FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZORAC 0,05% gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tazaroteno .....0,05 g

Excipientes con efecto conocido:
Butilhidroxianisol .....0,05 g
Butilhidroxitolueno.....0,05 g

Para 100 g de gel

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.
ZORAC es un gel incoloro, ligeramente amarillo, entre translúcido y turbio.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ZORAC gel está indicado para el tratamiento tópico de la psoriasis en placas de leve a moderada, que afectan hasta un 10% de la superficie corporal.

4.2. Posología y forma de administración

.

Posología

ZORAC gel está disponible en dos concentraciones.
Para empezar el tratamiento con ZORAC, es recomendable empezar con ZORAC 0,05% de manera que se pueda evaluar la respuesta de la piel y la tolerancia antes de continuar con ZORAC 0,1% en caso de que fuera necesario.
El tratamiento con el gel de menor concentración se asocia con una incidencia algo menor de efectos adversos locales (ver las secciones 4.8 y 5).
El tratamiento con el gel de mayor concentración produce un efecto terapéutico más rápido y en un mayor número de casos. El médico deberá elegir la concentración a utilizar en base a las circunstancias clínicas y al principio de utilizar la menor concentración del medicamento que permita alcanzar el efecto deseado.
Dado que la eficacia y tolerabilidad del producto pueden variar de un paciente a otro, se recomienda que éste consulte a su médico una vez por semana, durante el inicio del tratamiento.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZORAC gel en niños menores de 18 años.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración

Se aplicará una fina película de gel, una vez al día (por la noche), solamente en las partes afectadas de la piel, evitando la aplicación en piel sana o pliegues de la misma. La aplicación no deberá sobrepasar el 10% de la superficie corporal (equivalente, aproximadamente, a la superficie total de un brazo).
Si la piel del paciente se resecara o irritara excesivamente, se recomienda aplicar a la superficie de la piel que va a ser tratada, un emoliente graso (sin ingredientes activos), a fin de mejorar la tolerabilidad. Para evitar la irritación de la piel sana alrededor de las placas psoriásicas, ésta se puede cubrir, por ejemplo, con una pasta de zinc.
Normalmente, el período de tratamiento es de hasta 12 semanas. Existe experiencia clínica disponible, especialmente sobre la tolerabilidad, que abarca períodos de hasta 12 meses.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad alprincipio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Mujeres que planean quedarse embarazadas.
- Lactancia.
- Dado que en algunas situaciones no existe todavía experiencia clínica, ZORAC no se deberá utilizar en el tratamiento de psoriasis pustulosa y psoriasis exfoliativa; el gel no se deberá aplicar en áreas intertriginosas, cara o zonas del cuero cabelludo cubiertas de pelo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberá evitarse el contacto de ZORAC con zonas de piel no afectadas por las lesiones psoriásicas, ya que su aplicación en piel sana, eczematosa, inflamada o afectadas por otras patologías, puede causar irritaciones.
Se recomendará al paciente lavarse las manos después de aplicar el gel a fin de evitar un contacto accidental con los ojos.

Cuando se traten lesiones psoriásicas en las manos, es necesario tener especial cuidado para evitar el contacto del gel con la cara o los ojos.

Si se produce irritación, suspender el tratamiento con ZORAC.

No se ha establecido la seguridad de uso en un área superior al 10% de la superficie corporal. Existe experiencia clínica limitada en el tratamiento de hasta un 20% de la misma.

Se aconsejará al paciente que evite la exposición excesiva a la luz UV (luz solar, solarium, terapia PUVA o UVB) durante el tratamiento con ZORAC (ver sección 5.3Datos preclínicos sobre seguridad).

ZORAC debe administrarse con precaución si el paciente también está tomando medicamentos conocidos como fotosensibilizantes (p. ej. tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas) debido a una mayor posibilidad de fotosensibilidad aumentada.

No se han realizado estudios sobre terapia oclusiva con ZORAC ó en combinación con otros antipsoriásicos (incluyendo champúes con brea). Para minimizar la interferencia con la absorción y evitar la extensión innecesaria del medicamento, no deberán aplicarse tópicamente emolientes ni cosméticos, una hora antes o después de la aplicación de ZORAC.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Deberán evitarse las terapias concomitantes con medicamentos y cosméticos que causen irritación o tengan un acusado efecto deshidratante.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en la ficha técnica. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo
ZORAC está contraindicado (ver sección 4.3) en el embarazo o en mujeres que planean quedarse embarazadas.
Si el producto se usa durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento y se informará a la paciente del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil, deberán ser advertidas de los riesgos potenciales, para que adopten las medidas anticonceptivas adecuadas, durante el tratamiento con ZORAC. Se debe considerar la posibilidad de que haya embarazo en pacientes en edad fértil en el momento de inicio del tratamiento.
Debe obtenerse un resultado negativo en el test de embarazo, durante las dos semanas anteriores al inicio del tratamiento con ZORAC gel debiendo éste empezar durante un ciclo menstrual normal.
El test de embarazo debe tener al menos una sensibilidad para gonadotropina coriónica humana (GCh) de 50 mlU/mL.

No se observaron malformaciones después de la aplicación dérmica en animales; sin embargo, se observaron alteraciones esqueléticas en los fetos, que podrían ser atribuibles a efectos sistémicos de los retinoides. Se observaron efectos teratogénicos después de la administración oral.

Lactancia
No se dispone de datos sobre la excreción del tazaroteno en la leche materna humana, pero los datos en animales indican que la excreción en la leche es posible. Por esta razón, no deberá utilizarse ZORAC gel durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se indica la frecuencia de las reacciones adversas surgidas de la experiencia clínica. La frecuencia se define como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy frecuentes:	Prurito, sensación de quemazón, eritema e irritación.
Frecuentes:	Descamación, erupciones no específicas, dermatitis de contacto irritante, sensibilidad en la piel, empeoramiento de la psoriasis, dolores punzantes, inflamación y sequedad en la piel.

La incidencia de las reacciones adversas parece depender de la concentración y duración del tratamiento. El gel de mayor concentración (0,1%) puede causar hasta un 5% más de casos de irritación severa de la piel, que el de concentración menor (0,05%), especialmente durante las primeras 4 semanas del tratamiento.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la post-comercialización con el uso de ZORAC gel en la práctica clínica. Al ser notificadas voluntariamente por un grupo de población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Ampollas, decoloración de la piel (incluyendo hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

El uso tópico excesivo de ZORAC puede producir un acentuado enrojecimiento de la piel, descamación o malestar local.

La ingestión accidental de ZORAC es una posibilidad teórica. En caso de producirse, se pueden presentar signos y síntomas asociados a una hipervitaminosis A (fuertes dolores de cabeza, náuseas, vómitos, letargo, irritabilidad y prurito) que serían probablemente reversibles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antipsoriásico tópico, Código ATC: D05AX05.

La eficacia terapéutica de ambos geles de tazaroteno empieza a manifestarse ya a la semana de iniciar el tratamiento. Se observó un buen efecto clínico en hasta un 65% de los pacientes después de 12 semanas de tratamiento.

El efecto terapéutico del gel de mayor concentración se manifiesta antes y con una eficacia más marcada.

En diversos estudios en los que los pacientes fueron evaluados también durante un período de 12 semanas post-tratamiento, se observó que persistía cierto beneficio clínico, sin diferencia entre la concentración más alta y la más baja respecto a éste efecto.

El tazaroteno pertenece a la clase de los retinoides acetilénicos. Es un profármaco que en la piel, mediante hidrólisis del grupo éster, se transforma en su forma libre activa: el ácido tazaroténico.

El ácido tazaroténico es el único metabolito conocido del tazaroteno con actividad retinoide.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El metabolito activo regula específicamente la expresión de los genes, modulando la proliferación, la hiperplasia y la diferenciación celular en una amplia gama de tejidos, como lo han demostrado los estudios realizados *in vivo* e *in vitro*.

El mecanismo de acción exacto del tazaroteno en psoriasis es aún desconocido. La mejoría de los pacientes psoriásicos está asociada con la restauración de la morfología cutánea normal, la reducción de los marcadores de inflamación ICAM-1 y HLA-DR, y con la disminución de los marcadores de hiperplasia epidérmica y de diferenciación anormal, (tales como el aumento de la transglutaminasa queratinocítica, involucrina y queratina 16).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales

Absorción

Los resultados de un estudio farmacocinético con aplicación tópica única de ^{14}C - tazaroteno gel al 0,1%, sobre piel normal bajo oclusión, mostraron que se absorbe aproximadamente un 5% de la dosis.
Después de una aplicación tópica única de tazaroteno gel sobre un área del 20% de la superficie corporal durante 10 horas en voluntarios sanos, el tazaroteno no se detectó en plasma. Después de aproximadamente 15 horas, los niveles máximos del metabolito activo, ácido tazaroténico, en plasma fueron de 0,3 $\pm$ 0,2 ng/ml (para la concentración al 0,05%) y de 0,5 $\pm$ 0,3 ng/ml (gel al 0,1%). El AUC fue un 40% más alto para el gel al 0,1% que para el gel al 0,05%. Por tanto, la absorción sistémica de las dos concentraciones del gel no es estrictamente proporcional a la dosis.
La aplicación tópica repetida del gel al 0,1% durante 7 días produjo niveles máximos de ácido tazaroténico en plasma de 0,7 $\pm$ 0,6 ng/ml después de 9 horas.

Biotransformación

Después de la aplicación tópica, el tazaroteno se transforma por hidrólisis en su ácido libre, el ácido tazaroténico, y por metabolismo oxidativo en sulfóxido inactivo y derivados sulfonados.

Eliminación

Se detectaron metabolitos secundarios del ácido tazaroténico (sulfóxido, sulfona y un derivado oxigenado del ácido tazaroténico) en orina y heces humanas. La semivida de eliminación del ácido tazaroténico después de su aplicación tópica es de aproximadamente 18 horas en personas sanas y psoriásicas.
Después de la administración intravenosa, la semivida del tazaroteno fue de aproximadamente 6 horas y la del ácido tazaroténico de 14 horas.

b) Características después de la aplicación a pacientes

Después de una aplicación tópica única (sin oclusión) de ^{14}C - tazaroteno gel al 0,1% en lesiones psoriásicas durante 10 horas, un 4,5% de la dosis fue recuperada en la capa córnea de la piel y un 2,4% en las capas epidermis/dermis. Menos del 1% de la dosis fue absorbida sistémicamente. Más del 75% de la eliminación del fármaco tuvo lugar dentro de 72 horas.
En un estudio reducido con cinco pacientes y aplicación tópica repetida de tazaroteno gel al 0,1% durante 13 días, las concentraciones máximas en plasma del ácido tazaroténico alcanzaron un valor medio de 12 $\pm$ 8 ng/ml. Estos pacientes presentaban lesiones psoriásicas en un área de 8 a 18% de la superficie corporal.
En un estudio más extenso con 24 pacientes psoriásicos se aplicó tazaroteno gel al 0,05% y al 0,1% durante 3 meses, obteniéndose una $C_{máx}$ de 0,45 $\pm$ 0,78 ng/ml y 0,83 $\pm$ 1,22 ng/ml, respectivamente.
En un estudio clínico de un año de duración con tazaroteno gel al 0,05% y al 0,1%, se detectaron concentraciones de tazaroteno en plasma, inferiores a 1 ng/ml en 3 de los 112 pacientes, mientras que el

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

metabolito activo, ácido tazaroténico, fue detectado en 31 pacientes. Solo cuatro pacientes presentaron concentraciones de ácido tazaroténico en el plasma, mayores o iguales a 1 ng/ml (máximo 2,8 ng/ml).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica/subaguda
Se estudió la seguridad de aplicaciones tópicas diarias de tazaroteno gel en ratones, ratas y cobayas durante períodos de hasta un año, siendo la observación más importante, la irritación reversible de la piel. En el caso del cobaya, tras un periodo de restablecimiento de 8 semanas, se observó una recuperación incompleta de la irritación de la piel. La rata parece ser la especie más sensible al tazaroteno, así como a otros retinoides. En este animal, la aplicación tópica indujo reacciones graves en la piel y reacciones sistémicas clínicamente significativas, similares a las producidas por otros retinoides. No se observaron reacciones sistémicas adversas en las otras especies.
En monos *cynomolgus* la administración de dosis orales de 0,025 mg/kg/día durante un año no produjo reacciones tóxicas. Con dosis más elevadas, se observaron los síntomas típicos de la toxicidad retinoide.

Toxicidad de la reproducción
La seguridad de uso durante el embarazo no ha sido establecida. En ratas y conejos se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos después de la administración oral. En estudios de la aplicación tópica durante el desarrollo fetal se observaron alteraciones esqueléticas y un peso menor de la cría en el momento de nacer y al final del período de lactancia.
Los ensayos con animales sugieren que el tazaroteno o su metabolito activo atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.
Tras la aplicación tópica, no se registraron efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad
Los estudios *in vitro e in vivo*, realizados con tazaroteno no evidenciaron potencial mutagénico.
En los estudios a largo plazo con aplicación tópica y oral en animales no se observaron efectos carcinogénicos.
En un estudio con ratones sin pelo, expuestos a la luz ultravioleta después de la aplicación tópica del tazaroteno, se registró una mayor incidencia de efectos fotocarcinógenos.

Tolerancia local
Tazaroteno gel tiene un considerable potencial irritante de la piel para todas las especies animales estudiadas. La instilación de tazaroteno gel en el ojo de conejo, produjo una irritación con acusada hiperemia en el tejido conjuntivo, pero sin lesión corneal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol bencílico, macrogol 400, hexilenglicol, carbómero 974P, trometamol, poloxámero 407, polisorbato 40, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (E320), butilhidroxitolueno (E321), edetato disódico, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

El tazaroteno es sensible a los agentes oxidantes, pudiendo hidrolizarse en presencia de bases.

6.3. Periodo de validez

3 años.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Una vez abierto el envase: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de 10 g, 15 g, 30 g, 50 g, 60 g y 100 g de gel (aluminio interiormente recubierto, epoxifenólico) con tapón de polipropileno blanco.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEM: 61.862

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Última renovación: 7 agosto 2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios