che il prodotto venga applicato solamente nelle zone cutanee interessate ed evitando l'applicazione su cute sana o in corrispondenza delle pieghe cutanee. Il trattamento è limitato al 10% della superficie corporea (approssimativamente equivalente all'intera superficie di un braccio).

Se il paziente manifesta pelle più secca o irritata, per migliorare la tollerabilità, si può applicare un efficace emolliente grasso (privo di principi farmacologicamente attivi) sulle aree cutanee interessate. Per prevenire irritazioni, la cute sana che circonda le placche psoriasiche può essere ricoperta, ad esempio, con l'uso di una pasta all'ossido di zinco.

Il trattamento si protrae solitamente per 12 settimane. Sono disponibili dati clinici, relativi soprattutto alla tollerabilità, riferiti ad un periodo di utilizzo fino a 12 mesi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne che stanno pianificando una gravidanza.
- In madri che allattano al seno.
- Poiché finora non sono disponibili studi clinici, ZORAC non deve essere utilizzato per il trattamento della psoriasi pustolosa e della psoriasi esfoliativa e il gel non deve essere applicato sulle aree intertriginose, sul viso o sul cuoio capelluto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si deve fare attenzione ad applicare ZORAC esclusivamente sulle lesioni psoriasiche, poiché l'utilizzo su zone cutanee sane, eczematose, infiammate o affette da altre patologie può causare irritazione.

Per evitare che il gel venga involontariamente a contatto con gli occhi, il paziente deve lavarsi le mani dopo ogni applicazione.

In caso di trattamento di lesioni psoriasiche sulle mani, si deve prestare particolare attenzione ad evitare che residui di gel vengano a contatto del viso o degli occhi.

Il trattamento con ZORAC deve essere interrotto nel caso insorgano irritazioni cutanee.

Non è stato stabilito il profilo di sicurezza in caso di utilizzo su un'area superiore al 10% della superficie corporea.

Sono disponibili dati limitati relativi all'impiego sul 20% della superficie corporea.

Nel corso del trattamento con ZORAC il paziente deve evitare un'eccessiva esposizione ai raggi ultravioletti (incluso luce solare, uso di solarium, terapia PUVA o UVB) (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Il tazarotene deve essere somministrato con cautela se il paziente sta anche prendendo farmaci noti per essere fotosensibilizzanti (per esempio, tiazidi, tetracicline, fluorochinoloni, fenotiazine, sulfamidici) a causa della maggiore possibilità di un aumento della fotosensibilità.

Non sono disponibili studi clinici sul trattamento con ZORAC in condizioni di occlusione, o in combinazione con altri agenti antipsoriasici (incluso l'uso di shampoo al catrame).

Per ridurre al minimo l'interferenza con l'assorbimento e per evitare una diffusione inutile del medicinale, si deve evitare l'applicazione topica di emollienti e cosmetici fino ad 1 ora dall'applicazione di ZORAC.

Questo medicinale contiene idrossianisolo butilato e idrossitoluene butilato e pertanto può causare reazioni cutanee locali (es. dermatiti da contatto) o irritazioni degli occhi e delle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si deve evitare il contemporaneo impiego di preparazioni sia farmaceutiche che cosmetiche con effetto irritante o fortemente disidratante.

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

I retinoidi somministrati per via orale sono stati associati ad anomalie congenite. Quando utilizzati in base alla prescrizione, i retinoidi somministrati per via topica si presuppone generalmente che siano a bassa esposizione sistemica dovuta al minimo assorbimento attraverso il derma. Tuttavia, ci possono essere dei fattori individuali (ad esempio, barriera cutanea danneggiata, uso eccessivo) che contribuiscono ad un incremento dell'esposizione sistemica.

Gravidanza:

ZORAC gel è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in gravidanza, o nelle donne che stanno pianificando una gravidanza.

Se il medicinale è usato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'uso del medicinale, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Le donne in età fertile devono essere informate del potenziale rischio ed adottare adeguate misure contraccettive durante l'uso di ZORAC. Bisogna tenere in considerazione la possibilità che una donna in età fertile sia in stato di gravidanza quando deve cominciare la terapia. Si deve avere un risultato negativo ad un test di gravidanza, con una sensibilità minima di almeno 50 mIU/ml per la gonadotropina corionica umana (hCG), 2 settimane prima del trattamento con ZORAC, che deve iniziare durante il normale periodo mestruale.

Sebbene non siano state osservate malformazioni sugli animali dopo applicazione cutanea, si sono riscontrate nei feti delle alterazioni scheletriche, che possono essere attribuite ad effetti sistemici dei retinoidi. Sono stati osservati effetti teratogeni dopo somministrazione orale.

Allattamento:

Sebbene non siano disponibili dati sull'escrezione di tazarotene nel latte materno, i dati sugli animali indicano una possibile escrezione nel latte. Per questo ZORAC non deve essere impiegato durante l'allattamento al seno.

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

Non noto.

4.8 Effetti indesiderati

Viene riportata la frequenza di reazioni avverse derivanti dall'esperienza clinica. La frequenza è definita come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie della cute e del tessuto

sottocutaneo

Molto comune:

Prurito, bruciore, eritema, ed irritazione

Comune:

Desquamazione, eruzioni cutanee aspecifiche, dermatite irritativa da contatto, dolore alla cute, peggioramento della psoriasi, pelle che punge, infiammata e secca.

L'incidenza degli effetti indesiderati appare essere correlata alla concentrazione e dipendente dalla durata dell'impiego.

La concentrazione più elevata di gel (0,1%) può provocare fino al 5% in più di casi di irritazioni cutanee gravi rispetto alla concentrazione inferiore di gel (0,05%), specialmente durante le prime 4 settimane di trattamento.

Esperienza Post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso post-marketing di ZORAC gel nella pratica clinica. Dal momento che vengono riportate su base volontaria da parte di una popolazione di dimensione non nota, non è possibile stimare in maniera affidabile la loro frequenza o stabilire una reazione causale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Vescicole, alterazioni del colore della cute (comprese iperpigmentazione o ipopigmentazione cutanea).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Un eccessivo uso topico di ZORAC può provocare un forte arrossamento, desquamazione oppure fastidi locali.

L'ingestione accidentale di ZORAC è una possibilità teorica. In questo caso si possono presentare i segni ed i sintomi connessi ad una ipervitaminosi A (forte cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, irritabilità e prurito). È comunque probabile che questi sintomi siano reversibili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: AGENTE ANTIPSORIASICO PER USO TOPICO; codice ATC D05AX05.

Ambedue i gel dimostrano un effetto terapeutico già una settimana dopo l'inizio di un ciclo di trattamento. Un buon effetto clinico si è riscontrato dopo 12 settimane di

trattamento in più del 65% dei pazienti trattati. Gli effetti terapeutici della concentrazione più alta di gel appaiono più rapidamente e con un'efficacia più marcata.

Nell'ambito di diversi studi, durante i quali i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione anche per un periodo di 12 settimane dopo la fine della terapia, i pazienti hanno continuato a manifestare un certo beneficio clinico e comunque, per quel che concerne l'effetto, non si è riscontrata alcuna differenza tra la concentrazione maggiore e quella inferiore.

Il tazarotene, appartenente alla classe dei retinoidi acetilenici, è un pro-farmaco convertito a livello della cute nella forma libera attiva, l'acido tazarotenico, attraverso una reazione di de-esterificazione.

L'acido tazarotenico è l'unico metabolita conosciuto del tazarotene con attività retinoide.

Il metabolita attivo regola in maniera specifica l'espressione genica, modulando in tal modo la proliferazione, l'iperplasia e la differenziazione cellulare in una gran parte dei tessuti, come è stato dimostrato nel corso di studi *in vitro* e *in vivo*.

L'esatto meccanismo d'azione del tazarotene nel trattamento della psoriasi è attualmente sconosciuto. Il miglioramento nei pazienti affetti da psoriasi si manifesta in associazione con il ripristino della normale morfologia cutanea, la riduzione dei marker di infiammazione ICAM 1 e HLA-DR e la riduzione dei marker dell'iperplasia epidermica e della differenziazione abnorme, come alti livelli di transglutaminasi, di involucrina e di cheratina-16 nei cheratinociti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali

Assorbimento

I risultati di uno studio farmacocinetico basato su una singola applicazione topica di tazarotene ¹⁴C gel allo 0,1 % hanno dimostrato un assorbimento del 5 % quando applicato su cute normale in condizioni di occlusione.

Dopo una singola applicazione topica del tazarotene gel per 10 ore sul 20% della superficie corporea in volontari sani, non sono state rilevate tracce di tazarotene nel plasma. I livelli plasmatici massimi per il metabolita attivo acido tazarotenico si sono rilevati dopo circa 15 ore, pari a $0,3 \pm 0,2$ ng/ml (per il gel 0,05%) e a $0,5 \pm 0,3$ ng/ml (per il gel 0,1%). La AUC era superiore del 40% per il gel 0,1% rispetto al gel 0,05%.

Perciò, l'assorbimento sistemico delle due concentrazioni di gel non è strettamente proporzionale alla dose.

La ripetuta applicazione topica del gel 0,1% per un periodo di 7 giorni ha dato luogo a livelli plasmatici massimi per l'acido tazarotenico pari a $0,7 \pm 0,6$ ng/ml dopo 9 ore.

Biotrasformazione:

Dopo applicazione topica, il tazarotene viene idrolizzato da un'esterasi nel suo acido libero, acido tazarotenico, e tramite ossidazione viene metabolizzato nei derivati inattivi solfossido e solfone.

Eliminazione:

Nell'uomo sono stati rilevati metaboliti secondari dell'acido tazarotenico (solfossido, solfone ed un prodotto di ossidazione dell'acido tazarotenico) nelle feci e nelle urine.

Il tempo di dimezzamento dell'acido tazarotenico dopo applicazione topica di tazarotene è di circa 18 ore nei soggetti sani ed affetti da psoriasi.

Il tempo di dimezzamento del tazarotene dopo somministrazione endovenosa era di circa 6 ore e quello dell'acido tazarotenico di 14 ore.

b) Caratteristiche dopo l'utilizzo su pazienti

Dopo una singola applicazione topica (non occlusiva) per 10 ore di tazarotene ¹⁴C gel allo 0,1% su lesioni psoriasiche, il 4,5% della dose si ritrova nello strato corneo ed il 2,4% negli strati dell'epidermide e del derma. Meno dell'1% della dose è stata assorbita sistemicamente. Più del 75% del farmaco è stato eliminato entro 72 ore.

In uno studio condotto su 5 pazienti, l'applicazione topica ripetuta di tazarotene 0,1% gel per 13 giorni ha fatto riscontrare un livello plasmatico medio al picco dell'acido tazarotenico pari a 12 ± 8 ng/ml. Questi pazienti presentavano lesioni psoriasiche sull'8-18% della superficie corporea. In uno studio condotto su 24 pazienti affetti da psoriasi trattati per 3 mesi con tazarotene gel allo 0,05% e allo 0,1% si è riscontrata una C_{max} rispettivamente pari a $0,45 \pm 0,78$ ng/ml ed a $0,83 \pm 1,22$ ng/ml.

In uno studio clinico durato un anno con tazarotene gel allo 0,05% e allo 0,1%, il tazarotene è stato rilevato nel plasma in 3 dei 112 pazienti in concentrazioni < 1 ng/ml, mentre il suo metabolita attivo acido tazarotenico è stato rilevato in 31 pazienti. Solo 4 pazienti presentavano concentrazioni plasmatiche di acido tazarotenico superiori o pari a 1 ng/ml (max. 2,8 ng/ml).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità subacuta/cronica

La sicurezza d'impiego dell'applicazione topica quotidiana di tazarotene gel è stata rilevata in topi, ratti e cavie per periodi di tempo fino ad un anno. È stata principalmente osservata un'irritazione cutanea reversibile. Nel caso delle cavie, è stato osservato che le irritazioni cutanee non erano completamente guarite dopo un periodo di recupero di 8 settimane. I ratti sono la specie più sensibile al tazarotene, come pure ad altri retinoidi. Nei ratti l'applicazione topica ha indotto gravi reazioni cutanee ed effetti sistemici clinicamente significativi simili ai retinoidi. Non è stato registrato alcun effetto sistemico indesiderato nelle altre specie.

Nelle scimmie cynomolgus la somministrazione orale di tazarotene alla dose di 0,025 mg/kg/die per un anno non ha provocato alcun effetto tossico. A dosaggi più elevati, si sono manifestati tipici sintomi di tossicità da retinoide.

Tossicità riproduttiva

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego del tazarotene nel corso della gravidanza. Effetti teratogeni ed embriotossici sono stati osservati dopo la somministrazione orale nel ratto e nel coniglio. In studi di applicazione topica durante lo sviluppo fetale, sono state osservate modifiche dello scheletro e diminuzione del peso alla nascita ed al termine del periodo di allattamento.

Sperimentazioni sugli animali suggeriscono che il tazarotene o il suo metabolita attivo vengano escreti nel latte materno e passino attraverso la barriera placentare.

Dopo applicazione topica del tazarotene in ratti di sesso maschile e femminile, non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità.

Mutagenicità/carcinogenicità

Studi *in vitro* e *in vivo* effettuati con il tazarotene non hanno fornito alcuna evidenza di un potenziale mutageno.

In studi a lungo termine sugli effetti di una somministrazione topica o per via orale nell'animale non si è rilevato alcun effetto cancerogeno.

In topi senza pelo esposti a raggi ultravioletti dopo l'applicazione topica di tazarotene è stato osservato un aumento dell'incidenza di fotocancerogenicità.

Tollerabilità locale

Il tazarotene gel presenta un considerevole potenziale irritante sulla cute di tutte le specie animali prese in esame.

L'instillazione di tazarotene gel nell'occhio di coniglio ha provocato un'irritazione con forte iperemia della congiuntiva, senza però provocare lesioni della cornea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool benzilico;
Macrogol 400;
Glicole esilenico;
Carbomero 974P;
Trometamolo;
Polossamero 407;
Polisorbato 40;
Acido ascorbico;
Idrossianisolo butilato (E320);
Idrossitoluene butilato (E321);
Disodio edetato;
Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Tazarotene è sensibile agli agenti ossidanti e può essere soggetto ad idrolisi degli esteri in caso di contatto con sostanze basiche.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 g, 15 g, 30 g, 50 g, 60 g e 100 g in tubo (alluminio, verniciato internamente con lacca epossifenolica) con tappo bianco in polipropilene.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pierre Fabre Italia S.p.A.
Via G. Washington, 70
20146 Milano - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZORAC gel acquoso 0,1% 10 g	AIC n. 033248016
ZORAC gel acquoso 0,1% 15 g	AIC n. 033248028
ZORAC gel acquoso 0,1% 30 g	AIC n. 033248030
ZORAC gel acquoso 0,1% 50 g	AIC n. 033248042
ZORAC gel acquoso 0,1% 60 g	AIC n. 033248055
ZORAC gel acquoso 0,1% 100 g	AIC n. 033248067

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/10/1997
Data del rinnovo più recente: 07/08/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZORAC 0,05 % gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di gel contengono:

Principio attivo:

Tazarotene 0,05g

Eccipienti con effetti noti:

Idrossianisolo butilato 0,05 g

Idrossitoluene butilato 0,05 g

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Gel da incolore a giallo chiaro, traslucido o omogeneamente opaco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZORAC gel è indicato per il trattamento topico della psoriasi con placche di lieve o moderata gravità, che coinvolge fino al 10% della superficie corporea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ZORAC gel è disponibile in due concentrazioni.

Si consiglia di iniziare il trattamento con ZORAC 0,05% per valutare la risposta cutanea e la tollerabilità prima di passare a ZORAC 0,1%, se necessario.

Il trattamento con la concentrazione inferiore di gel è associato ad una più bassa incidenza di reazioni avverse locali (vedere paragrafi 4.8 Effetti indesiderati e 5. Proprietà farmacologiche).

Il trattamento con la concentrazione più elevata di gel fornisce una velocità di risposta più rapida e su un maggior numero di casi.

Il medico deve stabilire quale è la concentrazione da usare in base al caso clinico e secondo il principio di utilizzare la concentrazione più bassa necessaria per ottenere l'effetto desiderato.

Sono possibili variazioni individuali in relazione all'efficacia ed alla tollerabilità.

Pertanto, all'inizio della terapia si consiglia al paziente di consultare settimanalmente il medico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ZORAC gel nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Un sottile strato di gel deve essere applicato una volta al giorno la sera, facendo attenzione che il prodotto venga applicato solamente nelle zone cutanee interessate ed evitando l'applicazione su cute sana o in corrispondenza delle pieghe cutanee. Il trattamento è limitato al 10% della superficie corporea (approssimativamente equivalente all'intera superficie di un braccio).

Se il paziente manifesta pelle più secca o irritata, per migliorare la tollerabilità, si può applicare un efficace emolliente grasso (privo di principi farmacologicamente attivi) sulle aree cutanee interessate. Per prevenire irritazioni, la cute sana che circonda le placche psoriasiche può essere ricoperta, ad esempio, con l'uso di una pasta all'ossido di zinco.

Il trattamento si protrae solitamente per 12 settimane. Sono disponibili dati clinici, relativi soprattutto alla tollerabilità, riferiti ad un periodo di utilizzo fino a 12 mesi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne che stanno pianificando una gravidanza.
- In madri che allattano al seno.
- Poiché finora non sono disponibili studi clinici, ZORAC non deve essere utilizzato per il trattamento della psoriasi pustolosa e della psoriasi esfoliativa e il gel non deve essere applicato sulle aree intertriginose, sul viso o sul cuoio capelluto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si deve fare attenzione ad applicare ZORAC esclusivamente sulle lesioni psoriasiche, poiché l'utilizzo su zone cutanee sane, eczematose, infiammate o affette da altre patologie può causare irritazione.

Per evitare che il gel venga involontariamente a contatto con gli occhi, il paziente deve lavarsi le mani dopo ogni applicazione.

In caso di trattamento di lesioni psoriasiche sulle mani, si deve prestare particolare attenzione ad evitare che residui di gel vengano a contatto del viso o degli occhi.

Il trattamento con ZORAC deve essere interrotto nel caso insorgano irritazioni cutanee.

Non è stato stabilito il profilo di sicurezza in caso di utilizzo su un'area superiore al 10% della superficie corporea.

Sono disponibili dati limitati relativi all'impiego sul 20% della superficie corporea.

Nel corso del trattamento con ZORAC il paziente deve evitare un'eccessiva esposizione ai raggi ultravioletti (incluso luce solare, uso di solarium, terapia PUVA o UVB) (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Il tazarotene deve essere somministrato con cautela se il paziente sta anche prendendo farmaci noti per essere fotosensibilizzanti (per esempio, tiazidi, tetracicline, fluorochinoloni, fenotiazine, sulfamidici) a causa della maggiore possibilità di un aumento della fotosensibilità.

Non sono disponibili studi clinici sul trattamento con ZORAC in condizioni di occlusione, o in combinazione con altri agenti antipsoriasici (incluso l'uso di shampoo al catrame).

Per ridurre al minimo l'interferenza con l'assorbimento e per evitare una diffusione inutile del medicinale, si deve evitare l'applicazione topica di emollienti e cosmetici fino ad 1 ora dall'applicazione di ZORAC.

Questo medicinale contiene idrossianisolo butilato e idrossitoluene butilato e pertanto può causare reazioni cutanee locali (es. dermatiti da contatto) o irritazioni degli occhi e delle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si deve evitare il contemporaneo impiego di preparazioni sia farmaceutiche che cosmetiche con effetto irritante o fortemente disidratante.

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

I retinoidi somministrati per via orale sono stati associati ad anomalie congenite. Quando utilizzati in base alla prescrizione, i retinoidi somministrati per via topica si presuppone generalmente che siano a bassa esposizione sistemica dovuta al minimo assorbimento attraverso il derma. Tuttavia, ci possono essere dei fattori individuali (ad esempio, barriera cutanea danneggiata, uso eccessivo) che contribuiscono ad un incremento dell'esposizione sistemica.

Gravidanza:

ZORAC gel è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in gravidanza, o nelle donne che stanno pianificando una gravidanza.

Se il medicinale è usato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'uso del medicinale, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Le donne in età fertile devono essere informate del potenziale rischio ed adottare adeguate misure contraccettive durante l'uso di ZORAC. Bisogna tenere in considerazione la possibilità che una donna in età fertile sia in stato di gravidanza quando deve cominciare la terapia. Si deve avere un risultato negativo ad un test di gravidanza, con una sensibilità minima di almeno 50 mIU/ml per la gonadotropina corionica umana (hCG), 2 settimane prima del trattamento con ZORAC, che deve iniziare durante il normale periodo mestruale.

Sebbene non siano state osservate malformazioni sugli animali dopo applicazione cutanea, si sono riscontrate nei feti delle alterazioni scheletriche, che possono essere attribuite ad effetti sistemici dei retinoidi. Sono stati osservati effetti teratogeni dopo somministrazione orale.

Allattamento:

Sebbene non siano disponibili dati sull'escrezione di tazarotene nel latte materno, i dati sugli animali indicano una possibile escrezione nel latte. Per questo ZORAC non deve essere impiegato durante l'allattamento al seno.

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

Non noto.

4.8 Effetti indesiderati

Viene riportata la frequenza di reazioni avverse derivanti dall'esperienza clinica. La frequenza è definita come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non

comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie della cute e del tessuto

sottocutaneo

Molto comune:

Prurito, bruciore, eritema, ed irritazione

Comune:

Desquamazione, eruzioni cutanee aspecifiche, dermatite irritativa da contatto, dolore alla cute, peggioramento della psoriasi, pelle che punge, infiammata e secca.

L'incidenza degli effetti indesiderati appare essere correlata alla concentrazione e dipendente dalla durata dell'impiego.

La concentrazione più elevata di gel (0,1%) può provocare fino al 5% in più di casi di irritazioni cutanee gravi rispetto alla concentrazione inferiore di gel (0,05%), specialmente durante le prime 4 settimane di trattamento.

Esperienza Post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso post-marketing di ZORAC gel nella pratica clinica. Dal momento che vengono riportate su base volontaria da parte di una popolazione di dimensione non nota, non è possibile stimare in maniera affidabile la loro frequenza o stabilire una reazione causale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Vescicole, alterazioni del colore della cute (comprese iperpigmentazione o ipopigmentazione cutanea).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Un eccessivo uso topico di ZORAC può provocare un forte arrossamento, desquamazione oppure fastidi locali.

L'ingestione accidentale di ZORAC è una possibilità teorica. In questo caso si possono presentare i segni ed i sintomi connessi ad una ipervitaminosi A (forte cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, irritabilità e prurito). È comunque probabile che questi sintomi siano reversibili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: AGENTE ANTIPSORIASICO PER USO TOPICO; codice ATC D05AX05.

Ambedue i gel dimostrano un effetto terapeutico già una settimana dopo l'inizio di un ciclo di trattamento. Un buon effetto clinico si è riscontrato dopo 12 settimane di trattamento in più del 65% dei pazienti trattati. Gli effetti terapeutici della concentrazione più alta di gel appaiono più rapidamente e con un'efficacia più marcata.

Nell'ambito di diversi studi, durante i quali i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione anche per un periodo di 12 settimane dopo la fine della terapia, i pazienti hanno continuato a manifestare un certo beneficio clinico e comunque, per quel che concerne l'effetto, non si è riscontrata alcuna differenza tra la concentrazione maggiore e quella inferiore.

Il tazarotene, appartenente alla classe dei retinoidi acetilenici, è un pro-farmaco convertito a livello della cute nella forma libera attiva, l'acido tazarotenico, attraverso una reazione di de-esterificazione.

L'acido tazarotenico è l'unico metabolita conosciuto del tazarotene con attività retinoide.

Il metabolita attivo regola in maniera specifica l'espressione genica, modulando in tal modo la proliferazione, l'iperplasia e la differenziazione cellulare in una gran parte dei tessuti, come è stato dimostrato nel corso di studi *in vitro* e *in vivo*.

L'esatto meccanismo d'azione del tazarotene nel trattamento della psoriasi è attualmente sconosciuto. Il miglioramento nei pazienti affetti da psoriasi si manifesta in associazione con il ripristino della normale morfologia cutanea, la riduzione dei marker di infiammazione ICAM 1 e HLA-DR e la riduzione dei marker dell'iperplasia epidermica e della differenziazione abnorme, come alti livelli di transglutaminasi, di involucrina e di cheratina-16 nei cheratinociti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali

Assorbimento

I risultati di uno studio farmacocinetico basato su una singola applicazione topica di tazarotene ¹⁴C gel allo 0,1 % hanno dimostrato un assorbimento del 5 % quando applicato su cute normale in condizioni di occlusione.

Dopo una singola applicazione topica del tazarotene gel per 10 ore sul 20% della superficie corporea in volontari sani, non sono state rilevate tracce di tazarotene nel plasma. I livelli plasmatici massimi per il metabolita attivo acido tazarotenico si sono rilevati dopo circa 15 ore, pari a $0,3 \pm 0,2$ ng/ml (per il gel 0,05%) e a $0,5 \pm 0,3$ ng/ml (per il gel 0,1%). La AUC era superiore del 40% per il gel 0,1% rispetto al gel 0,05%.

Perciò, l'assorbimento sistemico delle due concentrazioni di gel non è strettamente proporzionale alla dose.

La ripetuta applicazione topica del gel 0,1% per un periodo di 7 giorni ha dato luogo a livelli plasmatici massimi per l'acido tazarotenico pari a $0,7 \pm 0,6$ ng/ml dopo 9 ore.

Biotrasformazione:

Dopo applicazione topica, il tazarotene viene idrolizzato da un'esterasi nel suo acido libero, acido tazarotenico, e tramite ossidazione viene metabolizzato nei derivati inattivi solfossido e solfone.

Eliminazione:

Nell'uomo sono stati rilevati metaboliti secondari dell'acido tazarotenico (solfossido, solfone ed un prodotto di ossidazione dell'acido tazarotenico) nelle feci e nelle urine.

Il tempo di dimezzamento dell'acido tazarotenico dopo applicazione topica di tazarotene è di circa 18 ore nei soggetti sani ed affetti da psoriasi.

Il tempo di dimezzamento del tazarotene dopo somministrazione endovenosa era di circa 6 ore e quello dell'acido tazarotenico di 14 ore.

b) Caratteristiche dopo l'utilizzo su pazienti

Dopo una singola applicazione topica (non occlusiva) per 10 ore di tazarotene ¹⁴C gel allo 0,1% su lesioni psoriasiche, il 4,5% della dose si ritrova nello strato corneo ed il 2,4% negli strati dell'epidermide e del derma. Meno dell'1% della dose è stata assorbita sistemicamente. Più del 75% del farmaco è stato eliminato entro 72 ore.

In uno studio condotto su 5 pazienti, l'applicazione topica ripetuta di tazarotene 0,1% gel per 13 giorni ha fatto riscontrare un livello plasmatico medio al picco dell'acido tazarotenico pari a 12 ± 8 ng/ml. Questi pazienti presentavano lesioni psoriasiche sull'8-18% della superficie corporea. In uno studio condotto su 24 pazienti affetti da psoriasi trattati per 3 mesi con tazarotene gel allo 0,05% e allo 0,1% si è riscontrata una C_{max} rispettivamente pari a $0,45 \pm 0,78$ ng/ml ed a $0,83 \pm 1,22$ ng/ml.

In uno studio clinico durato un anno con tazarotene gel allo 0,05% e allo 0,1%, il tazarotene è stato rilevato nel plasma in 3 dei 112 pazienti in concentrazioni < 1 ng/ml, mentre il suo metabolita attivo acido tazarotenico è stato rilevato in 31 pazienti. Solo 4 pazienti presentavano concentrazioni plasmatiche di acido tazarotenico superiori o pari a 1 ng/ml (max. 2,8 ng/ml).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità subacuta/cronica

La sicurezza d'impiego dell'applicazione topica quotidiana di tazarotene gel è stata rilevata in topi, ratti e cavie per periodi di tempo fino ad un anno. E' stata principalmente osservata un'irritazione cutanea reversibile. Nel caso delle cavie, è stato osservato che le irritazioni cutanee non erano completamente guarite dopo un periodo di recupero di 8 settimane. I ratti sono la specie più sensibile al tazarotene, come pure ad altri retinoidi. Nei ratti l'applicazione topica ha indotto gravi reazioni cutanee ed effetti sistemici clinicamente significativi simili ai retinoidi. Non è stato registrato alcun effetto sistemico indesiderato nelle altre specie.

Nelle scimmie cynomolgus la somministrazione orale di tazarotene alla dose di 0,025 mg/kg/die per un anno non ha provocato alcun effetto tossico. A dosaggi più elevati, si sono manifestati tipici sintomi di tossicità da retinoide.

Tossicità riproduttiva

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego del tazarotene nel corso della gravidanza. Effetti teratogeni ed embriotossici sono stati osservati dopo la somministrazione orale nel ratto e nel coniglio. In studi di applicazione topica durante lo sviluppo fetale, sono state osservate modifiche dello scheletro e diminuzione del peso alla nascita ed al termine del periodo di allattamento.

Sperimentazioni sugli animali suggeriscono che il tazarotene o il suo metabolita attivo vengano escreti nel latte materno e passino attraverso la barriera placentare.

Dopo applicazione topica del tazarotene in ratti di sesso maschile e femminile, non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità.

Mutagenicità/carcinogenicità

Studi *in vitro* e *in vivo* effettuati con il tazarotene non hanno fornito alcuna evidenza di un potenziale mutageno.

In studi a lungo termine sugli effetti di una somministrazione topica o per via orale nell'animale non si è rilevato alcun effetto cancerogeno.

In topi senza pelo esposti a raggi ultravioletti dopo l'applicazione topica di tazarotene è stato osservato un aumento dell'incidenza di fotocancerogenicità.

Tollerabilità locale

Il tazarotene gel presenta un considerevole potenziale irritante sulla cute di tutte le specie animali prese in esame.

L'instillazione di tazarotene gel nell'occhio di coniglio ha provocato un'irritazione con forte iperemia della congiuntiva, senza però provocare lesioni della cornea.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool benzilico;
Macrogol 400;
Glicole esilenico;
Carbomero 974P;
Trometamolo;
Polossamero 407;
Polisorbato 40;
Acido ascorbico;
Idrossianisolo butilato (E320);
Idrossitoluene butilato (E321);
Disodio edetato;
Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Tazarotene è sensibile agli agenti ossidanti e può essere soggetto ad idrolisi degli esteri in caso di contatto con sostanze basiche.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Dopo la prima apertura del contenitore: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 g, 15 g, 30 g, 50 g, 60 g e 100 g in tubo (alluminio, verniciato internamente con lacca epossifenolica) con tappo bianco in polipropilene.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pierre Fabre Italia S.p.A.

Via G. Washington, 70

20146 Milano - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZORAC gel acquoso 0,05% 10 g AIC n. 033248079
ZORAC gel acquoso 0,05% 15 g AIC n. 033248081
ZORAC gel acquoso 0,05% 30 g AIC n. 033248093
ZORAC gel acquoso 0,05% 50 g AIC n. 033248105
ZORAC gel acquoso 0,05% 60 g AIC n. 033248117
ZORAC gel acquoso 0,05% 100 g AIC n. 033248129

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/10/1997

Data del rinnovo più recente: 07/08/2007

11 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco