

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Tatopic 0,1%

Tacrolimus 1 mg/g
(Dạng dạng tacrolimus monohydrat)

Đề xạ tằm tây trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc khi dùng

Thành phần: Mỗi 1 g thuốc có chứa:

Thành phần hoạt chất: Tacrolimus 1 mg dưới dạng tacrolimus monohydrat.

Thành phần tá được: Liquid paraffin, propylen carbonat, white beeswax, vaselin.

Dạng bào chế: Thuốc mỡ bôi ngoài da

Mô tả: Thuốc mỡ đồng nhất, màu trắng đến hơi vàng.

Chỉ định

Tatopic 0,1% được chỉ định điều trị cho người lớn và thanh thiếu niên (từ 16 tuổi trở lên) trong các trường hợp:

Điều trị đợt bùng phát:

Điều trị viêm da dị ứng từ mức độ trung bình đến nặng không đáp ứng đầy đủ hoặc không dung nạp các liệu pháp điều trị thông thường như corticosteroid bôi tại chỗ.

Điều trị duy trì:

Điều trị viêm da dị ứng từ trung bình đến nặng để phòng ngừa các đợt bùng phát và các đợt kéo dài ở những bệnh nhân có tần suất bệnh cao (xảy ra trên 4 lần mỗi năm), những người đã có đáp ứng với liệu pháp điều trị tối đa trong 6 tuần với 2 lần sử dụng thuốc này mỗi ngày (tần thương biến mất, gần như biến mất hoặc chỉ còn nhẹ).

Liều lượng và cách dùng

Tatopic 0,1% nên được sử dụng một lần mỗi ngày ở cơ kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh viêm da dị ứng.

Đường dùng: Thuốc mỡ bôi da.

Điều trị đợt bùng phát:

Tatopic 0,1% có thể sử dụng trong điều trị ngắn hạn hoặc điều trị gián đoạn dài ngày. Không nên sử dụng liên tục dài ngày. Bắt đầu điều trị từ khi xuất hiện những dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên của bệnh. Mỗi vùng da bị bệnh nên được điều trị đến khi tổn thương biến mất, gần như biến mất hoặc chỉ còn nhẹ.

Sau đó thuốc được bôi lại khi phù hợp với bệnh nhân để điều trị duy trì. Khi xuất hiện các triệu chứng thể hiện bệnh tái phát, nên dùng thuốc trở lại.

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 16 tuổi trở lên):

Điều trị ban đầu: sử dụng thuốc mỡ tacrolimus 0,1% 2 lần /ngày cho đến khi hết tổn thương.

Điều trị tái phát: sử dụng thuốc mỡ tacrolimus 0,1% 2 lần /ngày.

Nên giảm tần suất sử dụng hoặc sử dụng thuốc mỡ tacrolimus 0,03% thay thế nếu tình trạng lâm sàng cho phép. Triệu chứng thường được cải thiện trong vòng 1 tuần đầu điều trị. Nếu không thấy triệu chứng cải thiện sau 2 tuần điều trị, nên xem xét các lựa chọn liệu pháp khác.

Người cao tuổi:

Các nghiên cứu cụ thể chưa được tiến hành trên người cao tuổi. Tuy nhiên, dựa trên kinh nghiệm lâm sàng có sẵn trên các bệnh nhân cho thấy không cần hiệu chỉnh liều với các đối tượng này.

Trẻ em:

Trẻ em (từ 2 đến 16 tuổi) nên sử dụng thuốc mỡ tacrolimus 0,03%

Thuốc mỡ tacrolimus không nên được sử dụng ở trẻ em dưới 2 tuổi cho đến khi có thêm dữ liệu.

Điều trị duy trì:

Bệnh nhân đáp ứng với điều trị bằng thuốc mỡ tacrolimus 2 lần mỗi ngày trong 6 tuần (tổn thương biến mất, gần như biến mất hoặc còn nhẹ) phù hợp để điều trị duy trì.

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 16 tuổi trở lên):

Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên nên được sử dụng Tatopic 0,1%. Thuốc được sử dụng 2 ngày/tuần, mỗi ngày một lần (ví dụ thứ 2 và thứ 5, mỗi ngày sử dụng một lần) vào các khu vực bị viêm da dị ứng để ngăn chặn cơn bùng phát. Các lần sử dụng nên cách nhau từ 2-3 ngày.

Sau 12 tháng điều trị, bác sĩ tiến hành đánh giá lại tình trạng bệnh nhân và quyết định xem có nên tiếp tục điều trị duy trì hay không do sự thiếu đủ liệu an toàn khi điều trị duy trì sau 12 tháng.

Nếu có dấu hiệu bùng phát bệnh, bắt đầu điều trị lại 2 lần/ngày (xem phần điều trị bùng phát).

Người cao tuổi:

Các nghiên cứu cụ thể chưa được tiến hành trên người cao tuổi (xem phần điều trị bùng phát).

Trẻ em:

Bệnh em (từ 2 đến 16 tuổi) nên sử dụng thuốc mỡ tacrolimus có hàm lượng là 0,03 %.

Không nên sử dụng thuốc ở trẻ em dưới 2 tuổi cho đến khi có thêm dữ liệu.

Cảnh giác:

Tatopic 0,1% được bôi thành một lớp mỏng đều đặn vào da bị bệnh hoặc thường xuyên bị bệnh. Thuốc có thể sử dụng ở bất kỳ vùng da nào trên cơ thể, bao gồm cả vùng mặt, cổ hay các nếp gấp trên cơ thể, từ niêm mạc. Không nên sử dụng thuốc khi băng kín vì cách sử dụng này chưa được nghiên cứu trên các bệnh nhân.

Chống chỉ định

Bệnh nhân mắc cảm với tacrolimus, các macrolid nói chung hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Giám thiểu tiếp xúc da với ánh sáng mặt trời, tia cực tím (UV) trong phòng tắm nắng và điều trị với UVB hoặc phơi nắng UVA với psoralens (PUVA) khi dùng thuốc này. Các bác sĩ nên tư vấn cho bệnh nhân về cách chống nắng thích hợp như giảm thời gian đi dưới ánh mặt trời, sử dụng kem chống nắng và bảo vệ da bằng trang phục phù hợp. Không sử dụng thuốc mỡ tacrolimus 0,1% ở các vùng tổn thương có khả năng ác tính hay tiến ác tính.

Sự tiến triển của bất kì dấu hiệu mới nào khác so với bệnh eczema trước đó trong vùng da điều trị nên được bác sĩ đánh giá. Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở bệnh nhân có miễn khuyết trên da, ví dụ như hội chứng Netherton, lamellar ichthyosis, generalized erythroderma (chứng đỏ da bong tróc da toàn thân), hay bệnh Graft Versus Host Disease. Những tình trạng da này có thể làm tăng hấp thu toàn thân với tacrolimus. Đường uống cũng không được khuyến cáo trong điều trị ở những tình trạng này. Đã có tình trạng tăng tacrolimus máu được báo cáo sau lưu hành ở những bệnh nhân này. Bệnh nhân nên được đánh giá liên tục trong quá trình điều trị về đáp ứng điều trị và nhu cầu điều trị liên tục.

Chưa có đủ liệu về khả năng ức chế miễn dịch tại chỗ (có thể dẫn đến nhiễm trùng hoặc tình trạng da ác tính) khi điều trị thời gian dài (ví dụ trong khoảng thời gian nhiều năm).

Tatopic 0,1% chứa hoạt chất tacrolimus là một chất ức chế calcineurin. Ở những bệnh nhân ghép tạng, phơi nhiễm toàn thân kéo dài với các chất ức chế miễn dịch mạnh kéo theo với việc sử dụng các chất ức chế calcineurin toàn thân có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển u lympho và ung thư da ác tính. Ở những bệnh nhân sử dụng thuốc mỡ tacrolimus, các trường hợp bệnh ác tính, bao gồm da (lồng thư lympho-T ở da) và những ung thư lympho khác và ung thư da khác đã được báo cáo. Không sử dụng thuốc ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải khi đang điều trị với các chất ức chế miễn dịch.

Nồng độ tacrolimus trong hệ tuần hoàn là không đáng kể ở những bệnh nhân viêm da dị ứng được điều trị bằng thuốc.

Bệnh bạch huyết được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là không phổ biến (0,8%). Phần lớn các ca có liên quan đến nhiễm trùng (da, hô hấp, răng) và được khắc phục bằng sử dụng các kháng sinh thích hợp. Bệnh nhân gặp cấp sử dụng thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ như tacrolimus toàn thân) làm tăng nguy cơ phát triển ung thư lympho, do đó những bệnh nhân sử dụng **Tatopic 0,1%** và những người phát triển bệnh bạch huyết nên được theo dõi và đảm bảo bệnh được giải quyết. Bệnh bạch bạch huyết xuất hiện ngay ở lúc bắt đầu điều trị nên được điều tra và tiếp tục theo dõi. Trong trường hợp bệnh dai dẳng, phải điều tra nguyên nhân. Khi không có nguyên nhân bệnh rõ ràng hay có sự xuất hiện tăng bạch cầu đơn nhân cấp tính do nhiễm khuẩn, xem xét ngưng sử dụng thuốc.

Thuốc chưa được đánh giá hiệu quả và an toàn trong điều trị viêm da dị ứng nhiễm trùng trên lâm sàng. Trước khi bắt đầu điều trị bằng **Tatopic 0,1%**, nhiễm trùng ở những vùng cần điều trị nên được chữa khỏi. Bệnh nhân viêm da dị ứng dễ bị nhiễm trùng bề mặt da. Điều trị với thuốc có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ viêm nang lông và nhiễm Herpes (viêm da do *Herpes simplex* (eczema herpeticum), vết loét lạnh, Kaposi's varicelliform eruption). Khi ở những nhiễm trùng này, cần đánh giá lại sự cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích của việc sử dụng **Tatopic 0,1%**.

Thuốc làm mềm da không nên được sử dụng vào cùng một vùng da trong vòng 2 giờ sau khi sử dụng Tatopic 0,1%. Việc sử dụng các chế phẩm bôi da khác không được đánh giá. Không có đủ liệu về sử dụng đồng thời với steroid toàn thân hay tác nhân ức chế miễn dịch.

Tránh tiếp xúc thuốc với mắt và niêm mạc. Nếu vô tình tiếp xúc thuốc với các vùng này, lau sạch thuốc hoàn toàn hoặc rửa sạch với nước.

Việc sử dụng thuốc mỡ khi được băng kín không được nghiên cứu. Không khuyến dùng băng gạc.

Bệnh nhân nên rửa sạch tay sau khi dùng thuốc nếu không điều trị ở tay. Tacrolimus được chuyển hóa mạnh ở gan và mức độ nồng độ thuốc trong máu thấp do đây là liệu pháp điều trị trên da, thuốc nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân suy gan.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Không có dữ liệu.

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đủ để về việc sử dụng thuốc mỡ tacrolimus ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sau sinh sản khi dùng toàn thân. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu trên người chứng minh rằng, sau khi sử dụng toàn thân, tacrolimus được bài tiết vào sữa mẹ. Mặc dù dữ liệu lâm sàng đã thể hiện rằng phơi nhiễm toàn thân từ việc sử dụng thuốc mỡ tacrolimus là thấp, cho con bú trong quá trình điều trị với **Tatopic 0,1%** không được khuyến cáo.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Tatopic 0,1% không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Các nghiên cứu về tương tác giữa các thuốc dùng tại chỗ với thuốc mỡ tacrolimus chưa được tiến hành.

Tacrolimus không được chuyển hóa ở da, việc này chỉ ra rằng không có khả năng tương tác qua da ảnh hưởng đến chuyển hóa tacrolimus.

Trong cơ thể, tacrolimus được chuyển hóa qua enzym Cytochrom P450 3A4 ở gan (CYP3A4). Phơi nhiễm toàn thân từ việc sử dụng thuốc mỡ tacrolimus là thấp (<1,0 ng/ml) và không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 đã biết. Tuy nhiên, khả năng tương tác không nên bị loại trừ và việc sử dụng đồng thời của các chất ức chế CYP3A4 toàn thân (ví dụ như erythromycin, itraconazol, ketoconazol và diltiazem) ở bệnh nhân có diện tích da bệnh rộng và/hoặc bị viêm da đỏ bong tróc nên được thận trọng.

Trẻ em: Một nghiên cứu tương tác với vaccin liên hợp protein chống Neisseria meningitidis nhóm C đã được điều tra ở trẻ từ 2-11 tuổi. Không có ảnh hưởng đến đáp ứng tức thì với tiêm phòng, việc tạo ra trí nhớ miễn dịch hay miễn dịch dịch thể hay miễn dịch qua trung gian tế bào được quan sát.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Trong nghiên cứu lâm sàng, khoảng 50% bệnh nhân trải qua các phản ứng phụ liên quan đến kích ứng da tại vùng sử dụng thuốc. Cảm giác nóng rát và ngứa là rất phổ biến, thường từ mức nhẹ đến trung bình ở bệnh nặng và thường được giải quyết trong vòng một tuần sau khi bắt đầu điều trị. Ban đỏ là một phản ứng bất lợi thường gặp. Cảm giác nóng, đau, dị cảm và phát ban ở vị trí bôi thuốc cũng thường gặp phải. Không dung nạp rượu (đỏ bừng mặt hay kích ứng da sau khi sử dụng đồ uống có cồn) là phổ biến.

Bệnh nhân có thể có nguy cơ cơ viêm nang lông, mụn trứng cá và nhiễm Herpes.

Phản ứng bất lợi với sự nghi ngờ liên quan tới điều trị được liệt kê dưới đây dựa vào các hệ cơ quan. Tần suất được xác định là rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 đến ≤ 1/10) và không phổ biến (≥ 1/1000 đến ≤ 1/100). Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng:

Hệ cơ quan	Rất phổ biến ≥ 1/10	Phổ biến ≥ 1/100 đến ≤ 1/10	Không phổ biến ≥ 1/1000 đến ≤ 1/100	Không biết (Không được ước tính từ dữ liệu sẵn có)
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng		Nhiễm trùng da tại chỗ do bất kì nguyên nhân nào nhưng không giới hạn ở: Eczema herpeticum Viêm nang lông Herpes simplex Nhiễm herpes khác Ban mụn nước dạng thủy đậu Kaposi*		Nhiễm Herpes mắt*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Không dung nạp rượu (đỏ bừng mặt hay kích ứng da sau khi sử dụng đồ uống có cồn)		
Rối loạn hệ thần kinh		Dị cảm và khô chịu (tăng cảm giác da quá mức, nóng rát)		
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa	Mụn*	Rosacea* Lentigo*
Rối loạn toàn thân và tình trạng vùng sử dụng		Nóng rát và ngứa vùng da sử dụng	Cảm giác ẩm, nổi ban, đau, kích ứng, dị cảm, phát ban vùng da sử dụng	Phù nề vùng da sử dụng*
Điều tra				Sự tăng nồng độ thuốc*

*Phản ứng bất lợi đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc.

Sau lưu hành:

Các trường hợp ác tính bao gồm ung thư biểu mô tế bào da, các u lympho khác và ung thư da được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng thuốc mỡ tacrolimus.

Điều trị được:

Trong một nghiên cứu về điều trị duy trì (hai lần/tuần) ở người lớn và trẻ em với kích ứng da trung bình và nghiêm trọng, biến cố bất lợi phụ hợp nhân thường xuyên hơn ở nhóm chứng: chốc lè ở vùng sử dụng (7,7% ở trẻ em) và nhiễm khuẩn vùng sử dụng (6,4% ở trẻ em và 6,3% ở người lớn).

Thông báo nguy cơ bác sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều khi sử dụng tại chỗ là không thể.

Nếu nuốt phải, các biện pháp hỗ trợ chung có thể phù hợp. Chúng có thể bao gồm theo dõi các dấu hiệu quan trọng và quan sát tình trạng lâm sàng. Do tính chất của tá được thuốc mỡ, nên khuyến cáo không nên nôn mửa hoặc rửa dạ dày.

Đặc tính được lực học

Nhóm điều trị: Các loại thuốc da liễu khác, mã ATC: D11AA01

Cơ chế tác dụng và tác động được lực:

Cơ chế tác dụng của tacrolimus trong điều trị viêm da dị ứng là chưa đầy đủ. Trong khi những điều sau đây đã được quan sát thấy, ý nghĩa lâm sàng của những quan sát này trong viêm da dị ứng vẫn chưa được biết đến.

Dựa trên sự liên kết với một immunophilin đặc biệt trong tế bào bạch (FKBP12), tacrolimus ức chế đường truyền tín hiệu phụ thuộc calci trong tế bào T, do đó ngăn chặn phiên mã và tổng hợp IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 và các cytokin khác như GM-CSF, TNF-α và IFN-γ.

Trong môi trường *in vitro*, ở các tế bào Langerhans phân lập từ da người bình thường, tacrolimus làm giảm hoạt động kích thích đối với các tế bào T. Tacrolimus cũng đã được chứng minh là ức chế sự giải phóng các chất trung gian gây viêm từ tế bào mast ở da, bạch cầu da nhân ưa kiềm, và bạch cầu ưa acid.

Ở động vật, thuốc mỡ tacrolimus ức chế phản ứng viêm trong các mô hình viêm da thực nghiệm và từ phát giống như viêm da dị ứng ở người. Thuốc mỡ Tacrolimus không làm giảm độ dày của da và giảm gây teo da ở động vật. Ở bệnh nhân viêm da dị ứng, các tác nhân thường da trong khi điều trị bằng thuốc mỡ tacrolimus có liên quan với giảm biểu hiện thụ thể Fc trên tế bào Langerhans và giảm hoạt động kích thích quá mức của chúng đối với tế bào T. Thuốc mỡ Tacrolimus không ảnh hưởng đến tổng hợp collagen ở người.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng:

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc mỡ tacrolimus được đánh giá ở hơn 18.500 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc mỡ tacrolimus trong giai đoạn I đến giai đoạn thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III. Dữ liệu từ 6 thử nghiệm lớn được trình bày ở đây. Trong một thử nghiệm lâm sàng da trung tâm, ngứa nhiên, mủi đỏ, trong 6 tháng, thuốc mỡ tacrolimus 0,1% được dung hai lần một ngày cho người lớn bị viêm da dị ứng từ trung bình đến nặng và so sánh với phác đồ corticosteroid tại chỗ (0,1% hydrocortisone butyrate trên thân và chỉ, 1 % trên hydrocortisone acetate mặt và cổ). Chỉ tiêu chính là tỷ lệ đáp ứng ở tháng 3, được định nghĩa là tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 60% cải thiện mEASI (modified Eczema Area and Severity Index, vùng biến đỏ bệnh và chỉ số mức độ nghiêm trọng) giữa đường cơ sở và tháng 3. Tỷ lệ đáp ứng trong nhóm tacrolimus 0,1% (71,6 %) cao hơn đáng kể so với nhóm điều trị corticosteroid tại chỗ (50,8%; p <0,001; Bảng 1). Tỷ lệ đáp ứng tại tháng thứ 6 có thể

so sánh với kết quả tháng thứ 3.

Bảng 1: Hiệu quả tại tháng thứ 3 :

	Pháp đồ điều trị corticosteroid tại chỗ* (N=485)	Thuốc mỡ tacrolimus 0,1% (N=485)
Tỷ lệ đáp ứng ≥ 60% cải thiện trong chỉ số mEASI (chỉ tiêu chính)**	80,8%	71,6%
Cải thiện ≥90% theo Physician's Global Evaluation	28,5%	47,7%

** Pháp đồ điều trị corticosteroid tại chỗ = 0,1% hydrocortisone butyrate trên thân và chỉ, 1 % trên hydrocortisone acetate mặt và cổ.

*** Giá trị cao = cải thiện tốt hơn.

Tỷ lệ mắc và tính chất của hầu hết các tác dụng phụ tương tự nhau ở hai nhóm điều trị. Bỏng rất da, *herpes simplex*, không dung nạp rượu (đỏ bừng mặt hoặc ngứa cảm với da sau khi uống rượu), ngứa da, tăng cảm giác quá mức, mụn trứng cá và nám da xảy ra thường xuyên hơn trong nhóm điều trị tacrolimus. Không có những thay đổi liên quan đến lâm sàng trong các giá trị trong phòng thí nghiệm hoặc các dấu hiệu quan trọng trong cả hai nhóm điều trị trong suốt nghiên cứu.

Trong thí nghiệm thứ hai, trẻ em từ 2 đến 15 tuổi với viêm da dị ứng vào phải đến nặng nhân được hai lần điều trị hàng ngày trong ba tuần với thuốc mỡ tacrolimus 0,03%, thuốc mỡ tacrolimus 0,1% hoặc thuốc mỡ hydrocortisone acetat 1%. Chỉ tiêu chính là diện tích dưới đường cong (AUC) của mEASI như tỷ lệ phần trăm được cơ sở trung bình trong giai đoạn điều trị. Kết quả thí nghiệm lâm sàng da trung tâm, ngứa nhiên, mủi đỏ xảy ra cho thấy thuốc mỡ tacrolimus 0,03% và 0,1%, hiệu quả hơn đáng kể (p <0,001 cho cả hai) so với thuốc mỡ hydrocortison acetat 1% (Bảng 2).

Bảng 2: Hiệu quả ở tuần thứ 3

	Hydrocortison acetat 1% (N=185)	Tacrolimus (N=189)	0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Trung bình mEASI là tỷ lệ phần trăm của đường cơ sở AUC (chỉ tiêu chính)****	64,0%	44,8%		39,8%
Cải thiện ≥90% theo Physician's Global Evaluation	15,7%	38,5%		48,4%

****Giá trị thấp = cải thiện tốt hơn

Tỷ lệ bỏng rất da cực bộ cao hơn ở nhóm điều trị bằng tacrolimus so với nhóm sử dụng hydrocortison. Ngứa giảm theo thời gian trong nhóm tacrolimus nhưng không giảm trong nhóm hydrocortison. Không có những thay đổi liên quan đến lâm sàng trong các giá trị trong phòng thí nghiệm hoặc các dấu hiệu quan trọng trong cả hai nhóm điều trị trong suốt thí nghiệm lâm sàng.

Mục đích của nghiên cứu da trung tâm, ngứa nhiên, mủi đỏ thứ ba là đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc mỡ tacrolimus 0,03% sử dụng một lần hoặc hai lần một ngày liên quan đến sử dụng thuốc mỡ hydrocortison acetat 1% 2 lần mỗi ngày ở trẻ em bị viêm da dị ứng từ trung bình đến nặng. Thời gian điều trị kéo dài đến ba tuần.

Bảng 3: Hiệu quả vào tuần thứ 3

	Hydrocortison acetat 1% Hai lần/ngày (N=207)	Tacrolimus 0,03% Một lần/ngày (N=207)	Tacrolimus 0,03% Hai lần/ngày (N=210)
Giảm tỷ lệ phần trăm trung bình mEASI (Chỉ tiêu chính)*****	47,2%	70,0%	78,7%
Cải thiện ≥90% theo Physician's Global Evaluation	13,6%	27,8%	36,7%

*****Giá trị cao = cải thiện tốt hơn

Chỉ tiêu chính được định nghĩa là phần trăm giảm mEASI từ thời điểm ban đầu đến khi kết thúc điều trị. Một cải thiện tốt có ý nghĩa về mặt thống kê được thể hiện khi sử dụng thuốc mỡ 0,03% một lần mỗi ngày và hai lần mỗi ngày so với thuốc mỡ hydrocortison acetat 2 lần mỗi ngày (p <0,001 cho cả hai). Hai lần điều trị hàng ngày với thuốc mỡ tacrolimus 0,03% có hiệu quả hơn so với dùng một lần mỗi ngày (Bảng 3). Tỷ lệ bỏng rất da cực bộ cao hơn ở nhóm điều trị tacrolimus so với nhóm hydrocortison. Không có những thay đổi liên quan đến lâm sàng trong các giá trị trong phòng thí nghiệm hoặc các dấu hiệu quan trọng trong cả hai nhóm điều trị trong suốt nghiên cứu.

Trong thí nghiệm thứ tư, khoảng 800 bệnh nhân (tuổi ≥ 2) nhận được 0,1% thuốc mỡ tacrolimus gián đoạn hoặc liên tục trong một nghiên cứu mở về độ an toàn khi dùng thuốc lâu dài, thời gian lên đến 4 năm, với 300 bệnh nhân được điều trị trong ít nhất ba năm và 79 bệnh nhân được điều trị tối thiểu 42 tháng. Dựa trên những thay đổi từ đường cơ sở trong điểm số EASI và điểm đánh giá về thể bị ảnh hưởng, bệnh nhân, bất kể tuổi tác, đã cải thiện được bệnh viêm da dị ứng của họ ở tất cả các thời điểm sau đó. Ngoài ra, không có bằng chứng nào hiệu lực trong suốt thời gian thí nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ tổng thể của các tác dụng phụ có xu hướng giảm khi nghiên cứu tiến triển cho tất cả các bệnh nhân đặc biệt với tuổi tác. Ba biến cố bất lợi phổ biến nhất được báo cáo là triệu chứng giống cúm (cảm lạnh, cảm lạnh thông thường, cúm, nhiễm trùng đường hô hấp trên, v.v), ngứa và bỏng rát da. Không có biến cố bất lợi nào chưa được báo cáo trước đó với thời gian sử dụng ngắn hạn và/hoặc các nghiên cứu trước đây được quan sát thấy trong nghiên cứu dài hạn này.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong thời gian đó họ được trị các tổn thương với thuốc mỡ tacrolimus hai lần mỗi ngày cho đến khi cải thiện đạt được một số điểm đã xác định trước (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, ví dụ như biến mất, gần như biến mất hoặc tổn thương nhẹ) trong tối đa 6 tuần. Sau đó, bệnh nhân bước vào giai đoạn kiểm soát bệnh mù đôi (DCP) trong vòng 12 tháng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc mỡ tacrolimus (0,1% ở người lớn; 0,03% ở trẻ em) hoặc liên hợp tá được mỡ tacrolimus trong điều trị duy trì viêm da dị ứng nhẹ đến nặng được đánh giá ở 524 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng da trung tâm giai đoạn III với thiết kế tương tự, một ở các bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) và một ở các bệnh nhi (2-15 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân với bệnh hoạt động được báo cáo vào giai đoạn mở (OLP), trong