

## FLADGO 3.75% (Imiquimod 3,75%)

### Khuyến cáo:

- Để xa tầm tay trẻ em
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

### 1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi gói 0,25 g có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Imiquimod.....9,375 mg

*Thành phần tá dược:* Emulsifying wax (Polawax), Alcol cetostearyl, Stearic acid, White petrolatum, Isopropyl myristate, Glycerin, Propylen glycol, Polysorbat 80, Methylparaben, Nước tinh khiết.

### 2. Dạng bào chế: Kem bôi da

*Mô tả:* Kem màu trắng đục, đồng nhất, được đóng trong gói nhôm kín.

### 3. Chỉ định:

FLADGO 3.75% được chỉ định để điều trị chứng dày sừng quang hóa (AKs) điển hình, không tăng sừng, không phì đại, có thể nhìn thấy hoặc sờ thấy về mặt lâm sàng trên vùng da mặt hoặc da đầu bị hói ở người lớn có miễn dịch bình thường, khi các thuốc bôi ngoài da khác chống chỉ định hoặc ít hiệu quả.

### 4. Liều lượng, cách dùng:

#### 4.1 Liều dùng

Thoa lên vùng da cần điều trị tối đa 500 mg (2 gói kem) 1 lần/ ngày trước khi đi ngủ trong 2 chu kỳ điều trị 2 tuần, cách nhau bởi 2 tuần không điều trị hoặc theo hướng dẫn của bác sĩ.

Vùng da điều trị là toàn bộ khuôn mặt hoặc da đầu bị hói.

Phản ứng tại chỗ ở da trong vùng điều trị có thể đoán trước và thường gặp do cơ chế hoạt động của nó (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Có thể nghỉ ngơi vài ngày nếu bệnh nhân khó chịu hoặc phản ứng tại chỗ ở da trở nên nghiêm trọng. Tuy nhiên, không nên kéo dài chu kỳ điều trị 2 tuần do bỏ lỡ liều hoặc thời gian nghỉ ngơi.

Sự gia tăng thoáng qua số lượng dày sừng quang hóa có thể được quan sát thấy trong quá trình điều trị. Đáp ứng với điều trị không thể được đánh giá đầy đủ cho đến khi cải thiện vùng da bệnh. Bệnh nhân nên tiếp tục điều trị như hướng dẫn. Điều trị nên được tiếp tục theo lịch trình đầy đủ ngay cả khi tất cả các dày sừng quang hóa dường như đã hết.

Kết quả lâm sàng của trị liệu phải được xác định sau quá trình tái tạo da điều trị, khoảng 8 tuần sau khi kết thúc điều trị và các khoảng thời gian thích hợp sau đó dựa trên đánh giá lâm sàng. Các tổn thương mà không đáp ứng hoàn toàn với điều trị trong 8 tuần sau chu kỳ điều trị thứ hai nên được đánh giá lại một cách cẩn thận và có thể cân nhắc thêm một đợt điều trị trong 2 tuần nữa.

Một liệu pháp khác được khuyến nghị nếu tổn thương được điều trị cho thấy không đáp ứng đủ với FLADGO 3.75%.

Các tổn thương dày sừng quang hóa đã hết sau 2 chu kỳ điều trị trong 2 tuần và sau đó tái phát có thể được rút lại bằng 1 hoặc 2 chu kỳ điều trị FLADGO 3.75% trong 2 tuần sau khi tạm dừng điều trị ít nhất 12 tuần.

#### *Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận*

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận không được đưa vào thử nghiệm lâm sàng. Những bệnh nhân này cần được theo dõi dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ.

#### *Trẻ em*

Không có dữ liệu về an toàn và hiệu quả của Imiquimod trong điều trị dày sừng quang hóa ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

### **4.2 Cách dùng**

Thuốc kem chỉ được sử dụng bên ngoài. Nên tránh tiếp xúc với mắt, môi và mũi.

Không nên băng bó vùng điều trị.

Nên thoa kem 1 lần/ ngày trước khi đi ngủ lên vùng da bị ảnh hưởng và lưu lại trên da trong khoảng 8 giờ. Trong thời gian này, không nên tắm rửa, sau thời gian này, kem cần được rửa đi bằng xà phòng và nước. Trước khi thoa kem, bệnh nhân nên rửa vùng điều trị bằng xà phòng nhẹ và nước và để cho vùng da đó khô hoàn toàn. Nên được dùng như một lớp màng mỏng cho toàn bộ khu vực điều trị và chà xát cho đến khi kem biến mất. Dùng tối đa 500 mg kem (2 gói kem) lên vùng da điều trị (toàn mặt hoặc da đầu, nhưng không phải cả hai) ở mỗi lần điều trị.

Gói đã từng dùng nên bỏ.

Trong trường hợp quên dùng thuốc, bệnh nhân nên đợi đến đêm sắp tới để bôi kem và sau đó tiếp tục sử dụng đều đặn. Mỗi ngày chỉ được thoa kem 1 lần. Mỗi chu kỳ điều trị không nên kéo dài quá 2 tuần do bỏ lỡ liều hoặc thời gian nghỉ ngơi.

### **5. Chống chỉ định:**

Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

Các tổn thương lâm sàng không điển hình đối với dày sừng quang hóa hoặc nghi ngờ ác tính nên được sinh thiết để xác định điều trị thích hợp.

Nên tránh tiếp xúc với mắt, môi và mũi vì Imiquimod chưa được đánh giá trong điều trị dày sừng quang hóa trên mí mắt, bên trong lỗ mũi hoặc tai, hoặc vùng bên trong viền môi.

Điều trị bằng kem Imiquimod không được khuyến cáo cho đến khi da đã lành sau khi sử dụng bất kỳ sản phẩm thuốc nào trước đây hoặc điều trị bằng phẫu thuật. Bôi vết thương hở có thể dẫn đến tăng hấp thu Imiquimod toàn thân dẫn đến nguy cơ tác dụng phụ cao hơn (xem phần Tác dụng phụ và Quá liều).

Do lo ngại về độ nhạy cảm ánh nắng tăng cao, bệnh nhân nên sử dụng kem chống nắng và nên giảm thiểu hoặc tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời tự nhiên hoặc nhân tạo (giường tắm nắng hoặc điều trị UVA / B) trong khi sử dụng FLADGO 3.75%. Diện tích bề mặt da được điều trị nên được bảo vệ khỏi tiếp xúc với mặt trời.

Imiquimod không được khuyến cáo để điều trị các tổn thương dày sừng quang hóa với chứng tăng sừng rõ rệt hoặc phì đại như đã thấy ở sừng dưới da.

#### **Phản ứng tại chỗ ở da**

Trong quá trình trị liệu và cho đến khi được chữa lành, vùng da bị ảnh hưởng sẽ khác biệt rõ rệt so với da thường. Phản ứng tại chỗ ở da rất phổ biến nhưng mức độ phản ứng này thường giảm trong quá trình trị liệu hoặc hết sau khi ngừng điều trị bằng kem Imiquimod. Các phản ứng viêm tại chỗ bao gồm chảy nước hoặc ăn mòn hiếm khi xảy ra chỉ sau một vài lần dùng kem Imiquimod.

Có một mối liên hệ giữa tốc độ thanh thải hoàn toàn và cường độ của các phản ứng tại chỗ ở da (ví dụ như ban đỏ). Những phản ứng ở da này có thể liên quan đến việc kích thích đáp ứng miễn dịch tại chỗ. Hơn nữa, Imiquimod có khả năng làm trầm trọng thêm tình trạng viêm của da. Nếu bệnh nhân cảm thấy khó chịu hoặc tùy vào mức độ phản ứng của da, có thể nghỉ vài ngày. Điều trị bằng kem Imiquimod có thể được tiếp tục sau khi phản ứng da bớt đi. Mức độ của các phản ứng da có xu hướng thấp hơn trong chu kỳ thứ hai so với chu kỳ điều trị đầu tiên với FLADGO 3.75%.

### **Phản ứng toàn thân**

Các dấu hiệu và triệu chứng toàn thân giống như cúm có thể đi kèm, hoặc thậm chí trước các phản ứng tại da dữ dội và có thể bao gồm mệt mỏi, buồn nôn, sốt, đau cơ, đau khớp và ớn lạnh. Một sự gián đoạn hoặc điều chỉnh liều nên được xem xét (xem phần 4.8).

Bệnh nhân có ổn định huyết học giảm nên được theo dõi dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ có kinh nghiệm (xem phần Tác dụng phụ).

### **Bệnh nhân đặc biệt**

*Bệnh nhân bị suy tim, suy gan hoặc suy thận*

Không được đưa vào thử nghiệm lâm sàng. Những bệnh nhân này cần được theo dõi dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ.

*Bệnh nhân suy giảm miễn dịch và / hoặc bệnh nhân có tình trạng tự miễn*

Không có dữ liệu về an toàn và hiệu quả của FLADGO 3.75% ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (ví dụ: bệnh nhân ghép tạng) và / hoặc bệnh nhân có tình trạng tự miễn. Do đó, nên sử dụng kem Imiquimod một cách thận trọng ở những bệnh nhân này (xem phần Tương tác thuốc). Cần cân nhắc để cân bằng lợi ích của điều trị Imiquimod cho những bệnh nhân này với nguy cơ liên quan đến khả năng từ chối nội tạng hoặc bệnh đào thải ghép hoặc có thể làm xấu đi tình trạng tự miễn

### **Điều trị lại**

Thông tin về điều trị lại các tổn thương dày sừng quang hóa đã rõ sau hai chu kỳ điều trị trong 2 tuần và sau đó tái phát ở trong phần Liều lượng và cách dùng, Dược lực học.

### **Cảnh báo về tá dược**

Alcol cetostearyl có thể gây ra phản ứng tại da (ví dụ viêm da tiếp xúc).

Methylparaben có thể gây ra phản ứng dị ứng (có thể kéo dài).

## **7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

### **7.1 Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

Đối với Imiquimod không có dữ liệu lâm sàng về phơi nhiễm khi mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến mang thai, sự phát triển của phôi thai/ thai nhi, sự sinh sản hoặc sự phát triển sau sinh.

Cần thận trọng khi kê đơn FLADGO 3.75% cho phụ nữ mang thai. Chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ nếu lợi ích tiềm năng vượt trội hơn hẳn so với nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

### **7.2 Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú**

Không biết liệu Imiquimod / chất chuyển hóa được bài tiết trong sữa mẹ.

Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh / trẻ nhỏ.

Cần phải quyết định là có nên ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị FLADGO 3.75% dựa trên lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người phụ nữ.

**8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

FLADGO 3.75% không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc

**9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

**9.1 Tương tác của thuốc**

Không có nghiên cứu tương tác đã được thực hiện. Điều này bao gồm các nghiên cứu với các thuốc ức chế miễn dịch. Tương tác với các thuốc tác dụng toàn thân sẽ bị hạn chế bởi sự hấp thụ qua da tối thiểu của thuốc kem Imiquimod.

Do đặc tính kích thích miễn dịch của nó, kem Imiquimod nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Nên tránh sử dụng đồng thời FLADGO 3.75% và bất kỳ loại kem Imiquimod nào khác trong cùng vùng điều trị vì chúng có chứa cùng một hoạt chất (Imiquimod) và có thể làm tăng nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng tại chỗ ở da.

**9.2 Tương kỵ của thuốc**

Do không có các nghiên cứu về tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

**10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

Tần suất được xác định như sau: Rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ); phổ biến ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); không phổ biến ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); hiếm ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); rất hiếm ( $< 1/10,000$ ) và chưa biết (không thể dự tính từ dữ liệu sẵn có).

| Hệ cơ quan                      | Tần suất       | Tác dụng phụ                  |
|---------------------------------|----------------|-------------------------------|
| Nhiễm trùng                     | Phổ biến       | Herpes                        |
|                                 | Không phổ biến | Nhiễm trùng                   |
|                                 |                | Mụn mủ                        |
|                                 | Chưa rõ        | Nhiễm trùng da                |
| Máu và hệ bạch huyết            | Phổ biến       | Viêm hạch bạch huyết          |
|                                 | Chưa rõ        | Giảm huyết sắc tố             |
|                                 |                | Giảm bạch cầu                 |
|                                 |                | Giảm bạch cầu trung tính      |
|                                 |                | Giảm tiểu cầu                 |
| Miễn dịch                       | Hiếm           | Trầm trọng tình trạng tự miễn |
| Chuyển hóa và dinh dưỡng        | Phổ biến       | Chán ăn                       |
|                                 |                | Tăng đường huyết              |
| Bệnh tâm thần                   | Phổ biến       | Mất ngủ                       |
|                                 | Không phổ biến | Trầm cảm                      |
|                                 |                | Cáu gắt                       |
| Hệ thần kinh                    | Phổ biến       | Nhức đầu                      |
|                                 |                | Chóng mặt                     |
| Mắt                             | Không phổ biến | Kích ứng                      |
|                                 |                | Phù nề mí mắt                 |
| Hô hấp, lồng ngực và trung thất | Không phổ biến | Nghẹt mũi                     |
|                                 |                | Đau thanh quản                |
| Bệnh gan mật                    | Chưa rõ        | Men gan tăng                  |
| Bệnh tiêu hóa                   | Phổ biến       | Buồn nôn                      |

| Hệ cơ quan                      | Tần suất       | Tác dụng phụ              |
|---------------------------------|----------------|---------------------------|
|                                 |                | Tiêu chảy                 |
|                                 |                | Nôn                       |
|                                 | Không phổ biến | Khô miệng                 |
|                                 |                | Đau bụng                  |
| Da và mô dưới da                | Rất phổ biến   | Ban đỏ                    |
|                                 |                | Ghè                       |
|                                 |                | Mảng tróc da              |
|                                 |                | Phù da                    |
|                                 |                | Loét da                   |
|                                 |                | Giảm sắc tố da            |
|                                 |                | Viêm da                   |
|                                 | Không phổ biến | Phù mắt                   |
|                                 | Hiếm           | Phản ứng da vùng xa       |
|                                 | Chưa rõ        | Rụng tóc                  |
|                                 |                | Ban đỏ đa dạng            |
|                                 |                | Hội chứng Stevens Johnson |
|                                 |                | Lupus ban đỏ da           |
|                                 |                | Tăng sắc tố da            |
| Bệnh cơ xương khớp              | Phổ biến       | Đau cơ                    |
|                                 |                | Đau khớp                  |
|                                 | Không phổ biến | Đau lưng                  |
|                                 |                | Đau tứ chi                |
| Tổng quát và tình trạng tại chỗ | Rất phổ biến   | Ban đỏ                    |
|                                 |                | Ghè                       |
|                                 |                | Mảng tróc                 |
|                                 |                | Khô da                    |
|                                 |                | Phù da                    |
|                                 |                | Loét tại chỗ              |
|                                 |                | Chảy mủ                   |
|                                 | Phổ biến       | Phản ứng da tại chỗ       |
|                                 |                | Ngứa                      |
|                                 |                | Đau                       |
|                                 |                | Sưng                      |
|                                 |                | Nóng                      |
|                                 |                | Kích ứng                  |
|                                 |                | Phát ban                  |
|                                 |                | Mệt mỏi                   |
|                                 |                | Sốt                       |
|                                 |                | Bệnh giống cúm            |
|                                 |                | Đau                       |
|                                 |                | Đau ngực                  |
|                                 | Không phổ biến | Viêm da                   |

| Hệ cơ quan | Tần suất | Tác dụng phụ  |
|------------|----------|---------------|
|            |          | Chảy máu      |
|            |          | Sần           |
|            |          | Dị cảm        |
|            |          | Tăng cảm giác |
|            |          | Viêm da       |
|            |          | Sẹo da        |
|            |          | Hồng da       |
|            |          | Mụn nước      |
|            |          | Hơi nóng      |
|            |          | Suy nhược     |
|            |          | Ốn lạnh       |
|            |          | Lờ đờ         |
|            |          | Khó chịu      |
|            |          | Viêm nhiễm    |

*Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc*

## 11. Quá liều và cách xử trí:

### 11.1 Quá liều

Khi bôi tại chỗ, quá liều toàn thân với kem Imiquimod là không thể do sự hấp thụ qua da tối thiểu. Nghiên cứu ở thỏ cho thấy một liều Imiquimod trên da gây chết lớn hơn 5 g / kg. Quá liều tại chỗ liên tục của kem Imiquimod có thể dẫn đến phản ứng tại chỗ nghiêm trọng và có thể làm tăng nguy cơ phản ứng toàn thân.

Sau khi vô tình uống, buồn nôn, nôn, đau đầu, đau cơ và sốt có thể xảy ra sau một liều đơn 200 mg Imiquimod. Các tác dụng phụ nghiêm trọng nhất trên lâm sàng báo cáo sau nhiều liều uống  $\geq$  200 mg là hạ huyết áp đã được giải quyết sau khi uống hoặc truyền tĩnh mạch.

### 11.2 Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Kiểm soát quá liều nên bao gồm điều trị các triệu chứng lâm sàng.

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

## 12. Thông tin về dược lý, lâm sàng:

### 12.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Kháng sinh và hóa trị liệu cho da liễu, thuốc kháng virus.

Mã ATC: D06BB10

Cơ chế tác dụng:

Imiquimod là một chất điều chỉnh đáp ứng miễn dịch. Nó là hợp chất chỉ của nhóm imidazoline. Nghiên cứu bền vững cho thấy thụ thể màng cho Imiquimod có trên các tế bào đáp ứng; chúng được gọi là thụ thể toll-like 7 và 8. Imiquimod gây ra sự giải phóng interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) và các cytokine khác từ nhiều loại tế bào người và động vật (ví dụ từ bạch cầu đơn nhân / đại thực bào và tế bào sừng). Bôi tại chỗ kem Imiquimod *in vivo* trên da chuột dẫn đến tăng nồng độ IFN và yếu tố hoại tử khối u (TNF) so với da chuột không được điều trị. Kiểm soát cảm ứng cytokine thay đổi theo nguồn gốc mô của tế bào. Ngoài ra, việc giải phóng các cytokine xảy ra sau khi bôi ngoài da và uống Imiquimod ở các động vật thí nghiệm khác nhau và các nghiên cứu ở người. Ở thí nghiệm trên động vật Imiquimod có hiệu quả chống lại nhiễm trùng do virus và hoạt động như

một tác nhân chống ung thư chủ yếu bằng cách gây ra sự giải phóng alpha interferon và các cytokine khác.

Sự gia tăng nồng độ alpha interferon và các cytokine khác sau khi sử dụng Imiquimod tại chỗ cũng được quan sát trong dữ liệu ở người.

## **12.2 Các đặc tính dược động học**

### **Hấp thu**

Ít hơn 0,9% liều đơn Imiquimod bôi tại chỗ đánh dấu phóng xạ được hấp thụ qua da ở người.

Phơi nhiễm toàn thân (thâm nhập qua da) được tính toán từ việc thu hồi carbon-14 từ Imiquimod [ $^{14}\text{C}$ ] trong nước tiểu và phân.

Trong một nghiên cứu dược động học với kem Imiquimod 3,75% sau khi sử dụng 18,75 mg Imiquimod / ngày trong tối đa ba tuần cho toàn bộ khuôn mặt và / hoặc da đầu (khoảng 200 cm), đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị dày sừng quang hóa có mức độ hấp thụ toàn thân của Imiquimod thấp. Mức độ ổn định đã đạt được trong 2 tuần và thời gian đạt nồng độ tối đa (Tmax) trong khoảng từ 6 đến 9 giờ sau khi thoa lần cuối.

### **Phân bố**

Nồng độ đỉnh của Imiquimod trong huyết thanh trung bình khi kết thúc nghiên cứu dược động học là 0,323 ng / mL.

### **Chuyển hóa**

Imiquimod dùng đường uống được chuyển hóa nhanh chóng và rộng rãi thành hai chất chuyển hóa chính.

### **Thải trừ**

Một lượng nhỏ thành phẩm được hấp thu vào hệ tuần hoàn đã được đào thải kịp thời bằng cả hai đường nước tiểu và phân với tỷ lệ trung bình khoảng 3 đến 1.

Thời gian bán hủy rõ ràng sau khi dùng thuốc bôi Imiquimod 3,75% trong nghiên cứu dược động học được tính sau khoảng 29 giờ.

## **13. Quy cách đóng gói:**

Hộp 3 gói 0,25 g, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 gói 0,25 g, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 14 gói 0,25 g, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 28 gói 0,25 g, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 56 gói 0,25 g, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

## **14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 30 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn thành phẩm: TCCS

**15. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất, cơ sở đăng ký thuốc**

**Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHƯƠNG NAM**

300C, Nguyễn Thông, Phường An Thới, Quận Bình Thủy, Tp. Cần Thơ

**Cơ sở đăng ký: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM LIVIAT**

Tầng 46, Tòa nhà Bitexco, Số 2 Hải Triều, Phường Bến Nghé, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 15 tháng 11 năm 2023

Giám đốc



**GIÁM ĐỐC**  
*Lê Văn Thông*

