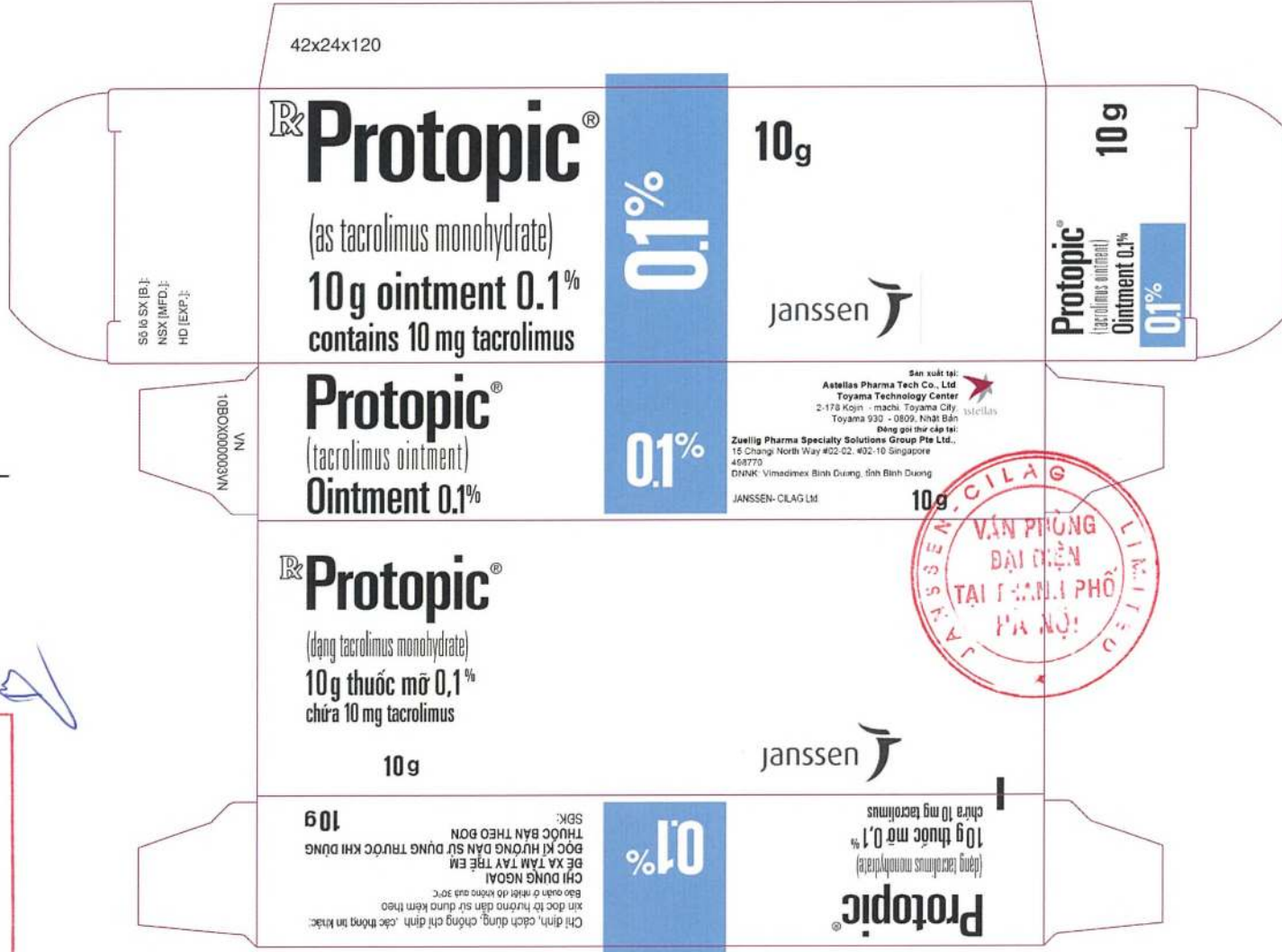


# LABELING

Artwork of secondary packaging of Protopic 0.1%:

193/80 &



BỘ Y TẾ  
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
 ĐÃ PHÊ DUYỆT  
 Lần đầu: 08/01/2013

SP\_PRT\_0.1\_13Dec12

## LABELING

### Artwork of primary packaging of Protopic 0.1%:



**Protopic®**  
(tacrolimus ointment)  
**Ointment 0.1%**

**0.1%**

**10g**

Manufactured by:  
Astellas Pharma Tech Co., Ltd.  
Toyama Technology Center  
2-178 Kojin-machi, Toyama city  
Toyama 930-0809, Japan

Do not store above 30°C

For external use only.  
Use as directed by physicians.  
Keep out of reach of children.  
For Lot and Exp.: See crimp.

1 g ointment contains 1 mg of tacrolimus  
(as tacrolimus monohydrate), white  
petrolatum, mineral oil, propylene  
carbonate, white wax and paraffin.

10 g thuốc mỡ có chứa 10 mg Tacrolimus  
(dạng Tacrolimus monohydrate)

Janssen 



472795



## THUỐC MỠ PROTOPIC

### Mô tả

Thuốc mỡ Protopic hiện có hai loại hàm lượng 0,03% và 0,1%.

Thuốc mỡ Protopic 0,03%: 10 g thuốc mỡ Protopic 0,03% chứa 3 mg tacrolimus dưới dạng tacrolimus monohydrate (0,03%).

Thuốc mỡ Protopic 0,1%: 10 g thuốc mỡ Protopic 0,1% chứa 10 mg tacrolimus dưới dạng tacrolimus monohydrate (0,1%).

Tá dược: Paraffin, Paraffin lỏng, Propylene carbonate, Sáp ong trắng, Petrolatum trắng.

### Tính chất

#### **Các đặc tính dược lực học**

Cơ chế tác dụng và hiệu quả dược lực học:

Hiện nay, cơ chế tác dụng chính xác của Tacrolimus đối với chàm thể tạng chưa được xác định.

Tacrolimus cho thấy có ức chế calcineurin và tiếp đó là đường truyền phụ thuộc canxi trên việc sao chép và tổng hợp các cytokine như Interleukin (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 và các phân bào như GM-CSF, TNF- $\alpha$  và IFN- $\gamma$ ), những chất tham gia vào giai đoạn sớm của quá trình hoạt hóa tế bào T. Ý nghĩa lâm sàng của các tác động này ở chàm thể tạng chưa được biết.

#### *Kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân*

5 nghiên cứu so sánh đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng ở pha III đã được tiến hành trên bệnh nhân chàm thể tạng: 3 nghiên cứu ở người lớn (1 nghiên cứu ở Châu Âu và 2 nghiên cứu ở Mỹ) và 2 nghiên cứu ở trẻ em (1 nghiên cứu ở Châu Âu và 1 nghiên cứu ở Mỹ).

#### Nghiên cứu ở Châu Âu

Hiệu quả đích chính trong tài liệu tham khảo từ châu Âu ở các nghiên cứu có kiểm soát là mEASI AUC (diện tích đường cong dưới nồng độ của chỉ số về sự thay đổi độ nặng nhẹ và diện tích da tổn thương) ở thời điểm đầu tiên và giá trị trung bình trong quá trình điều trị. Các nghiên cứu này cho thấy hiệu quả của thuốc mỡ tacrolimus tương đương với hiệu lực của corticosteroid 0,1% mỡ hydrocortisone butyrate và tốt hơn thuốc mỡ tacrolimus 0,03%, và thuốc mỡ tacrolimus 0,03% có hiệu quả hơn hydrocortisone acetate 1%.

#### Các nghiên cứu ở Mỹ

3 nghiên cứu ở Mỹ là nghiên cứu giả dược có kiểm soát, và hiệu quả đích chủ yếu là tỷ lệ điều trị thành công ( $\geq 90\%$  có dấu hiệu cải thiện) tại thời điểm cuối cùng sau 12 tuần điều trị.

Tất cả 3 nghiên cứu ở Mỹ cho thấy cả 2 hàm lượng thuốc mỡ tacrolimus 0,03% và 0,1% đều cho hiệu quả cao hơn so với giả dược ( $P \leq 0,001$ ).

Những phát hiện từ 2 nghiên cứu tham khảo có kiểm soát và 3 nghiên cứu giả dược có kiểm soát đều thống nhất và chỉ ra rằng cả hai hàm lượng thuốc mỡ tacrolimus 0,03% và 0,1% hiệu quả trong điều trị chàm thể tạng ở bệnh nhân người lớn và trẻ em.

#### **Các đặc tính dược động học**

##### Hấp thu

Hầu hết những bệnh nhân chàm thể tạng (người lớn và trẻ em) được điều trị bằng thuốc mỡ tacrolimus khi dùng liều đơn hoặc liều lặp lại (0,03 – 0,1%) đều có nồng độ trong máu  $< 2$  ng/ml

#### **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

##### Khả năng gây đột biến



Các xét nghiệm cả trong in vitro và in vivo không chỉ ra nguy cơ gây độc tính gen của tacrolimus.

#### Khả năng gây ung thư

Trong một nghiên cứu 24 tháng về khả năng gây ung thư da của thuốc mỡ tacrolimus với liều đến 0,1% không thấy có xuất hiện các khối u ở da, tuy nhiên, khi có sự phơi nhiễm hệ thống ở nồng độ cao hơn sẽ có nguy cơ gây tăng tỷ lệ u bạch huyết (lymphoma).

Trong nghiên cứu 52 tuần về khả năng gây ung thư do tiếp xúc với ánh sáng, thời gian trung bình khởi phát u da giảm đi ở chuột bạch tạng không có lông sau khi điều trị tại chỗ kéo dài với thuốc mỡ tacrolimus  $\geq 0,1\%$  đồng thời phơi nhiễm với bức xạ tia tử ngoại (UV) (điều trị 40 tuần và sau đó theo dõi tiếp 12 tuần).

#### Độc tính trên khả năng sinh sản

Chưa tiến hành các nghiên cứu về độc tính trên khả năng sinh sản khi dùng tacrolimus bôi tại chỗ. Trong các nghiên cứu của tacrolimus dạng uống, độc tính trên thai/phôi thai được ghi nhận trên thỏ và chuột, nhưng chỉ ở liều gây độc tính rõ rệt trên động vật đang mang thai.

#### **Các chỉ định điều trị**

Điều trị chàm thể tạng.

Nên dùng thuốc mỡ tacrolimus cho những bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với các điều trị thông thường.

#### **Chống chỉ định**

Quá mẫn với với bất cứ thành phần nào của thuốc.

#### **Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc**

Bệnh nhân bị chàm thể tạng thường dễ mắc các bệnh nhiễm trùng da. Nếu có sự hiện diện của một nhiễm trùng da trên lâm sàng, nên cân nhắc nguy cơ và lợi ích của việc sử dụng thuốc mỡ tacrolimus.

Mặc dù chưa thiết lập được mối quan hệ nhân quả, một số hiếm các trường hợp có thể gặp bệnh lý ác tính bao gồm các bệnh lý ác tính của da và bạch huyết đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng thuốc mỡ tacrolimus. Trong thời gian sử dụng thuốc mỡ tacrolimus, nên hạn chế sự tiếp xúc của da với ánh sáng tự nhiên hoặc ánh sáng nhân tạo.

Thuốc mỡ tacrolimus được dùng trên da mà không bị hút bởi quần áo.

Không nên sử dụng thuốc mỡ tacrolimus cho vùng da bị tổn thương vì nơi đó có khả năng làm tăng hấp thu tacrolimus vào hệ thống. Ví dụ: hội chứng Netherton, bệnh vảy cá, chứng đỏ da toàn thân hoặc bệnh thải ghép (Graft Versus Host) da. Không dùng bôi ở vùng miệng. Đã có báo cáo về sự gia tăng nồng độ thuốc trong máu sau khi dùng thuốc mỡ tacrolimus cho những trường hợp nêu trên trong những nghiên cứu hậu mãi.

Nếu các dấu hiệu, các triệu chứng của chàm thể tạng không được cải thiện, nên cân nhắc các phác đồ điều trị tiếp tục. Chưa thiết lập độ an toàn và hiệu quả của thuốc mỡ tacrolimus dùng tại chỗ ở trẻ em dưới 2 tuổi.

#### **Tương tác với các thuốc khác, các dạng tương tác khác**

Thuốc mỡ tacrolimus được dùng bôi tại chỗ trên da. Việc sử dụng đồng thời với các chế phẩm dùng trên da khác, và với liệu pháp điều trị bằng tia tử ngoại chưa được nghiên cứu.

Nên tránh sử dụng đồng thời thuốc mỡ tacrolimus với liệu pháp điều trị với UVA, UVB hoặc kết hợp với psoralen (PUVA).

#### **Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú**

Việc sử dụng thuốc mỡ tacrolimus chưa được nghiên cứu trên phụ nữ có thai. Thuốc mỡ Protopic chỉ nên dùng trong thời kỳ mang thai nếu thấy lợi ích cao hơn nguy cơ.

Tacrolimus được bài tiết vào sữa mẹ sau khi dùng đường toàn thân. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc mỡ Protopic trong thời kỳ cho con bú.

### **Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc**

Không ảnh hưởng

### **Liều lượng và cách dùng**

Bôi một đến hai lần mỗi ngày tại các vùng da bị tổn thương.

#### Dùng thuốc ở trẻ em (từ 2 tuổi trở lên)

Trẻ từ 2 đến 15 tuổi chỉ dùng thuốc mỡ tacrolimus 0,03%.

#### Dùng thuốc ở người lớn (từ 16 tuổi trở lên)

Người lớn dùng thuốc mỡ tacrolimus 0,03% hoặc 0,1%.



Không khuyến cáo dùng thuốc mỡ tacrolimus cho trẻ dưới 2 tuổi.

Protopic có thể được sử dụng ngắn hạn và dài hạn ngắt quãng. Điều trị không nên tiếp diễn liên tục trong thời gian dài.

Việc điều trị với Protopic nên được bắt đầu sớm khi có những dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên của bệnh. Vùng da tổn thương nên được điều trị với Protopic cho đến khi sạch hoàn toàn, sạch đáng kể hoặc chỉ còn ảnh hưởng nhẹ trên da.

#### *Người lớn và thanh niên (16 tuổi trở lên)*

Việc điều trị nên được khởi đầu với Protopic 0,1% với liều bôi 2 lần 1 ngày và nên được tiếp tục cho đến khi sạch tổn thương. Nếu có triệu chứng bệnh tái phát thì nên khởi động lại với 2 lần bôi Protopic 0,1% mỗi ngày. Có thể giảm tần suất bôi hoặc dùng Protopic 0,03% có hoạt lực thấp hơn nếu điều kiện lâm sàng cho phép (bệnh giảm nhẹ).

Thông thường, sự cải thiện được quan sát thấy trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Nếu không có dấu hiệu cải thiện bệnh sau 2 tuần điều trị thì nên xem xét đến lựa chọn điều trị khác.

#### *Trẻ em*

Trẻ em (từ 2 tuổi trở lên) nên dùng thuốc Protopic 0,03%. Điều trị nên bắt đầu 2 lần 1 ngày cho tới 3 tuần. Sau đó, tần suất bôi thuốc nên giảm xuống 1 lần 1 ngày cho tới khi sạch tổn thương.

### **Tác dụng không mong muốn của thuốc**

Các phản ứng phụ dưới đây (thuật ngữ quy kết \* hoặc tương đương) sẽ được xem xét liệt kê:

---

<b><i>Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí dùng thuốc:</i></b>	Viêm da tại vị trí dùng thuốc
	Ban đỏ tại vị trí dùng thuốc
	Kích ứng tại vị trí dùng thuốc
	Phù nề tại vị trí dùng thuốc *
	Đau tại vị trí dùng thuốc
	Dị cảm tại vị trí dùng thuốc
	Ngứa tại vị trí dùng thuốc
	Phản ứng tại vị trí dùng thuốc

---



	Nóng tại vị trí dùng thuốc
<b>Nhiễm vi khuẩn và ký sinh trùng:</b>	Nhiễm trùng da bất kể nguyên nhân cụ thể nào nhưng không bị giới hạn bởi chàm bội nhiễm herpes, viêm nang lông, herpes simplex [herpes môi], nhiễm vi rus Herpes, ban mụn nước dạng thủy đậu Kaposi*.
<b>Đang nghiên cứu thêm:</b>	Tăng mức độ hấp thu thuốc* (xem phần lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc)
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</b>	Không dung nạp cồn
<b>Rối loạn hệ thống thần kinh:</b>	Cảm giác rát bỏng Tăng cảm giác
<b>Rối loạn tổ chức da và mô dưới da:</b>	Mụn trứng cá* Ngứa Rosacea*

Những phản ứng ngoại ý được liệt kê ở trên đã được theo dõi trong suốt quá trình làm thử nghiệm lâm sàng và sau khi được sử dụng trên thị trường (\*: ghi nhận sau khi sử dụng trên thị trường, # thuật ngữ quy định trong MedDRA).

**Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**

#### Sử dụng quá liều

Không có các báo cáo về các phản ứng phụ liên quan đến việc sử dụng thuốc mỡ tacrolimus quá liều.

#### Điều kiện bảo quản khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

#### Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn**

#### Trình bày

Hộp chứa một ống laminate chứa 10 grams mỡ.

**Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.**

**Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Giữ xa tầm tay trẻ em.**

Sản xuất và xuất xưởng bởi: **Astellas Pharma Tech Co., Ltd. Toyama Technology Center**  
Địa chỉ: 2-178 Kojin-machi, Toyama city, Toyama 930-0809, **Nhật Bản**

Đóng gói thứ cấp bởi: **Zuellig Pharma Specialty Solutions Group Pte Ltd.**

Địa chỉ: 15 Changi North Way #02-02, #02-10 Singapore 498770, Singapo.

  
PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*

