

	<i>PHẦN I:</i>	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH	Trang 1/9
	HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC		
APINARGIL 200			

Ngày 22. tháng 10. năm 2025

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc **APINARGIL 200**

1. TÊN THUỐC: APINARGIL 200

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

- Thành phần dược chất:

Danazol..... 200 mg

- Thành phần tá dược: Lactose monohydrate 200, Pregelatinized starch, Sodium starch glycolate (loại A), Sodium laurilsulfate, Talc, Magnesium stearate, nang cứng rỗng số 1 (cam – cam) (*).

(*). Thành phần vỏ nang: Gelatin, Quinoline yellow, FD&C Red 3, FD&C Red 40, Titanium Dioxide.

4. DẠNG BÀO CHẾ

- Viên nang cứng.

- Viên nang cứng số 1, màu cam, bên trong chứa cốm thuốc màu trắng đến ngà vàng.

5. CHỈ ĐỊNH:

- Lạc nội mạc tử cung: Viên nang cứng APINARGIL 200 được chỉ định để điều trị lạc nội mạc tử cung đáp ứng với liệu pháp nội tiết tố.

- Bệnh phù mạch di truyền: Viên nang cứng APINARGIL 200 được chỉ định để dự phòng các cơn phù mạch di truyền ở mọi thể lâm sàng (bao gồm phù da, phù ổ bụng, phù thanh quản) ở cả nam và nữ.

6. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

❖ CÁCH DÙNG:

- Thuốc dùng đường uống. Không nên uống cùng với bữa ăn có nhiều mỡ.

- Việc điều trị nên bắt đầu trong chu kỳ kinh, tốt hơn vào ngày đầu tiên của chu kỳ để đề phòng tác động của danazol trên thai kỳ. Các kiểm tra thích hợp phải được thực hiện để loại trừ khả năng có thai trước khi bắt đầu điều trị với danazol nếu có bất kỳ sự nghi ngờ nào.

- Các phụ nữ có khả năng mang thai phải được áp dụng biện pháp ngừa thai không hormon trong suốt quá trình điều trị.

❖ **LIỀU DÙNG:** Theo chỉ định của bác sỹ.

- *Lạc nội mạc tử cung:*

· Lạc nội mạc tử cung mức độ từ trung bình đến nặng hoặc ở bệnh nhân vô sinh do lạc nội mạc tử cung: Danazol 400 mg/lần, 2 lần/ngày trong 3 – 6 tháng, trong trường hợp cần thiết có thể điều trị tối đa 9 tháng. Có thể điều chỉnh liều dần dần tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh.

· Lạc nội mạc tử cung mức độ nhẹ: Danazol 100 đến 200 mg/lần, 2 lần/ngày liên tục trong 3 – 6 tháng, trong trường hợp cần thiết có thể điều trị tối đa 9 tháng. Điều trị cho đến khi hết chảy máu kinh.

- *Bệnh phù mạch di truyền:* Danazol 200 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Khi đạt được liều phù hợp thì giảm dần liều đến 50% hoặc thấp hơn trong khoảng 1 – 3 tháng. Nếu có đợt cấp thì tăng lên liều hàng ngày đến 200 mg/ngày. Trong thời gian điều chỉnh liều, phải giám sát người bệnh chặt chẽ, đặc biệt nếu bệnh nhân có tiền sử liên quan đến đường thở.

- **Người già:** Không khuyến cáo sử dụng.

- **Trẻ em:** Không khuyến cáo sử dụng.

- **Suy gan và suy thận:** Chống chỉ định trong các trường hợp nặng. Xem phần “*Chống chỉ định*” và “*Thận trọng*”.

Lưu ý: Đối với liều dùng dưới 200 mg/lần, nên sử dụng chế phẩm khác có hàm lượng thích hợp hơn.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến bác sỹ trước khi dùng thuốc.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với Danazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Chảy máu âm đạo bất thường chưa xác định được nguyên nhân

- Suy gan, thận hoặc tim nghiêm trọng.

- Mang thai (xem phần *Cảnh báo* và *Thận trọng*).

- Đang cho con bú.

- Bệnh porphyria niệu – Danazol có thể kích thích hoạt động của enzym ALA synthetase và do đó ảnh hưởng đến chuyển hóa porphyrin.

- Khối u phụ thuộc androgen.

- Bệnh nhân đang mắc hoặc có tiền sử bệnh về đông máu.

- Dùng cùng simvastatin.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC.

Cảnh báo :

- Việc sử dụng danazol trong thai kỳ là chống chỉ định. Nên thực hiện xét nghiệm nhạy (ví dụ: xét nghiệm tiểu đơn vị beta nếu có) để xác định có thai sớm ngay trước khi bắt đầu điều trị. Ngoài ra, cần sử dụng biện pháp tránh thai không chứa hormone trong suốt quá trình

điều trị. Nếu bệnh nhân mang thai trong khi đang dùng danazol, cần ngừng thuốc ngay và thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Việc phơi nhiễm với danazol trong tử cung có thể gây ra các tác động androgen đối với thai nhi nữ như phì đại âm vật, dính liền môi lớn và nếp gấp, gây ra bộ phận sinh dục nữ có hình dạng giống bìu, bất thường bộ phận sinh dục ngoài.

- Đã có báo cáo về các trường hợp huyết khối, huyết khối tắc mạch và viêm tĩnh mạch huyết khối, bao gồm cả huyết khối xoang dọc trên và đột quỵ đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong.
- Kinh nghiệm sử dụng danazol lâu dài còn hạn chế. Peliosis hepatis (tình trạng máu tụ trong gan) và u tuyến gan lành tính đã được quan sát thấy khi sử dụng kéo dài. Cả hai tình trạng này có thể không có triệu chứng cho đến khi gây biến chứng chảy máu trong ổ bụng cấp tính, có thể đe dọa tính mạng. Vì vậy, bác sĩ cần luôn cảnh giác với khả năng này. Cần cố gắng xác định liều thấp nhất có thể nhưng vẫn mang lại hiệu quả bảo vệ thích hợp. Nếu thuốc được bắt đầu trong thời điểm bệnh phù mạch di truyền bùng phát do chấn thương, căng thẳng hoặc nguyên nhân khác, nên cân nhắc việc giảm liều hoặc ngừng điều trị định kỳ.
- Danazol đã liên quan đến một số trường hợp tăng áp lực nội sọ lành tính, còn gọi là u giả não (pseudotumor cerebri). Các dấu hiệu và triệu chứng sớm bao gồm: phù gai thị, đau đầu, buồn nôn và nôn, rối loạn thị giác. Bệnh nhân có các triệu chứng này cần được kiểm tra phù gai thị, và nếu phát hiện, nên ngừng danazol ngay lập tức và chuyển bệnh nhân đến bác sĩ thần kinh để được chẩn đoán và điều trị tiếp theo.
- Đã có báo cáo về danazol có thể gây rối loạn lipoprotein máu (giảm lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và tăng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)) do đó cần tính đến tăng nguy cơ bệnh lý về động mạch vành khi chỉ định điều trị danazol và cân nhắc lợi ích – nguy cơ.
- Cần theo dõi sát bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu của tác dụng phụ kiểu androgen, do một số tác dụng này có thể không hồi phục, ngay cả sau khi đã ngừng sử dụng thuốc.

Thận trọng

- Do danazol có thể gây ra tích nước nên cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử co giật, hội chứng đau nửa đầu, tình trạng phù, rối loạn chức năng tim hoặc thận, chứng tăng hồng cầu và tăng huyết áp. Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân bị đái tháo đường.
- Vì đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan biểu hiện qua việc tăng nhẹ enzym transaminase huyết thanh ở những bệnh nhân được điều trị bằng danazol, nên cần xét nghiệm chức năng gan định kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng; Tác dụng không mong muốn*)
- Việc dùng danazol đã được báo cáo là làm trầm trọng thêm các biểu hiện của bệnh porphyria cấp từng cơn (xem phần *Chống chỉ định*).
- Nên cân nhắc theo dõi huyết học bằng xét nghiệm trong quá trình điều trị.
- Trẻ em: Chưa xác lập được độ an toàn và hiệu quả ở bệnh nhi.
- Người cao tuổi: Các nghiên cứu lâm sàng về viên nang danazol không bao gồm đủ số lượng người ≥ 65 tuổi để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của danazol ở nhóm tuổi này.
- Cảnh báo tá dược:
 - Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.
 - Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”

9. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

- Danazol gây hại cho thai nhi. Không sử dụng Danazol cho phụ nữ có thai và cho con bú. (Xem mục Chống chỉ định; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Việc dùng danazol bằng đường uống cho chuột mang thai từ ngày thứ 6 đến 15 của thai kỳ với liều lên đến 250 mg/kg/ngày (gấp 7–15 lần liều dùng ở người) không gây độc tính cho phôi thai hoặc dị tật bẩm sinh, cũng không ảnh hưởng đến số lượng, tỷ lệ sống hoặc cân nặng của lứa con so với nhóm chứng. Ở thỏ, việc dùng danazol trong các ngày từ 6–18 của thai kỳ với liều từ 60 mg/kg/ngày trở lên (gấp 2–4 lần liều ở người) dẫn đến ức chế sự phát triển của thai nhi.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

- Danazol có thể gây rối loạn thị giác, chóng mặt do đó bệnh nhân sử dụng thuốc không nên lái xe và vận hành máy móc.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

- Danazol có thể làm kéo dài thời gian prothrombin ở những bệnh nhân đang được điều trị ổn định với warfarin
- Danazol có thể làm tăng nồng độ carbamazepine trong huyết tương ở bệnh nhân đang dùng đồng thời hai thuốc, do đó cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều nếu cần thiết.
- Danazol có thể gây đề kháng insulin, vì vậy nên thận trọng khi phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường; cần theo dõi đường huyết chặt chẽ.
- Danazol có thể làm tăng nồng độ cyclosporin và tacrolimus trong huyết tương, làm tăng nguy cơ độc tính trên thận. Khuyến cáo theo dõi nồng độ các thuốc này và điều chỉnh liều phù hợp khi dùng đồng thời với danazol.
- Danazol có thể làm tăng đáp ứng calci huyết đối với các dẫn xuất vitamin D tổng hợp ở bệnh nhân suy tuyến cận giáp nguyên phát; cần theo dõi nồng độ calci máu.
- Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng khi sử dụng danazol đồng thời với các statin như simvastatin, atorvastatin và lovastatin. Cần thận trọng khi phối hợp và tham khảo hướng dẫn sử dụng của thuốc statin để điều chỉnh liều trong trường hợp có mặt của danazol.
- Ảnh hưởng đến các xét nghiệm: Điều trị bằng danazol có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm định lượng testosterone, androstenedione và dehydroepiandrosterone. Các thay đổi chuyển hóa khác bao gồm: giảm globulin liên kết hormone tuyến giáp (TBG) và T4 toàn phần, tăng hấp thu T3, nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ TSH (hormone kích thích tuyến giáp) hoặc chỉ số thyroxin tự do (FTI).
- Gây ung thư, đột biến, ảnh hưởng đến khả năng sinh sản: Hiện chưa có đủ dữ liệu để kết luận về khả năng gây ung thư của danazol trên người. Các nghiên cứu trên động vật chưa cho thấy độc tính sinh sản rõ ràng, nhưng cần thận trọng khi sử dụng ở những người có kế hoạch sinh sản.

Tương kỵ thuốc

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

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Chưa có thông tin về tỷ lệ các ADR.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo khi sử dụng viên nang danazol:

- Các tác dụng giống androgen bao gồm tăng cân, mụn trứng cá và tiết bã nhờn. Có thể xuất hiện các biểu hiện khác như: rậm lông nhẹ, phù, rụng tóc, thay đổi giọng nói (bao gồm khàn giọng, đau họng, hoặc thay đổi độ cao/thấp của giọng) và những thay đổi này có thể kéo dài ngay cả sau khi ngừng thuốc. Phi đại âm vật là hiện tượng hiếm gặp.
- Tác dụng nội tiết khác có thể bao gồm rối loạn kinh nguyệt như ra máu bất thường, thay đổi thời gian chu kỳ, và vô kinh. Mặc dù kinh nguyệt và rụng trứng thường trở lại trong vòng 60–90 ngày sau khi ngừng điều trị bằng danazol, một số trường hợp vô kinh kéo dài đã được ghi nhận.
- Các triệu chứng liên quan đến giảm estrogen bao gồm bốc hỏa, đổ mồ hôi, khô và kích ứng âm đạo, và giảm kích thích tuyến vú. Cũng đã ghi nhận hiện tượng lo lắng và thay đổi cảm xúc.
- Ở nam giới, điều trị bằng danazol có thể gây giảm nhẹ khả năng sinh tinh. Các bất thường về thể tích tinh dịch, độ đặc, số lượng và khả năng di chuyển của tinh trùng có thể xảy ra trong điều trị dài hạn.
- Rối loạn chức năng gan, biểu hiện qua tăng enzym gan có hồi phục và/hoặc vàng da, đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng liều danazol từ 400 mg/ngày trở lên. Khuyến cáo theo dõi chức năng gan định kỳ bằng xét nghiệm và quan sát lâm sàng. Các độc tính gan nghiêm trọng đã được báo cáo, bao gồm: vàng da ứ mật, peliosis hepatis, u tuyến gan lạnh tính, tổn thương tế bào gan, vàng da tế bào gan và suy gan (*Xem Cảnh Báo Và Thận Trọng*).
- Các bất thường trong xét nghiệm có thể bao gồm: CPK, dung nạp glucose, glucagon, globulin liên kết hormone tuyến giáp, globulin liên kết hormone sinh dục, các protein huyết tương khác, lipid và lipoprotein.
- Các phản ứng sau cũng đã được báo cáo, mặc dù mối liên hệ nhân quả với việc dùng danazol chưa được khẳng định hoặc loại trừ:
 - Phản ứng dị ứng: mày đay, ngứa, hiếm khi nghẹt mũi.
 - Tác dụng lên hệ thần kinh trung ương: đau đầu, lo lắng, thay đổi cảm xúc, chóng mặt, ngất, trầm cảm, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, run, dị cảm, yếu cơ, rối loạn thị giác; hiếm gặp: tăng áp lực nội sọ lạnh tính, lo âu, thay đổi cảm giác ngon miệng, ớn lạnh, co giật, hội chứng Guillain-Barré.
 - Tiêu hóa: viêm dạ dày – ruột, buồn nôn, nôn, táo bón; hiếm gặp: viêm tụy, peliosis lách.
 - Cơ xương khớp: chuột rút hoặc co cơ, đau cơ, đau khớp, cứng khớp, sưng khớp, đau lưng, cổ hoặc chi; hiếm gặp: hội chứng ống cổ tay (có thể do giữ nước).
 - Tiết niệu – sinh dục: tiểu ra máu, vô kinh kéo dài sau điều trị.
 - Huyết học: tăng hồng cầu và tiểu cầu. Có thể xảy ra tăng hồng cầu hồi phục, tăng bạch cầu hoặc đa hồng cầu. Cũng đã ghi nhận bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.
 - Da: phát ban (sẩn, mụn nước, mẩn đỏ, xuất huyết), hiếm gặp: nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng.
 - Khác: tăng nhu cầu insulin ở bệnh nhân đái tháo đường, thay đổi ham muốn tình dục, nhồi máu cơ tim, hội hộp, tim đập nhanh, tăng huyết áp, viêm phổi kẽ, hiếm gặp: đục thủy tinh thể, chảy máu nước, sốt, đau vùng chậu, tiết dịch núm vú.
- Các khối u gan ác tính đã được báo cáo trong một số trường hợp hiếm gặp sau khi sử dụng lâu dài.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Danazol gây ra các ADR về nội tiết, các ADR này thường mất đi sau khi ngừng thuốc, tuy nhiên có một số trường hợp tác dụng androgen không hồi phục. Vì vậy cần theo dõi các dấu hiệu nam hóa. Danazol có thể gây suy gan, do đó cần theo dõi định kỳ chức năng gan và transaminase ở những bệnh nhân điều trị bằng danazol. Ngoài ra có thể gặp trường hợp ứ máu cục bộ trong gan, u gan lạnh tính, ung thư tế bào gan, các ADR này thường không biểu hiện triệu chứng cho đến khi có các biến chứng có thể gây đe dọa tính mạng như chảy máu trong ổ bụng. Vì vậy, trong trường hợp điều trị kéo dài phải theo dõi phát hiện sớm các nguy cơ này.

Nguy cơ giả u não có thể xảy ra khi điều trị bằng danazol thể hiện bằng đau đầu, nôn, buồn nôn, rối loạn thị giác; cần soi đáy mắt, nếu có phù đáy mắt phải ngừng thuốc và chuyển ngay đến chuyên khoa thần kinh để điều trị.

Nếu trong quá trình điều trị bằng danazol ở bệnh nhân đã có u xơ vú mà khối u to ra cần phải kiểm tra để loại trừ ung thư vú.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại khi sử dụng thuốc, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (xem chi tiết hướng dẫn tại: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/ADROnline.aspx>)

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- *Quá liều:* Ít có khả năng quá liều cấp gây ra phản ứng nặng tức thì, do đó cần theo dõi các phản ứng muộn.
- *Cách xử trí:* Trong trường hợp quá liều cấp tính, cần cân nhắc thực hiện giảm hấp thu thuốc bằng than hoạt, tiếp tục theo dõi bệnh nhân phòng khi có bất kỳ phản ứng muộn nào xảy ra.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Các thuốc kháng gonadotropin và các chất tương tự.

Mã ATC: G03XA01.

- Danazol là một dẫn chất tổng hợp của ethinyl testosterone.
- Danazol ức chế trực tuyến yên - buồng trứng nên ngăn cản tuyến yên và vùng dưới đồi tiết gonadotropin. Danazol ức chế tổng hợp các steroid giới tính và gắn vào các thụ thể steroid giới tính trong bào tương của mô đích, dẫn tới tác dụng kháng estrogen, tác dụng đồng hóa và androgen yếu. Thuốc mang đặc tính chuyển hóa và androgen yếu nhưng không có tác dụng estrogen và progestogen.
- Hoạt tính androgen liên quan đến liều. Ngoài ra, danazol còn làm giảm nồng độ IgG, IgM, IgA cũng như phospholipid và kháng thể tự miễn IgG ở những bệnh nhân viêm nội mạc tử cung có tăng kháng thể tự miễn. Danazol không ức chế tuyến yên giải phóng corticotropin và tuyến thượng thận giải phóng cortisol.
- Trong điều trị bệnh nội mạc tử cung, danazol ức chế buồng trứng tạo steroid, do đó làm teo mô nội mạc tử cung bình thường và lạc chỗ. Không phóng noãn và tiếp theo là vô kinh xuất hiện khi điều trị được khoảng 6 - 8 tuần. Danazol còn làm giảm tỷ lệ phát triển nhu mô vú bất thường.
- Những bệnh nhân bị phù mạch di truyền điều trị bằng danazol cho thấy nồng độ chất ức chế esterase bổ thể C1 trong huyết thanh tăng 4,5 lần và thành phần bổ thể C4 tăng 15 lần so với trước điều trị.

- Ở những bệnh nhân thiếu yếu tố VIII (hemophilia A) và thiếu yếu tố IX (hemophilia B), danazol làm tăng nồng độ yếu tố VIII và yếu tố IX. Ngoài ra, danazol còn làm tăng nồng độ alpha 1-antitrypsin ở những bệnh nhân thiếu hụt yếu tố này.
- Bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát điều trị bằng danazol làm giảm đáng kể kháng thể IgG kháng tiểu cầu, đặc biệt ở những bệnh nhân đã thất bại với cắt lách và các phương pháp điều trị khác (như colchicin, alcaloid dừa cạn, corticosteroid).

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

- *Hấp thu:* Sau khi uống liều 400 mg danazol ở các tình nguyện viên nam khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng từ 2 đến 8 giờ, với giá trị trung bình T_{max} là 4 giờ. Trạng thái ổn định đạt được sau 6 ngày dùng viên nang danazol hai lần mỗi ngày.
- Các thông số dược động học của viên nang danazol sau khi uống liều 400 mg ở nam giới khỏe mạnh được tóm tắt trong bảng sau:

Thông số	Trung bình \pm SD (n=15)
C_{max} (ng/mL)	69,6 \pm 29,9
T_{max} (giờ)	2,47 \pm 1,62
$AUC_{0-\infty}$ (ng*giờ/mL)	601 \pm 181
$t_{1/2}$ (giờ)	9,70 \pm 3,29
Độ thanh thải toàn thân (L/giờ)	727 \pm 221

- Các thông số dược động học của viên nang danazol sau khi uống liều đơn 100, 200 và 400 mg ở các tình nguyện viên nữ khỏe mạnh được tóm tắt trong bảng sau:

Liều (mg)	C_{max} trung bình \pm SD (ng/mL)		T_{max} trung bình (giờ)		$AUC_{0-\infty}$ trung bình \pm SD (ng*giờ/mL)	
	Nhịn ăn	Sau ăn	Nhịn ăn	Sau ăn	Nhịn ăn	Sau ăn
100	45,9 \pm 23,9	113,8 \pm 46,0	1-8	2-6	484 \pm 263	741 \pm 265
200	63,8 \pm 27,7	159 \pm 57,3	1-6	2-4	681 \pm 363	1252 \pm 307
400	60,4 \pm 30,0	253,7 \pm 105,5	1-6	2-4	754 \pm 443	1851 \pm 605

- *Tính tỷ lệ theo liều lượng:* Các nghiên cứu về sinh khả dụng cho thấy nồng độ trong máu không tăng tỷ lệ thuận với liều lượng được sử dụng.

Việc sử dụng một liều duy nhất dạng viên nang danazol ở các tình nguyện viên nữ khỏe mạnh cho thấy việc tăng liều lên 4 lần chỉ tạo ra mức tăng AUC từ 1,6 đến 2,5 lần và mức tăng C_{max} từ 1,3 đến 2,2 lần trong trạng thái nhịn ăn và sau ăn, tương ứng. Mức độ không tỷ lệ theo liều tương tự cũng được quan sát thấy khi đạt trạng thái ổn định.

- *Tác động của thức ăn:* Việc sử dụng một liều duy nhất 100 mg và 200 mg danazol cho các tình nguyện viên nữ cho thấy cả mức độ hấp thu và nồng độ tối đa trong huyết tương đều tăng từ 3 đến 4 lần khi dùng sau bữa ăn (chứa hơn 30 gam chất béo) so với trạng thái nhịn ăn. Ngoài ra, thức ăn còn làm chậm thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong máu của danazol khoảng 30 phút. Ngay cả khi dùng nhiều liều trong điều kiện ăn/uống ít nghiêm ngặt hơn, sự khác biệt về sinh khả dụng giữa trạng thái no và đói vẫn khoảng từ 2 đến 2,5 lần.

- *Phân bố:* Danazol có tính ưa lipid và có thể phân bố vào màng tế bào, cho thấy khả năng phân bố vào các ngăn mô sâu.
- *Chuyển hóa và thải trừ:* Danazol dường như được chuyển hóa và các chất chuyển hóa được thải trừ qua đường tiểu và phân. Hai chất chuyển hóa chính được bài tiết qua nước tiểu là 2-hydroxymethyl danazol và ethisterone. Có ít nhất mười sản phẩm chuyển hóa khác nhau được xác định trong phân.

Thời gian bán thải của danazol được báo cáo là thay đổi tùy theo nghiên cứu. Thời gian bán thải trung bình của danazol ở nam giới khỏe mạnh là 9,7 giờ. Sau 6 tháng dùng liều 200 mg ba lần mỗi ngày ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung, thời gian bán thải của danazol được báo cáo là 23,7 giờ

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm – PVC/PVDC)
- Hộp 1 chai x 100 viên (chai HDPE)
- Hộp 1 chai x 200 viên (chai HDPE)

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

- **Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 độ C.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

18. TÊN ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.

