

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc
Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của thầy thuốc*

PUYOL

(Viên nang cứng Danazol)

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nang cứng **PUYOL-100** chứa:

Danazol 100 mg

Tá dược: *Cellulose vi tinh thể, povidon, natri starch glycolat, acid citric, magnesi stearat ... vừa đủ 1 viên.*

Mỗi viên nang cứng **PUYOL-200** chứa:

Danazol 200 mg

Tá dược: *Cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, povidon, talc, magnesi stearat, croscarmellose natri ... vừa đủ 1 viên.*

Đặc tính dược lực học:

Danazol ức chế trực tuyến yên - buồng trứng bằng cách ngăn sự tiết các gonadotropin của buồng trứng và vùng dưới đồi. Thuốc trực tiếp ức chế sự tổng hợp các steroid sinh dục và gắn với các thụ thể của các steroid sinh dục trong bào tương của mô đích. Thuốc có tác động androgenic yếu và tác động chuyển hóa (anabolic) nhưng không có hoạt tính estrogenic và progesteronic; Hoạt tính androgenic phụ thuộc vào liều. Danazol không ức chế sự tiết bình thường corticotropin của buồng trứng và cortisol của tuyến thượng thận.

Ở phụ nữ, danazol có thể ức chế sự tăng FSH và LH ở giữa chu kỳ kinh nguyệt và có thể làm giảm nồng độ estradiol và progesteron trong huyết tương. Ở nam sử dụng danazol có thể làm giảm nồng độ huyết tương của FSH, LH, testosterone và dihydroepiandrosteron.

Trong điều trị lạc nội mạc tử cung, sự ức chế tổng hợp steroid của buồng trứng gây ra teo và thoái triển mô nội mạc tử cung bình thường và bị lạc chỗ. Không rụng trứng và vô kinh xảy ra ở hầu hết phụ nữ sau 6 - 8 tuần điều trị bằng danazol. Đã có nghiên cứu báo cáo sự suy giảm lượng tinh trùng ở nam khi điều trị bằng danazol.

Ở một nghiên cứu có đối chứng trên bệnh nhân phù mạch di truyền sử dụng danazol, nồng độ bổ thể 1 (C1) ức chế esterase lớn hơn 4,5 lần và nồng độ C4 lớn hơn 15 lần trước khi dùng thuốc. Ở một bệnh nhân thiếu yếu tố IX (hemophilia B), danazol làm tăng đáng kể nồng độ yếu tố VIII và IX. Danazol cũng làm tăng nồng độ alpha₁-antitrypsin ở bệnh nhân bị thiếu hụt. Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân thiếu tiểu cầu ban xuất huyết tự phát, danazol làm giảm đáng kể IgG.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Danazol được hấp thu từ đường dạ dày ruột và được chuyển hóa ở gan; Sự hấp thu tăng lên đáng kể nếu nó được dùng chung với thức ăn. Thời gian bán thải trong huyết tương là 3 - 6 giờ sau khi dùng một liều đơn và tăng lên 26 giờ nếu sử dụng liều lặp lại. Trong một nghiên cứu ở phụ nữ khỏe mạnh, dùng đường uống 400 mg danazol 2 lần/ ngày trong 2 ngày cho nồng độ danazol trong huyết tương vào khoảng 140 - 160 ng/ mL, với nồng độ trong huyết tương trung bình 260 ng/ mL sau 2 giờ của liều cuối cùng. Nghiên cứu sinh khả dụng cho thấy nồng độ danazol trong huyết tương không tăng tỉ lệ thuận với sự tăng lên của liều, tăng liều gấp đôi làm tăng nồng độ trong huyết tương tăng 35 - 40%.

Phân bố, chuyển hóa và thải trừ:

Ethisteron, 2-hydroxymethylethisteron và 17-hydroxymethylethisteron là các chất chuyển hóa chính, chúng đều không có hoạt tính ức chế tuyến yên. Danazol và chất chuyển hóa của nó có thể trải qua chu trình gan ruột. Chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu và phân

CHỈ ĐỊNH:

- Điều trị tạm thời bệnh lạc nội mạc tử cung.
- Điều trị tạm thời bệnh xơ nang vú.
- Điều trị dự phòng bệnh phù mạch di truyền.

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

- Sự điều trị ở bệnh nhân nữ nên bắt đầu vào ngày 1 của chu kỳ kinh, nếu không cần phải thử nghiệm để chắc chắn là bệnh nhân không có thai. Nên dùng biện pháp tránh thai không dùng hormon.
- *Lạc nội mạc tử cung*: Uống 400 mg x 2 lần/ ngày trong ít nhất là 3 - 6 tháng, nếu cần thiết có thể tiếp tục cho đến 9 tháng. Đối với những trường hợp nhẹ, khuyến nghị dùng liều 200 - 400 mg chia làm 2 lần, có thể điều chỉnh tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.
- *Bệnh xơ nang vú*: Uống 50 - 200 mg x 2 lần/ ngày. Khi dùng danazol ở liều này, nên dùng biện pháp ngừa thai không dùng hormon, vì sự rụng trứng không bị ức chế.
- *Phù mạch di truyền*: Uống khởi đầu 200 mg x 2 - 3 lần/ ngày cho đến khi nhận được đáp ứng khởi đầu mong muốn. Sau khi đã nhận được đáp ứng khởi đầu tốt dự phòng được các giai đoạn phù nề, nên xác định liều dùng thích hợp tiếp theo bằng cách giảm liều 50% hay ít hơn trong khoảng thời gian 1 đến 3 tháng hoặc lâu hơn nếu thường xảy ra các cơn phù nề trước khi điều trị. Nếu xảy ra cơn phù nề, có thể tăng liều lên 200 mg. Trong giai đoạn điều chỉnh liều, theo dõi chặt chẽ đáp ứng của bệnh nhân, đặc biệt là nếu bệnh nhân có tiền sử bệnh đường khí quản.
- *Liều dùng thông thường ở trẻ em*: Chưa xác định được liều dùng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Nói chung, tác dụng không mong muốn do điều trị bằng danazol là do hoạt tính dược lý của thuốc, các tác dụng từ sự trị liệu này phản ánh hoạt động đồng hóa và androgen yếu của danazol và/ hoặc ức chế tuyến sinh dục. Rối loạn chức năng gan, biểu hiện bằng sự tăng lượng enzym trong huyết thanh và/ hoặc vàng da đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng danazol ở liều 400 mg/ ngày hoặc hơn. Cũng có báo cáo về sự kéo dài thời gian prothrombin ở bệnh nhân đã dùng ổn định warfarin. Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận như sau:

- *Thường gặp*: Phù, trứng cá, chứng rụng lông, tóc và da nhờn, nổi mẩn đỏ da, buồn nôn, nóng bừng mặt, thay đổi kích thước của vú, tăng trọng, ra mồ hôi, thay đổi giọng nói, viêm âm đạo.
- *Các bất thường sinh hóa*: Tăng SGOT, giảm PBI, giảm T4 huyết thanh, chậm chu kỳ tăng LH, giảm dung nạp glucose, tăng nhu cầu insulin ở bệnh nhân tiểu đường, tăng cholesterol toàn phần, giảm lipoprotein cholesterol trọng lượng phân tử cao.
- *Hiếm*: Mặc dù có các báo cáo về các phản ứng sau đây, nhưng mối quan hệ với việc sử dụng danazol chưa được làm sáng tỏ: Rụng lông tóc, ợ nóng, khó tiêu, táo bón, viêm dạ dày ruột, tăng ăn ngon, nhức đầu, vú lớn hơn, đau/ căng vú, phì đại âm vật, thay đổi ham muốn tình dục, u nang tuyến bartholin, tiểu ra máu, chuột rút, co thắt, đau lưng, chân hoặc cổ, đau khớp, mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ngất xỉu, kích thích, run, dị cảm ở các chi, rối loạn thị giác, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, xung huyết mũi, lo âu, đau vùng chậu, tăng huyết áp, cứng khớp, phù khớp, teo tinh hoàn...

Thông báo cho thầy thuốc các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Xuất huyết sinh dục bất thường không rõ nguyên nhân.
- Chức năng gan suy giảm rõ rệt.
- Có tiền sử bị vàng da do uống thuốc ngừa thai.
- Khối u tử cung/ buồng trứng chưa chẩn đoán.
- Nhiễm trùng vùng chậu.

- Khô u tân sinh ở các bộ phận sinh dục chính hay phụ.
- Tăng huyết áp nặng.
- Phù do tim hay thận.
- Mẫn cảm với danazol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ có thai.
- Phụ nữ cho con bú.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Không dùng thuốc này cho phụ nữ có thai và cho con bú.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

- Không có nhiều kinh nghiệm sử dụng danazol lâu dài. Điều trị lâu dài với các steroid khác được alkyl hóa ở vị trí 17 gây ra những độc tính trầm trọng (vàng da ứ mật, viêm gan...). Vì thế, thầy thuốc nên cảnh giác về khả năng có độc tính tương tự khi điều trị lâu dài với danazol. Ở bệnh nhân bị phù mạch di truyền, nên thử nghiệm để xác định liều dùng thấp nhất có tác dụng bảo vệ. Nếu bắt đầu dùng thuốc ở thời gian bạo phát phù thần kinh mạch do chấn thương, stress hoặc các nguyên nhân khác, nên cân nhắc tạm thời giảm liều hoặc ngưng điều trị định kỳ.
- Đã có báo cáo về tăng cholesterol toàn phần trong huyết tương kèm với giảm đáng kể lipoprotein cholesterol trọng lượng phân tử cao (HDL-C) ở phụ nữ dùng danazol. Vì có nguy cơ tăng bệnh động mạch vành tim cùng với sự giảm HDL-C, nên cẩn thận khi dùng danazol lâu dài, đặc biệt là ở những bệnh nhân đã có nguy cơ.
- Do đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan ở bệnh nhân điều trị bằng danazol, nên thực hiện xét nghiệm định kỳ chức năng gan.
- Nên theo dõi bệnh nhân sát sao về dấu hiệu nam tính hóa. Vài tác dụng androgen không có tính thuận nghịch khi ngưng thuốc.
- Bệnh nhân dùng danazol có biểu hiện giảm dung nạp glucose. Ý nghĩa của sự sai lệch này đối với bệnh nhân tiểu đường dùng danazol thì chưa được biết, nhưng những bệnh nhân này phải được theo dõi cẩn thận.
- *Sử dụng trong thai kỳ:* Về lâm sàng, chưa xác định tính an toàn khi sử dụng danazol trong thai kỳ. Vì thế, nên loại trừ khả năng có thai trước khi bắt đầu điều trị và nên bắt đầu điều trị khi có kinh. Nên dùng biện pháp ngừa thai không dùng hormon. Nếu một bệnh nhân có thai trong khi đang điều trị, nên ngưng dùng danazol. Nếu bệnh nhân nghi ngờ mình có thai, có thể ngưng dùng danazol và tham khảo ý kiến thầy thuốc. Điều trị tiếp tục có thể gây ra tác dụng nam hóa trên thai nhi. Ngày nay, đã giới hạn sử dụng do gây ra phì đại âm vật và dính liền môi của cơ quan sinh dục ngoài ở thai nhi gái. Nếu bệnh nhân có thai khi đang dùng danazol, nên thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ đối với thai nhi.
- *Sử dụng khi nuôi con bằng sữa mẹ:* Danazol không được biết là có tiết vào sữa hoặc có tác hại trên trẻ sơ sinh hay không. Vì thế không nên dùng cho phụ nữ cho con bú.
- *Giữ nước:* Có thể ở mức độ phải nghĩ đến việc dùng thuốc lợi tiểu. Tuy nhiên, ở vài trường hợp có thể kiểm soát sự giữ nước bằng cách giới hạn lượng muối ăn. Cần phải theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có các bệnh mà bị ảnh hưởng của sự giữ nước như động kinh, nhức đầu migraine, rối loạn chức năng gan hay thận.
- *Tác dụng đồng hóa/ androgen:* Có thể thấy ở các bệnh nhân nữ như là trứng cá, da nhờn, giảm kích thước vú, viêm âm đạo, phì đại âm vật, nóng bừng mặt, chóng mặt, rụng lông ở chân ông, tiếng nói trầm xuống và tăng trọng (đến 6,5 kg). Teo tinh hoàn hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân nam. Nên kiểm tra số lượng và chất lượng tinh trùng thường xuyên, đặc biệt là thanh niên.
- *Thuốc ngừa thai uống:* Mặc dù không có tương tác đặc biệt nào được ghi nhận, nhưng không nên dùng thuốc ngừa thai cùng lúc với danazol.
- *Các hướng dẫn cho bệnh nhân nữ:* Báo cho bệnh nhân biết là sự rụng trứng và chu kỳ kinh nguyệt có thể ngưng. Bệnh nhân nên được cho biết là sự sử dụng danazol trong thai kỳ có thể làm hại bào thai.

ĐỂ xa tầm tay trẻ em.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Chưa rõ ảnh hưởng của danazol đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Trong một số ít trường hợp, thuốc có thể gây đau đầu, rối loạn thị giác, chuột rút, mệt mỏi, chóng mặt, ngất xỉu... Nên thận trọng.

TƯƠNG TÁC THUỐC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- *Thuốc chống co giật:* Danazol có thể ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của carbamazepin, đáp ứng của bệnh nhân với thuốc này và với phenytoin. Có khả năng tương tác tương tự sẽ xảy ra với phenobarbital.
- *Thuốc trị tiểu đường:* Danazol có thể gây ra kháng insulin.
- *Thuốc chống đông đường uống:* Danazol có thể tăng tác dụng của warfarin.
- *Thuốc chống tăng huyết áp:* Do khả năng giữ nước, danazol có thể đối kháng với tác dụng của thuốc chống tăng huyết áp.
- *Ciclosporin và tacrolimus:* Danazol có thể làm tăng nồng độ huyết tương của ciclosporin và tacrolimus, dẫn đến tăng độc tính thận của các thuốc này.
- *Steroid:* Mặc dù chưa có trường hợp cụ thể được mô tả, có khả năng là sẽ xảy ra tương tác giữa danazol và hormon steroid tuyến sinh dục.
- *Thuốc điều trị đau nửa đầu:* Danazol có thể gây đau nửa đầu và có thể làm giảm hiệu quả ngừa đau nửa đầu của thuốc khác.
- *Rượu:* Có thể gây buồn nôn và khó thở.
- *Alpha calcidol:* Danazol có thể làm tăng đáp ứng calci máu trong giảm năng tuyến cận giáp nguyên phát. Vì vậy cần thiết phải giảm liều các thuốc này.

QUÁ LIỀU - XỬ TRÍ:

Không có báo cáo ở người. Không xác định được liều LD50 ở súc vật, nhưng danazol đã gây chết sau khi uống 1 liều 5.000 mg/ kg ở thỏ và chó, 16.000 mg/ kg ở chuột và chuột nhắt.

Các biểu hiện lâm sàng: Dùng quá liều có thể cho thấy các tác dụng không mong muốn của thuốc như là buồn nôn, khó tiêu, ợ nóng và phù.

Kiểm soát: Biện pháp hỗ trợ tổng quát, dùng thuốc lợi tiểu nếu xảy ra phù.

ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất tại:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

Tên sản phẩm:	PUYOL-100
Mã số toa:	0228.T1
Kiểm soát sửa đổi:	- Chuyển file in theo mẫu Cục QLD - Chuyển tên cty sang cổ phần theo công văn số 18304/ QLD-ĐK ngày 07/11/2017
Ngày:	26/03/2019
Nhân viên thiết kế:	