

**1. Name of the medicinal product:** Tazaro 0.1%, gel

**2. Qualitative and quantitative composition :**

**Active substance:** Tazarotene 0.1 g For 100 g of gel .

For a full list of excipients, see section 6.1.

**3. Pharmaceutical form :** Gel.

**4. Clinical particulars:**

**4.1 Therapeutic indications:** For the topical treatment of mild to moderate plaque psoriasis involving up to 10% body surface area.

**4.2 Posology and method of administration:** To initiate a treatment with Tazaro it is advisable to start with Tazaro 0.05% in order to evaluate the skin response and tolerance before progressing to Tazaro 0.1% if necessary. Treatment with the lower concentration gel is associated with a somewhat lower incidence of local adverse events (see sections 4.8 Undesirable effects and 5. Pharmacological Properties).

Treatment with the higher concentration gel gives a faster and numerically higher response rate. The physician should choose the concentration to be used based on clinical circumstances and the principle of using the least concentration of drug to achieve the desired effect.

Individual variations with respect to efficacy and tolerability are possible. It is thus advisable for patients to consult their physician on a weekly basis when initiating therapy.

A thin film of the gel should be applied once daily in the evening; care should be taken to apply it only to areas of affected skin, avoiding application to healthy skin or in skin folds. Treatment is limited to 10% body surface area (approximately equivalent to the total skin area of one arm).

If the patient experiences more drying or irritation, an effective greasy emollient (without pharmacologically active ingredients) can be applied to the areas of the skin to be treated to improve tolerability. Healthy skin around the psoriatic plaques can be covered by using zinc paste, for example, to prevent irritation. Usually, the treatment period is up to 12 weeks. Clinical experience, particularly on tolerability, is available on periods of use up to 12 months.

**4.3 Contraindications:**

- Hypersensitivity to any ingredient of the medication(s)
- Pregnancy or in women planning a pregnancy (see section 4.6 Pregnancy and lactation)
- Breast-feeding mothers

- Since there is, as yet, no clinical experience, Tazaro should not be used in the treatment of psoriasis pustulosa and psoriasis exfoliativa, and the gel should not be applied to intertriginous areas, to the face or to hair-covered scalp.

**4.4 Special warnings and precautions for use:** Care should be taken to ensure that Tazaro is applied only to psoriatic lesions, as application to normal, eczematous or inflamed skin or skin affected by other pathologies may cause irritation.

Patients should be advised to wash their hands after application of the gel to avoid accidental transfer to the eyes.

If psoriatic areas on the skin of the hands are being treated, particular care should be taken to ensure that no gel is transferred to facial skin or the eyes. If skin irritation develops, treatment with Tazaro should be interrupted.

The safety of use on more than 10% of the body surface area has not been established. There is limited experience of application to up to 20% of the body surface area.

Patients should be advised to avoid excessive exposure to UV light (including sunlight, use of a solarium, PUVA or UVB therapy) during treatment with Tazaro (see section 5.3 Preclinical safety data).

No therapeutic studies using Tazaro under occlusion or concomitantly with other antipsoriatic agents (including tar shampoos) have been carried out. To minimise interference with absorption and to avoid unnecessary spreading of the medication, topical application of emollients and cosmetics should not be applied within 1 hour of applying Tazaro.

The safety and efficacy of Tazaro have not been established in patients under the age of 18 years.

This medicinal product contains butylhydroxyanisole and butylhydroxytoluene and therefore may cause local skin reactions (e.g. contact dermatitis) or irritation to the eyes and mucous membranes.

**4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:**

Concomitant use of pharmaceutical and cosmetic preparations which cause irritation or have a strong drying effect should be avoided.

**4.6 Pregnancy and lactation:**

**Pregnancy:** Tazaro gel is contraindicated in women who are or may become pregnant (see 4.3). If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, treatment should be discontinued and the patient apprised of the potential hazard to the foetus. Women of child-bearing potential should be warned of the potential risk and use adequate birth control measures when Tazaro gel is used. The possibility that a woman of childbearing potential is pregnant at the time of institution of therapy should be considered. A negative result for pregnancy test having a sensitivity down to at least 50 mIU/mL for human chorionic gonadotropin (hCG) should be obtained within 2 weeks prior to Tazaro gel therapy, which should begin during a normal menstrual period. Although in animals no malformations were observed after dermal application, skeletal alterations were seen in the foetuses, which may be attributable to systemic retinoid effects. Teratogenic effects were observed after oral administration.

**Lactation:** Although no data are available on the excretion of tazarotene in human milk, animal data indicate that excretion into milk is possible. For that reason Tazaro gel should not be used during breast-feeding.

**4.7 Effects on ability to drive and use machines:** None known.

**4.8 Undesirable effects:** The most frequently reported adverse reactions in controlled clinical trials of Tazaro in the treatment of psoriasis were pruritus (incidence 20-25%), burning, erythema, and irritation (10-20%), desquamation, non-specific rash, irritated contact dermatitis, skin pain, and a worsening of psoriasis (5-10 %).

More rarely observed were stinging and inflamed and dry skin (1-3 %). The incidence of adverse reactions appears to be concentration-related and dependent on duration of use.

The higher concentration gel (0.1%) may cause up to 5% more cases of severe skin irritation than the lower concentration gel (0.05%), especially during the first 4 weeks of use. Furthermore skin discoloration might occur.

**4.9 Overdose:** Excessive dermal use of Tazaro may result in marked redness, peeling, or local discomfort.

Inadvertent ingestion of Tazaro is a theoretical possibility. In such a case, the signs and symptoms associated with hypervitaminosis A (severe headache, nausea, vomiting, drowsiness, irritability, and pruritus) may occur. However, it is likely that these symptoms would prove to be reversible.

**5. Pharmacological properties:** Both gels have demonstrated therapeutic effects as early as 1 week after commencement of a course of treatment. A good clinical response was seen in up to 65% of the patients after 12 weeks of treatment.

The therapeutic effect of the higher concentration gel is more rapidly apparent and the efficacy more marked.

In various studies in which patients were also evaluated for 12 weeks following

cessation of therapy, it was found that patients continued to show a certain clinical benefit, however, no difference between the higher and lower concentrations with regard to this effect was observed.

**5.1 Pharmacodynamic properties:**

Pharmacotherapeutic group: { GROUP TOPICAL ANTIPSORIATIC AGENT, ATC-code: D05AX05}

Tazarotene, a member of the acetylenic class of retinoids, is a prodrug which is converted to its active free form, tazarotenic acid, by de-esterification in the skin area.

Tazarotenic acid is the only known metabolite of tazarotene to have retinoid activity.

The active metabolite specifically regulates gene expression, thus modulating cell proliferation, hyperplasia, and differentiation in a wide range of tissues, as has been demonstrated in vitro and in vivo trials.

The exact mechanism of action of tazarotene in psoriasis is, as yet, unknown. Improvement in psoriatic patients occurs in association with restoration of normal cutaneous morphology, and reduction of the inflammatory markers ICAM-1 and HLA-DR, and of markers of epidermal hyperplasia and abnormal differentiation, such as elevated keratinocyte transglutaminase, involucrin, and keratin 16.

**5.2 Pharmacokinetic properties:**

**a) General characteristics :**

**Absorption:** Results of a pharmacokinetic study of single topical application of 0.1% <sup>14</sup>C-tazarotene gel show that approximately 5% is absorbed when applied to normal skin under occlusion.

After a single topical application of tazarotene gel to 20% body surface area for 10 hours in healthy volunteers, tazarotene was not detectable in the plasma. Maximum plasma levels for the active metabolite tazarotenic acid of 0.3 ± 0.2 ng/ml (for the 0.05% strength) and 0.5 ± 0.3 ng/ml (0.1% gel) were measured after approximately 15 hours. The AUC was 40% higher for the 0.1% gel compared with the 0.05% gel. Thus, the two strengths of the gel are not strictly dose proportional with respect to systemic absorption.

Repeated topical application of the 0.1% gel over 7 days led to maximum plasma levels for tazarotenic acid of 0.7 ± 0.6 ng/ml after 9 hours.

**Biotransformation:** After dermal application, tazarotene undergoes esterase hydrolysis to form its free acid, tazarotenic acid, and oxidative metabolism to form inactive sulphoxide and sulphone derivatives.

**Elimination:** Secondary metabolites of tazarotenic acid (the sulphoxide, the sulphone and an oxygenated derivative of tazarotenic acid) have been detected in human urine and faeces. The elimination half-life of tazarotenic acid after dermal application of tazarotene is approximately 18 hours in normal and psoriatic subjects.

After intravenous administration, the half-life of tazarotene was approximately 6 hours and that of tazarotenic acid 14 hours.

**b) Characteristics after use in patients:** After single topical application of 0.1% <sup>14</sup>C-tazarotene gel for 10 hours to psoriatic lesions (without occlusion), 4.5% of the dose was recovered in the stratum corneum and 2.4% in the epidermal/dermal layers. Less than 1% of the dose was absorbed systemically. More than 75% of drug elimination was completed within 72 hours.

In a small five patient study, repeated topical application of tazarotene 0.1% gel over 13 days results in a mean peak plasma level of tazarotenic acid of 12 ± 8 ng/ml. These patients had psoriatic lesions on 8-18% of body surface area. In a larger 24 psoriatic patient study, tazarotene 0.05% and 0.1% gels were applied for 3 months and yielded a C<sub>max</sub> of 0.45 ± 0.78 ng/ml and 0.83 ± 1.22 ng/ml, respectively.

In a 1 year clinical study with 0.05% and 0.1% tazarotene gel, tazarotene was detected in 3 out of 112 patients at plasma concentrations below 1 ng/ml, while its active metabolite tazarotenic acid was found in 31 patients. Only four patients had plasma concentrations of tazarotenic acid greater than or equal to 1 ng/ml (maximum 2.8 ng/ml).

**5.3 Preclinical safety data:**

**Subacute / Chronic toxicity:**

The safety of daily dermal application of tazarotene gel was tested in mouse, rat and mini-pig over periods of up to one year. The main observation was reversible skin irritation. In the case of the mini-pig, an incomplete healing of the dermal irritation was observed after an 8 week recovery period. The rat appears to be the most sensitive species to tazarotene, as is the case with other retinoids. Here, dermal application induced severe skin reactions and clinically significant retinoid-like systemic effects. No adverse systemic effects were observed in the other species.

After oral administration of 0.025 mg/kg/day for 1 year in the cynomolgus monkey, no toxic effects were observed. At higher doses, typical symptoms of retinoid toxicity were seen.

**Reproductive toxicity:**

Safety of use during pregnancy has not been established. Teratogenic and embryotoxic effects were observed after oral administration in the rat and rabbit. In dermal application studies during foetal development, skeletal alterations and decreased pup weight at birth and at the end of the lactation period were observed.

Animal tests suggest that tazarotene or its active metabolite is excreted in breast milk and passes the placenta barrier.

No effects on fertility are reported after topical application in the male and female rat.

**Mutagenicity / carcinogenicity:** No evidence of a mutagenic potential of tazarotene has been reported in vitro and in vivo trials.

In long term investigations of the effects of dermal and oral administration in animals, no carcinogenic effects were observed.

There was an increased incidence of photocarcinogenic effects in the hairless mouse when exposed to UV light after topical application of tazarotene.

**Local tolerability:** Tazarotene gel has a considerable irritative potential on skin in all animal species investigated.

Installation of tazarotene gel in the eye of the rabbit resulted in irritation with marked hyperaemia of the conjunctiva, but there was no corneal damage.

**6. Pharmaceutical particulars:**

**6.1 List of excipients:** Polysorbate 80, Polysorbate 60, Propylene Glycol, Butylated hydroxy toluene, Carbomer 940P, Trolamine, Edetic acid, Benzyl alcohol, Purified water.

**6.2 Incompatibilities:** Tazarotene is susceptible to oxidising agents and may undergo ester hydrolysis when in contact with bases.

**6.3 Shelf life:** 3 years.

**6.4 Special precautions for storage:** Do not exceeding 30°C.

**6.5 Nature and contents of container:** 15 g in aluminium tube

**6.6 Special precautions for disposal and other handling:** No special requirements.

Manufactured by:  
Egyptian Group for Pharmaceutical Industries.



### إسم الشركة:

### ١- ماهو تازارو جيل وماهو استخدامه؟

تازارو هو علاج لآداء الصدفية. يستخدم على الجلد. تازارو يستخدم لعلاج الصدفية اللويحية الخفيفة والمعتدلة إذا كانت المنطقة التي تحتاج إلى علاج صغيرة أو أقل من ١٠٪ من مساحة سطح الجسم مصابة، وهي توفق حوالي مساحة الجلد في ذراع واحد.

### ٢- قبل إستخدام تازارو جيل :

- لا تستخدم تازارو جيل.
- فرط الحساسية لتازاروتين أو أي من مكونات المستحضر.
- في حالة الحمل و الرضاعة الطبيعية.
- للأطفال أقل من ١٨ سنة.
- لعلاج الصدفية المصحوبة بصديد ، أو زيادة تكوين القشور.
- علي الوجه.
- علي منطقة فروة الرأس المغطاة بالشعر.
- المناطق المغطاة بالشعر المبلل مثل الإبط والفخذ.
- تحت الضمادات المحكمة الإنعزال و الغلق (الضمادات المسدودة) أو مع الأدوية الأخرى المستخدمة للصدفية كاستخدام ظاهري و تشمل الشامبو المحتوي علي قطران الفحم.
- عناية خاصة قبل استخدام تازارو جيل.
- لاتدنه تازارو جيل علي مساحة أكبر من ١٠٪ من مساحة الجسم (توافق حوالي مساحة الجلد في ذراع واحد).
- ضع تازارو جيل علي المنطقة المصابة فقط. وضع تازارو جيل علي مناطق أخرى قد يؤدي إلى تهيج الجلد.
- في حالة صدفية اليد، يجب الحرص الشديد حتي لا تضع أي جيل علي الوجه أو في العين. في حالة ملامسة العين يجب شطفها بكثير من الماء.
- يجب تجنب التعرض بشكل كبير للأشعة فوق البنفسجية أثناء العلاج.

### إستخدام ادوية أخرى:

يجب إبلاغ الطبيب في حالة إستخدام أي دواء آخر. الإستخدام المتزامن لأدوية أخرى علي الجلد يجب تجنبها إذا كانت لها تأثير جاف وهذا ينطبق علي ادوية معينة مثل المطهرات و مستحضرات التجميل مثل الصابون و الشامبو. مع ذلك إذا كنت تستعمل هذه المنتجات ينصح بترك ساعة قبل و بعد إستخدام التازارو جيل. يجب عدم إستخدام الشامبو المحتوي علي قطران الفحم.

### الحمل و الإرضاع :

لا يستخدم أثناء الحمل و الرضاعة الطبيعية (يمر في اللبن). الدراسات علي الحيوانات كشفت أضرار علي الجنين. السيدات في سن الحمل يجب إعلامهم بالمخاطر المحتملة و إستخدام وسيلة لمنع الحمل أثناء العلاج بتازارو جيل . إذا تم إكتشاف الحمل أثناء العلاج يجب إيقاف استخدامه و إستشارة الطبيب فوراً.

### القيادة و إستخدام الآلات:

لا يؤثر تازارو علي القدرة علي القيادة أو إستخدام الآلات. معلومات هامة حول مكونات المستحضر: يحتوي المستحضر علي بيوتابل هيدروكسي تولوين. يمكن أن يسبب بعض التفاعلات الموسمية مثل التهابات بالجلد ، تهيج بالعين و الجلد و الغشاء المخاطي.

### ٣- كيفية استخدام تازارو: يجب استخدام تازارو كما وصف الطبيب

**الجرعة و فترة العلاج:** توضع طبقة رقيقة من تازارو جيل مرة واحدة يومياً (مساءً) علي المنطقة المصابة. العلاج يستمر في الأغلب لمدة تصل إلى ٣ أشهر. التجارب اكدت امكانية تحمل العلاج لفترة تصل الي ١٢ شهر.

### طريقة الاستعمال:

- يستخدم طرف الغطاء لفتح الانبوبة.
- ينشف الجلد جيداً قبل استخدام تازارو جيل.
- يوضع تازارو جيل فقط علي المنطقة المصابة. لا يستخدم تازارو جيل علي الجلد السليم، الأكريمي أو الملتهب لامكانية حدوث تهيج بالجلد(حكة، احمرار، التهاب).
- لاتدنه تازارو جيل علي مساحة أكبر من ١٠٪ من مساحة الجسم (توافق حوالي مساحة الجلد في ذراع واحد).
- لا تغطي المنطقة المعالجة بضمادات.
- يجب شطف اليدين جيداً بعد وضع الجيل ما لم يكن العلاج لليدين. لا تضع الجيل في العين.
- في حالات الجلد الجاف جدا او الجلد المتهيج ينصح باستخدام

مرهم ذو اساس دهني خامل قبل استخدام تازارو جيل بساعة وذلك لتحسين تحمل العلاج و/أو وضع مرهم زنك علي الجلد السليم حول المنطقة المصابة.

• يجب عدم استخدام مستحضرات العناية بالجلد او مستحضرات التجميل في خلال ساعة قبل او بعد استخدام تازارو جيل. إذا تم استخدام اي من هذه المستحضرات يجب التأكد من امتصاصها كاملة عن طريق الجلد قبل استخدام تازارو جيل.

• في حالة تهيج الجلد، يجب إيقاف العلاج بتازارو جيل، ويجب إستشارة الطبيب المعالج.

**الأطفال:** سلامة و فاعلية تازارو جيل لم يتم التحقق منها لعلاج المرضى أقل من ١٨ عام.

**كبار السن:** لا توجد أي تحذيرات خاصة بالمرضى كبار السن. **في حالة إستخدام جرعة أكبر من المحددة:** جرعة زائدة علي الجلد يمكن أن تؤدي الي احمرار ، قشر و عدم راحة. إذا تم بلع تازارو جيل أعراض مثل التي تصاحب الجرعات العالية من فيتامين أ تظهر و تشمل صداع شديد، قيء، إعياء، هياج، حكة في الجلد. و من المتوقع زوال هذه الأعراض في حالة إستمرار الأعراض يجب إبلاغ الطبيب فوراً.

تازارو جيل مخصص للإستخدام الظاهري مرة واحدة يومياً. زيادة الإستخدام لن يوفر نتيجة أسرع أو أفضل.

**في حالة نسيان جرعة :** في حالة نسيان جرعة من تازارو جيل. لا يجب استخدام جرعة أكبر لتصحيح الوضع. عد الي الإستخدام بالطريقة الطبيعية مرة واحدة يومياً (في المساء).

**٤- الآثار الجانبية:** مثل جميع الأدوية يمكن حدوث بعض الآثار الجانبية مع تازارو جيل.

لتقييم الآثار الجانبية ، تم إستخدام وصف نسبة الحدوث التالي: شائعة الحدوث: تحدث في أكثر من ١ من كل ١٠ مرضي. مالوفة: تحدث في أقل من ١ من كل ١٠ مرضي و لكن أكثر من ١ من ١٠٠ مرضي.

غير مالوفة: تحدث في أقل من ١ من كل ١٠٠ مرضي و لكن أكثر من ١ من كل ١٠٠٠ مرضي.

نادرة: تحدث في أقل من ١ من كل ١٠٠٠ مرضي و لكن أكثر من ١ من كل ١٠٠٠٠ مرضي.

شديدة الندرة: تحدث في أقل من ١ من كل ١٠٠٠٠ مرضي و تشمل التقارير المنعزلة.

**الآثار الجانبية التي ظهرت أثناء العلاج بتازاروتين جيل هي:**

• إضطرابات الجلد و انسجة تحت الجلد:

• آثار جانبية شائعة الحدوث:

• حكة بالجلد، إحساس بحرقان في الجلد، إحمرار و تهيج بالجلد. آثار جانبية مالوفة:

• قشر، طفح جلدي غير محدد، التهابات بالجلد نتيجة تفاعل مع بعض المواد، ألم بالجلد ، تقاقم الصدفية، لسعة و إلتهاب وجفاف الجلد.

نسبة حدوث هذه الآثار الجانبية ترتبط بالجرعة و فترة العلاج. التركيز الأعلى قد يسبب تهيج بالجلد أكثر من التركيز الأقل وخصوصاً في الأربعة أسابيع الأولى من العلاج.

بعد استخدام تازارو جيل بعض الأشخاص يشعروا بإحساس بحكة، حرقان أو لسعة في المنطقة المصابة. هذا الإحساس يقل مع تعود الجلد علي الدواء. أبلغ الطبيب في حالة إذا كان تهيج الجلد مزعجاً. علاوة علي ذلك قد يحدث تلون للجلد.

في حالة تحول أي من الآثار الجانبية الي أثر خطير، أو ظهور آثار جانبية غير مدرجة في النشرة يجب إبلاغ الطبيب فوراً.

### ٥- العبوة وظروف التخزين :

يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال.

تحفظ الأنبوبة مغلقة بإحكام بين الاستخدام.

لا تستخدم أي بواقي من تازارو جيل بعد ٦ أشهر من فتح العبوة. يحفظ في درجة حرارة لا تتعدى ٣٠ درجة مئوية.

علبة كرتون تحتوي علي أنبوبة ألومنيوم ١٥ جم ونشرة مرفقة .

**بيان التركيب:**

المواد الفعالة: تازاروتين ٠.١%

المواد الغير فعالة: بولي سوربات ٨٠، بولي سوربات ٦٠، بروبايلين جلايكول، بيوتانيد هيدروكسي تولوين، كاربومير ٩٤٠ ب، ترولامين، حمض إيديك، كحول بنزاييل، ماء.

### إنتاج:

المجموعة المصرية للصناعات الدوائية.