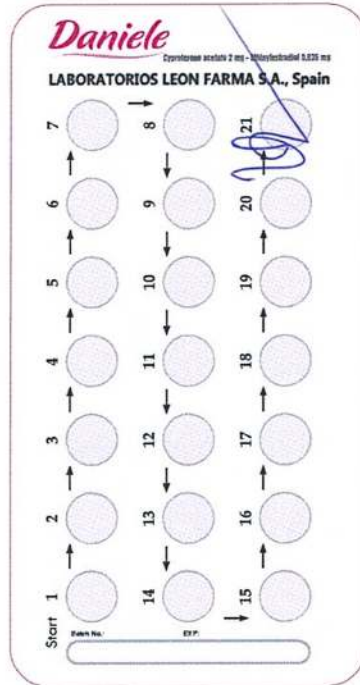


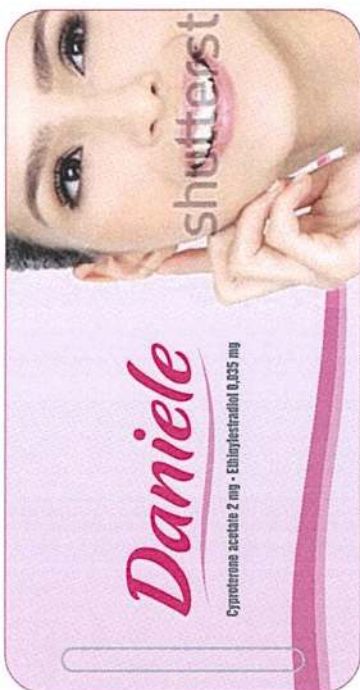


BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 09/02/2015

2TT/89
 B53
 (15/9/2014)



FRONT SIDE
(Mặt trước)



BACK SIDE
(Mặt sau)

 **CHEMO**
Laboratorios LICONSA, S.A.

Rx Thuốc bán theo đơn

DANIELE

Cyproteron acetat 2mg & ethinylestradiol 0.035mg

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Cyproteron acetat 2mg, ethinylestradiol 0,035mg

Tá dược: Lactose monohydrat, Povidon K25, Carboxymethyl Starch loại A, anhydrous colloidal silicon oxid, colloidal aluminum oxid, magiê stearat, opadry II yellow.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng.

DƯỢC LỰC HỌC

Cyproteron acetat là thuốc kháng androgen. Buồng trứng sản xuất ra androgen (hormon sinh dục nam), hormon này được chuyển đổi thành estrogen (hormon sinh dục nữ). Androgen kích thích sự phát triển của lông trên mặt và cơ thể, tăng tiết bã nhờn. Tăng tiết bã nhờn làm lỗ chân lông trên da sẽ bị bít kín dẫn đến xuất hiện mụn trứng cá. Cyproteron acetat làm giảm lượng androgen sản xuất bởi buồng trứng và hoạt động trong cơ thể.

Ethinylestradiol là một estrogen (hormon sinh dục nữ) có thể kết hợp tác dụng với Cyproteron acetat. Ethinylestradiol làm tăng tác dụng kháng gonadotropin bằng cách điều chỉnh sự tổng hợp của globulin gắn kết với hormon giới tính (SHBG) trong huyết tương. Do đó, nó có tác dụng giảm lượng androgen dạng tự do và dạng sinh học có trong tuần hoàn

Thuốc có tác dụng tương tự thuốc tránh thai đường uống, bằng cách ức chế sự rụng trứng, dày hóa lớp tế bào niêm mạc cổ tử cung làm tinh trùng không thể đi qua được và ngăn cản sự làm tổ của trứng.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ethinylestradiol

Hấp thu: Dùng đường uống thuốc được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn. Sau khi dùng liều 30µg, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được 100 pg/ml đạt được 1-2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng khoảng 45%. Uống thuốc cùng thức ăn làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Thể tích phân bố 5L/ kg.

Phân bố: Thuốc gắn vào albumin huyết tương với tỷ lệ cao (98%). Thể tích phân bố vào khoảng 2,8-8,6 l/kg.

Chuyển hóa: Ethylestradiol được chuyển hóa ở cả ruột non và gan. Ethylestradiol được chuyển hóa nguyên phát bằng cách hydroxyl hóa vòng thơm và các chất chuyển hóa đa dạng của quá trình hydroxyl hóa và methyl hóa được hình thành, các chất này ở dạng tự do hoặc gắn kết với các gốc gluconid và sulphat. Tỷ lệ thanh thải chuyển hóa của ethylestradiol vào khoảng 5ml/ phút/kg.

Thải trừ: Ethinylestradiol thải trừ dưới dạng chuyển hóa. Các chất chuyển hóa của Ethinylestradiol được bài tiết vào nước tiểu và dịch mật tỷ lệ 4:6. Thời gian bài tiết của các chất chuyển hóa khoảng 24 giờ. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ và 20 giờ, chia làm 2 pha.

Trạng thái ổn định: Đạt được ở nửa sau của chu kỳ điều trị khi nồng độ thuốc đạt được gấp đôi so với khi dùng liều đơn.

Cyproteron acetat

Hấp thu: Sau khi uống Cyproteron acetat được hấp thu hoàn toàn ở khoảng liều rộng. Nồng độ Cyproteron acetat trong huyết thanh đạt được ở mức 15ng/ml sau 1,6 giờ. Sau đó nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm theo 2 pha với thời gian bán thải tương ứng là 0,8 giờ và 2,3 ngày. Độ thanh thải toàn phần được xác định là 3,6ml/phút/kg. Sinh khả dụng của thuốc đạt khoảng 88%.

Phân bố: Cyproteron acetat phần lớn gắn vào albumin huyết tương, khoảng 3,5-4% tồn tại dưới dạng tự do. Vì protein gắn kết là không đặc hiệu, nên sự thay đổi nồng độ huyết tương của globulin gắn kết hormon giới tính (SHBG) không làm ảnh hưởng đến dược động học của cyproteron acetat.

Chuyển hóa: Cyproteron acetat được chuyển hóa theo hai đường hydroxyl hóa và liên hợp. Chất chuyển hóa chính trong huyết tương là chất giáng hóa 15 β -hydroxy. Enzyme liên quan đến chuyển hóa Cyproteron acetat là cytochrom P450 3A4.

Thải trừ: Phần lớn được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa qua nước tiểu và mật với tỷ lệ 3:7, một phần nhỏ thuốc được bài tiết dưới dạng không đổi qua dịch mật. Bài tiết qua thận và mật có thời gian bán thải là 1,9 ngày. Chất chuyển hóa trong huyết thanh được thải trừ với tỷ lệ tương tự với thời gian bán thải là 1,7 ngày.

Do thời gian bán thải kéo dài và thuốc được dùng hàng ngày, có sự tích lũy Cyproteron acetat trong một chu kỳ dùng thuốc. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tăng từ 15ng/ml (ngày 1) lên 21ng/ml và 24ng/ml tương ứng vào cuối chu kỳ dùng thuốc thứ nhất và thứ 3.

Trạng thái ổn định: Thuốc đạt trạng thái ổn định trong suốt nửa sau của chu kỳ điều trị khi nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt 60% liều dùng.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị mụn trứng cá mức độ vừa đến nặng do nhạy cảm với androgen (có hoặc không tăng tiết bã nhờn) và/hoặc bệnh rậm lông ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

Để điều trị mụn trứng cá, chỉ nên sử dụng DANIELE khi liệu pháp điều trị tại chỗ hoặc kháng sinh toàn thân không có hiệu quả.

Vì DANIELE cũng có tác dụng tránh thai hormon, không nên sử dụng đồng thời với các thuốc tránh thai hormon khác.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thời gian sử dụng

Thời gian để làm giảm các triệu chứng là ít nhất 3 tháng. Bác sĩ cần đánh giá định kỳ để quyết định có cần thiết tiếp tục sử dụng thuốc không.

Cần uống DANIELE đều đặn để đảm bảo hiệu quả điều trị và có tác dụng tránh thai nếu cần. Phải ngừng sử dụng các thuốc tránh thai hormon đã dùng trước đó vì có thể dẫn đến quá liều hormon và không cần thiết đối với hiệu quả của tác dụng tránh thai. Việc dùng thuốc không đúng cách có thể dẫn tới xuất huyết giữa chu kỳ kinh nguyệt, xuất huyết điểm hoặc làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai.

Cách sử dụng DANIELE

Uống thuốc với nước theo hướng dẫn trên vỉ thuốc vào một giờ nhất định hàng ngày. Mỗi ngày uống một viên trong 21 ngày liên tục. Vỉ thuốc tiếp theo được bắt đầu sau thời gian 7 ngày ngừng uống thuốc, trong thời gian ngừng uống thuốc hiện tượng chảy máu kinh nguyệt sẽ xuất hiện. Kinh nguyệt xuất hiện trong khoảng 2-3 ngày sau khi ngừng thuốc và có thể sẽ chưa kết thúc trước khi bắt đầu vỉ thuốc tiếp theo.

- Đối với các trường hợp không sử dụng các thuốc tránh thai hormon trước đó:

Bắt đầu dùng thuốc vào ngày đầu tiên của chu kỳ kinh (ngày đầu tiên có kinh được tính là ngày 1). Cũng có thể bắt đầu dùng thuốc vào ngày thứ 2-5 của chu kỳ nhưng trong trường hợp này cần sử dụng các biện pháp tránh thai khác (phương pháp ngăn chặn) trong 7 ngày dùng thuốc đầu tiên.

Để có tác dụng tránh thai, cần tuân thủ những chỉ dẫn ở trên. Trong trường hợp không có kinh nguyệt trong 7 ngày ngừng thuốc, cần kiểm tra xem có thai hay không trước khi dùng vỉ thuốc tiếp theo.

- Chuyển từ thuốc tránh thai dạng hormon đường uống phối hợp khác (thuốc viên phối hợp, miếng dán tránh thai, vòng âm đạo):

Bắt đầu uống DANIELE tốt nhất là vào ngày tiếp theo sau khi uống viên thuốc tránh thai phối hợp có hoạt tính cuối cùng (hoặc sau khi tháo bỏ miếng dán/vòng tránh thai), muộn nhất là vào ngày tiếp theo sau thời gian ngừng uống viên tránh thai phối hợp định kỳ (miếng dán/vòng tránh thai) hoặc vào sau thời gian uống viên thuốc không có hoạt tính (nếu dùng vỉ thuốc uống liên tục hàng ngày).

- Chuyển từ phương pháp tránh thai bằng thuốc chỉ chứa progesteron (viên thuốc chỉ chứa progesteron (POP), tiêm, cấy dưới da):

Có thể uống DANIELE bất cứ lúc nào sau khi dừng sử dụng viên POP. Uống viên DANIELE đầu tiên vào ngày tháo bỏ miếng cấy dưới da hoặc vào ngày phải tiêm mũi kế tiếp nếu đang sử dụng phương pháp tiêm. Trong mọi trường hợp, nên áp dụng thêm các biện pháp tránh thai hỗ trợ khác trong vòng 7 ngày đầu dùng thuốc nếu có giao hợp.

- *Trường hợp sảy thai trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ:*

Uống DANIELE ngay lập tức trong ngày bị sảy thai, không cần áp dụng thêm một biện pháp tránh thai nào khác.

- *Sau khi sinh hoặc sảy thai trong 3 tháng giữa của thai kỳ:*

Không dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú (xem mục "Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú")

Sau khi sinh hay sảy thai vào 3 tháng giữa của thai kỳ, nên bắt đầu uống DANIELE vào ngày thứ 21-28. Nếu bắt đầu uống muộn hơn thời gian trên nên dùng thêm các biện pháp tránh thai hỗ trợ khác trong vòng 7 ngày dùng thuốc đầu tiên. Tuy nhiên nếu đã giao hợp thì nên loại trừ khả năng mang thai trước khi bắt đầu uống DANIELE, hoặc đợi đến khi có kinh bình thường trở lại mới sử dụng DANIELE.

- *Xử trí khi quên thuốc*

Nếu quên thuốc không quá 12 giờ so với giờ uống thuốc hàng ngày thì tác dụng của thuốc không thay đổi. Tuy nhiên bệnh nhân nên uống viên thuốc bị quên ngay khi nhớ ra và uống viên tiếp theo như thường lệ.

Nếu quên uống thuốc quá 12 giờ so với giờ uống thuốc hàng ngày thì tác dụng của thuốc có thể bị giảm đi. Xử trí viên thuốc bị quên dựa trên 2 nguyên tắc cơ bản sau: Không được ngừng thuốc quá 7 ngày; Nhất thiết phải uống thuốc liên tục 7 ngày để đạt được sự ức chế thích hợp trục dục đới – tuyến yên – buồng trứng.

Hàng ngày thực hiện những chỉ dẫn dưới đây:

Tuần 1

Nên uống viên thuốc bị quên ngay khi nhớ ra, thậm chí ngay cả khi phải uống 2 viên thuốc cùng một lúc. Sau đó tiếp tục uống các viên thuốc khác như thường lệ. Nên sử dụng biện pháp bảo vệ khác như dùng bao cao su trong 7 ngày tiếp theo. Nếu có giao hợp trong 7 ngày trước đó, nên xem xét đến khả năng có thai. Càng uống thuốc không đều thì thời gian nghỉ giữa các chu kỳ càng ngắn lại và nguy cơ có thai sẽ tăng lên.

Tuần 2

Nên uống viên thuốc bị quên ngay sau khi nhớ ra, thậm chí nếu phải uống 2 viên cùng lúc. Sau đó tiếp tục uống các viên khác như thường lệ. Trong trường hợp đã uống thuốc đúng chỉ dẫn trong 7 ngày liên tục trước khi quên thuốc thì không cần thiết phải sử dụng thêm các biện pháp tránh thai nào khác. Nếu không dùng thuốc liên tục đúng giờ như trên hoặc quên uống nhiều hơn 1 viên thuốc thì nên sử dụng các biện pháp tránh thai khác trong vòng 7 ngày.

Tuần 3

Ảnh hưởng của thuốc tránh thai có thể giảm đi do gần tới khoảng thời gian nghỉ uống thuốc. Tuy nhiên, có thể ngăn chặn được nguy cơ giảm khả năng tránh thai bằng cách điều chỉnh lại lịch uống thuốc. Không cần phải dùng thêm biện pháp tránh thai nào khác trong trường hợp người dùng đã uống thuốc đúng chỉ dẫn trong suốt 7 ngày trước khi quên thuốc. Trường hợp không uống thuốc đúng giờ trong 7 ngày trước khi quên thuốc, nên thực hiện theo 1 trong 2 lựa chọn dưới đây đồng thời áp dụng thêm biện pháp tránh thai khác trong 7 ngày tiếp theo:

- Uống viên thuốc bị quên ngay sau khi nhớ ra, ngay cả khi phải uống cả hai viên cùng lúc, sau đó tiếp tục uống các viên khác như thường lệ. Bắt đầu uống vỉ thuốc mới ngay khi hết vỉ thuốc cũ, có nghĩa là sẽ không có thời gian nghỉ giữa 2 vỉ thuốc. Sẽ không có hiện tượng kinh nguyệt cho đến khi kết thúc vỉ thuốc thứ 2 nhưng hiện tượng ra máu bất thường hoặc chảy máu giữa kỳ có thể xuất hiện trong thời gian uống thuốc.
- Có thể ngừng uống vỉ thuốc hiện tại. Nghỉ uống thuốc 7 ngày tính cả ngày quên uống thuốc, sau đó tiếp tục uống vỉ thuốc mới.

Nếu quên uống thuốc và sau đó không có kinh nguyệt trong khoảng thời gian ngừng uống thuốc thì phải cân nhắc tới nguy cơ có thể có thai.

Rối loạn tiêu hóa:

Trong trường hợp rối loạn tiêu hóa nặng, sự hấp thu thuốc sẽ kém đi, do vậy nên sử dụng biện pháp tránh thai khác trong thời gian này.

Nếu bị nôn hoặc đi ngoài sau khi uống thuốc 3-4 giờ, nên sử dụng thêm một biện pháp tránh thai không hormon khác (không sử dụng biện pháp đo nhiệt độ) trong thời gian bị rối loạn tiêu hóa và trong vòng 7 ngày sau đó. Nếu trong 7 ngày đó vỉ thuốc hết nên dùng luôn vỉ thuốc tiếp theo mà không có thời gian nghỉ thuốc. Trong trường hợp này, kinh nguyệt sẽ không có cho đến sau khi uống hết vỉ thuốc tiếp theo. Nếu trong thời gian nghỉ thuốc sau vỉ tiếp theo mà không có kinh nguyệt bệnh nhân nên cân nhắc đến khả năng có thai. Nên áp dụng biện pháp tránh thai khác nếu rối loạn tiêu hóa kéo dài.

Tri hoãn hoặc thay đổi chu kỳ kinh

Muốn trì hoãn chu kỳ kinh, uống vỉ thuốc kế tiếp mà không có thời gian nghỉ thuốc. Thời gian trì hoãn có thể kéo dài đến cuối chu kỳ sau. Trong thời gian này có thể xảy ra xuất huyết điểm hoặc xuất huyết giữa chu kỳ. Để thay đổi ngày có kinh so với chu kỳ trước, bệnh nhân có thể rút ngắn ngày nghỉ thuốc theo ý muốn. Thời gian nghỉ càng ngắn, thời gian để có kinh sẽ dài ra, sẽ có nguy cơ cao bị xuất huyết điểm hoặc xuất huyết giữa chu kỳ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định sử dụng thuốc trong các trường hợp sau:

- Sử dụng đồng thời với các thuốc tránh thai hormon khác.
- Đang có hay có tiền sử huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi)
- Đang có hoặc có tiền sử huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim) hoặc có triệu chứng báo trước (Ví dụ: đau thắt ngực, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua)
- Đang có hay có tiền sử tai biến mạch máu não
- Có yếu tố nguy cơ nặng hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ gây huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch như:
 - Bệnh đái tháo đường với triệu chứng mạch máu
 - Tăng huyết áp nặng
 - Rối loạn lipoprotein máu nặng.
- Yếu tố di truyền hoặc mắc phải huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch bao gồm kháng protein C hoạt hoá, thiếu hụt antithrombin III, thiếu hụt Protein C, thiếu hụt Protein S, tăng homocystein máu và kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin, chất chống đông lupus).
- Rối loạn tim mạch, bệnh tim mạch, bệnh van tim, loạn nhịp tim.
- Rối loạn nhãn cầu
- Viêm tụy nặng có tăng triglycerid trong máu
- Có mắc hoặc nghi ngờ mắc bệnh ung thư có liên quan đến hormon sinh dục estrogen (ung thư vú hoặc các cơ quan sinh dục)
- Hiện tại hoặc có tiền sử mắc bệnh gan, đồng thời các thông số đánh giá chức năng chưa trở lại bình thường
- Chảy máu âm đạo bất thường
- Suy thận nặng hoặc suy thận
- Tiền sử đau nửa đầu (Migrain) với các triệu chứng liên quan đến thần kinh trung ương.
- Phụ nữ có thai và cho con bú
- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

DANIELE chứa progesteron cyproteron acetat và estrogen ethinylestradiol và được sử dụng trong 21 ngày trong một chu kỳ kinh nguyệt. DANIELE có thành phần tương tự với thuốc tránh thai phối hợp đường uống (COC).

Thời gian sử dụng

Thời gian để làm giảm các triệu chứng là ít nhất 3 tháng. Bác sĩ cần đánh giá định kỳ để quyết định có cần thiết tiếp tục sử dụng thuốc không.

Nếu có bất kỳ triệu chứng hoặc yếu tố nguy cơ nào được đề cập bên dưới, cần xem xét cẩn thận lợi ích của việc sử dụng DANIELE so với nguy cơ trên từng cá thể và thảo luận với người sử dụng trước khi sử dụng DANIELE. Nếu biến cố tiến triển, nặng thêm hoặc lần đầu xuất hiện bất kỳ các triệu chứng hoặc yếu tố nguy cơ nào, người sử dụng thuốc nên đến khám để bác sĩ quyết định tiếp tục hay ngừng sử dụng DANIELE.

Rối loạn tuần hoàn

- Sử dụng DANIELE làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (VTE) so với việc không sử dụng thuốc này. Nguy cơ VTE tăng cao nhất trong năm đầu tiên phụ nữ bắt đầu dùng DANIELE hoặc sử dụng lại hoặc chuyển đổi thuốc sau khi tạm ngừng sử dụng thuốc trong ít nhất 01 tháng. Tử vong có thể xảy ra ở 1-2 % số trường hợp bị huyết khối tĩnh mạch.
- Tần số xuất hiện VTE ở phụ nữ sử dụng DANIELE lớn hơn từ 1,5 đến 2 lần so với phụ nữ sử dụng các thuốc tránh thai phối hợp đường uống chứa levonorgestrel và có thể tương đương với nguy cơ của các thuốc tránh thai phối hợp đường uống chứa desogestrel/ gestoden/ drospirenon.
- Những phụ nữ sử dụng DANIELE có thể bao gồm các bệnh nhân vốn đã tăng nguy cơ bệnh tim mạch như liên quan đến hội chứng buồng trứng đa nang.
- Sử dụng thuốc tránh thai hormone có liên quan đến tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua).
- Biến cố huyết khối đã được báo cáo ở tĩnh mạch hoặc động mạch ở gan, mạc treo ruột, thận, não hay võng mạc ở phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai dạng hormone nhưng rất hiếm gặp.
- Triệu chứng huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch hoặc tai biến mạch máu não có thể bao gồm: đau và/hoặc sưng bất thường ở một chân; đau ngực nặng đột ngột, đau tỏa ra cánh tay trái hoặc không; khó thở đột ngột; ho đột ngột; đau đầu kéo dài, nặng hoặc bất thường; mất thị lực hoàn toàn hoặc một phần đột ngột; chóng mặt; nói lắp hoặc mất ngôn ngữ; chóng mặt; đột quỵ, kèm hoặc không kèm cơn co giật cục bộ; yếu hoặc tê liệt một bên hoặc một phần cơ thể đột ngột, rõ ràng; rối loạn vận động; hội chứng bụng "cấp".
- Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tăng với:
 - Tuổi tăng
 - Hút thuốc (hút thuốc càng nhiều, tuổi càng cao thì nguy cơ càng lớn, đặc biệt với phụ nữ trên 35 tuổi). Phụ nữ trên 35 tuổi nên được khuyến cáo không hút thuốc nếu họ muốn sử dụng DANIELE.
 - Có tiền sử gia đình (Ví dụ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở anh chị em ruột hoặc cha mẹ ở độ tuổi tương đối trẻ). Nếu nghi ngờ có yếu tố di truyền bẩm sinh, phụ nữ nên xin ý kiến bác sĩ chuyên khoa trước khi quyết định sử dụng thuốc tránh thai hormone.
 - Bất động kéo dài, phẫu thuật lớn, phẫu thuật ở chân, hoặc chấn thương nặng, trong các trường hợp này nên ngừng sử dụng thuốc (trước ít nhất 4 tuần trong trường hợp phẫu thuật theo chương trình) và không sử dụng tiếp trong vòng hai tuần sau khi vận động lại được hoàn toàn. Nên cân nhắc sử dụng liệu pháp chống huyết khối nếu không ngừng sử dụng DANIELE trước phẫu thuật.
 - Béo phì (chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m²).
- Nguy cơ biến chứng thuyên tắc huyết khối động mạch hoặc tai biến mạch máu não tăng với:
 - Tuổi tăng
 - Hút thuốc (hút thuốc càng nhiều, tuổi càng cao thì nguy cơ càng lớn, đặc biệt với phụ nữ trên 35 tuổi). Phụ nữ trên 35 tuổi nên được khuyến cáo không hút thuốc nếu họ muốn sử dụng DANIELE.
 - Rối loạn lipoprotein máu
 - Béo phì (Chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m²)
 - Tăng huyết áp
 - Đau nửa đầu
 - Bệnh van tim
 - Rung nhĩ
 - Có tiền sử gia đình (Ví dụ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở anh chị em ruột hoặc cha mẹ ở độ tuổi tương đối trẻ). Nếu nghi ngờ có yếu tố di truyền bẩm sinh, phụ nữ nên xin ý kiến bác sĩ chuyên khoa trước khi quyết định sử dụng thuốc tránh thai hormone.

- Các bệnh liên quan đến biến cố bất lợi trên tuần hoàn, bao gồm đái tháo đường, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng urê huyết tan máu, bệnh viêm ruột mãn tính (như bệnh Crohn hoặc viêm loét ruột kết) và bệnh hồng cầu hình liềm.
- Cần chú ý về tăng nguy cơ huyết khối ở thời kỳ sinh đẻ.
- Cần ngừng sử dụng DANIELE ngay trong trường hợp đau nửa đầu xuất hiện nhiều hơn hoặc nặng hơn trong quá trình sử dụng DANIELE (do đây có thể là dấu hiệu báo trước biến cố mạch máu não).

Phụ nữ sử dụng DANIELE nên liên hệ với bác sĩ nếu xuất hiện các triệu chứng có thể liên quan đến huyết khối. Nên áp dụng biện pháp tránh thai phù hợp vì nguy cơ gây quái thai khi sử dụng liệu pháp chống huyết khối (Các coumarin).

Các khối u

Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với ung thư cổ tử cung là nhiễm HPV kéo dài. Một số nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy rằng sử dụng thuốc tránh thai phối hợp kéo dài có thể làm tăng nguy cơ này tuy nhiên vẫn còn những tranh cãi về sự tham gia của các yếu tố khác như tình trạng của cổ tử cung và các hành vi tình dục bao gồm cả việc sử dụng các biện pháp phòng ngừa mang thai khác.

Một phân tích gộp từ 54 nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ đang sử dụng COC cao hơn một chút so với những phụ nữ không sử dụng COC (RR=1.24). Tỷ lệ số phụ nữ được chẩn đoán là có nguy cơ cao hơn này dần dần thấp đi sau 10 năm ngừng uống thuốc. Do ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi nên số phụ nữ đã sử dụng hay đang sử dụng COC được chẩn đoán ung thư vú ở mức thấp trong tổng số các nguyên nhân gây nên ung thư vú. Các nghiên cứu này không đưa ra nguyên nhân gây nên các nguy cơ đó. Nguyên nhân có thể là do các phụ nữ này đi khám nhiều hơn trong thời gian dùng thuốc, do tác dụng sinh học của COC hoặc do sự kết hợp của cả hai nguyên nhân. Ung thư vú ở những người sử dụng thuốc có chiều hướng được chẩn đoán sớm hơn trước khi có những triệu chứng tiến triển trên lâm sàng so với những phụ nữ không bao giờ sử dụng.

Ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi cho dù có dùng hoặc không dùng COC. Số lượng lớn những người bị ung thư vú so với số phụ nữ đang dùng COC cho thấy nguy cơ gây ung thư vú là thấp.

Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây ung thư vú trên những phụ nữ sử dụng COC là độ tuổi dùng uống thuốc, tuổi dùng thuốc càng cao nguy cơ ung thư vú cũng tăng lên. Thời gian dùng thuốc ít quan trọng, nguy cơ này sẽ dần dần mất đi trong thời gian 10 năm dùng thuốc, sau khi dùng thuốc nguy cơ này sẽ không còn. Hiếm trường hợp u gan lành tính và cực kỳ hiếm trường hợp u gan ác tính được báo cáo khi sử dụng COC. Những u này có thể gây ra chảy máu bên trong. Thông báo ngay cho bác sĩ của bạn biết nếu xuất hiện những cơn đau dữ dội ở phần bụng dưới, gan to ra hay có dấu hiệu xuất huyết nội trong quá trình sử dụng COC.

Các tình trạng khác

Những phụ nữ hoặc trong gia đình có tiền sử tăng triglycerid máu có nguy cơ bị viêm tụy cao hơn khi sử dụng COC.

Mặc dù tăng huyết áp nhẹ đã được báo cáo ở những phụ nữ dùng COC nhưng tình trạng này hiếm gặp trên lâm sàng. Tuy nhiên, nếu trong quá trình sử dụng COC bệnh nhân liên tục có dấu hiệu lâm sàng của tăng huyết áp thì hãy thông báo cho bác sĩ để ngừng sử dụng và điều trị tăng huyết áp. Khi các thông số đã trở về bình thường, bác sĩ có thể cân nhắc việc tái sử dụng COC.

Những tình trạng sau đây đã được báo cáo ở phụ nữ mang thai cũng như những người sử dụng COC, nhưng chưa có kết luận về mối liên quan của những tình trạng này với việc sử dụng COC, gồm có: bệnh vàng da kèm ngứa có hoặc không có liên quan đến ứ mật, sỏi mật, rối loạn chuyển hóa porphyrin, lupus ban đỏ toàn thân, hội chứng urê huyết cao, chứng mùa giết Sydenham, bệnh Herpes thai kỳ, xơ cứng tai kèm theo mất khả năng thính giác.

Ở những phụ nữ mắc phù mạch di truyền, estrogen ngoại sinh có thể làm xuất hiện hoặc làm nặng hơn các triệu chứng của bệnh phù mạch.

Mặc dù COC có thể có ảnh hưởng trên sự kháng lại insulin ngoại vi và dung nạp glucose, nhưng không có bằng chứng cho thấy sự cần thiết phải thay đổi phương pháp điều trị ở những bệnh nhân tiểu đường có sử

dụng liều thấp COC (có chứa < 0,05mg ethinylestradiol). Tuy nhiên những phụ nữ bị bệnh tiểu đường thì cần theo dõi chặt chẽ khi sử dụng COC.

Bệnh Crohn và viêm loét đại tràng cũng có liên quan đến sử dụng COC.

Chứng nám da có thể xuất hiện, đặc biệt với những phụ nữ có tiền sử nám da trong thời gian mang thai. Phụ nữ có xu hướng bị nám da nên tránh xa ánh nắng mặt trời hoặc tia cực tím trong thời gian sử dụng COC.

Những phụ nữ mắc chứng rậm lông có triệu chứng xuất hiện tăng dần lên thì cần tiến hành chuẩn đoán phân biệt để xác định rõ nguyên nhân gây bệnh (có khối u tăng sản xuất androgen, thiếu enzym tuyến thượng thận)

Lý do dừng thuốc ngay lập tức bao gồm:

- Xảy ra lần đầu tiên hoặc bệnh đau nửa đầu nặng thêm (migrain) hoặc đau đầu nặng.
- Đột nhiên mất khả năng nhìn, khả năng nghe hoặc nói.
- Dấu hiệu khởi phát của bệnh nghẽn tĩnh mạch huyết khối (đau hoặc sưng phồng chân, đau khi thở hoặc ho không rõ nguyên nhân), cảm giác đau và khó chịu ở ngực.
- 6 tuần trước khi phẫu thuật lớn (phẫu thuật vùng bụng, phẫu thuật ở chân, các trị liệu y khoa đối với chứng giãn tĩnh mạch hoặc bất động kéo dài, sau tai nạn hoặc phẫu thuật. Không dùng thuốc trở lại sau 2 tuần cử động bình thường, trong trường hợp phẫu thuật khẩn cấp, biện pháp phòng ngừa huyết khối thường được áp dụng là tiêm heparin dưới da.
- Khởi phát vàng da, viêm gan, ngứa toàn bộ cơ thể.
- Tăng các cơn động kinh co giật
- Tăng huyết áp
- Khởi phát trầm cảm nặng
- Đau bụng trên nặng hoặc gan to
- Có thai là lý do dừng thuốc ngay lập tức bởi vì một số điều tra cho thấy dùng thuốc tránh thai đường uống trong giai đoạn đầu thai kỳ có thể làm tăng nhẹ nguy cơ làm thai nhi bị dị tật. Các điều tra khác không cho thấy kết quả tương tự.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Các tương tác thuốc làm tăng thải trừ các hormon sinh dục có thể gây ra chảy máu giữa chu kỳ và có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai. Một số thuốc gây cảm ứng men gan như: phenobarbital, primidon, phenytoin, oxcarbamazepin, carbamazepin, griseofulvin, rifampicin, rifabutin và một số thuốc kháng virus (nelfinavir, nevirapin, efavirenz) có thể làm mất hiệu quả của thuốc.

Phụ nữ đang dùng thuốc gây cảm ứng men gan nên áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác.

Dùng chung với thuốc felbamat có thể làm giảm nồng độ ethinylestradiol trong huyết tương (nghiên cứu in-vivo).

Dùng kháng sinh có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai có thể là do ảnh hưởng thay đổi đến hệ vi khuẩn đường ruột.

Phụ nữ dùng các thuốc gây cảm ứng men hoặc kháng sinh phổ rộng trong thời gian ngắn nên dùng thêm một biện pháp tránh thai không hormon khác trong 14 ngày sau đó. Nếu trong 14 ngày đó vỉ thuốc hết nên bắt đầu vỉ thuốc kế tiếp mà không có thời gian nghỉ thuốc. Trong trường hợp này, có thể sẽ không có kinh nguyệt sau khi uống hết vỉ thuốc thứ hai, nếu không có kinh nguyệt trong thời gian nghỉ thuốc sau vỉ thứ hai nên kiểm tra xem có thai hay không trước khi bắt đầu vỉ thuốc kế tiếp.

Dùng đồng thời với tetracyclin có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai. Khi dùng cùng với các thuốc thuộc nhóm này nên áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác. Dùng đồng thời với Rifampicin, cảnh báo này nên được áp dụng trong vòng 4 tuần sau khi dùng thuốc, thậm chí trong trường hợp chỉ điều trị trong thời gian ngắn.

Liều dùng của các thuốc uống điều trị tiểu đường, insulin (do ảnh hưởng đến khả năng dung nạp glucose), thuốc chống đông, thuốc điều trị động kinh và corticosteroid có thể phải thay đổi.

Thuốc làm tăng tác dụng của benzodiazepin.

không dùng đồng thời với các chế phẩm từ thảo dược St. John's (*Hypericum perforatum*) vì có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai do ảnh hưởng đến enzym chuyển hóa thuốc. Chảy máu giữa chu kỳ và cô thai ngoài ý muốn đã được báo cáo. Tác dụng này có thể kéo dài đến 2 tuần sau khi dừng điều trị với chế phẩm St. John's.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phải thử thai trước khi dùng thuốc.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy liên quan đến sự chuyển giới tính nữ đối với thai nhi nam khi dùng cyproteron acetat trong giai đoạn tạo phôi tại thời điểm bất kỳ tạo cơ quan sinh dục. Mặc dù kết quả của thử nghiệm này có thể không liên quan đến người, nên cần nhắc khi dùng cho phụ nữ sau ngày thứ 45 của thai kỳ có thể gây ra nữ hóa đối với thai nhi nam. Chống chỉ định dùng thuốc trên phụ nữ mang thai, vì vậy phải loại trừ trường hợp đang mang thai trước khi dùng thuốc.

Phụ nữ cho con bú: Chống chỉ định dùng thuốc trên phụ nữ cho con bú. Cyproteron acetat được bài tiết vào sữa mẹ. Khoảng 0,2% liều dùng DANIELE của người mẹ sẽ được đưa vào cơ thể trẻ qua sữa mẹ, tương ứng với liều 1mcg/kg. 0,02% liều dùng ethinylestradiol hàng ngày cho người mẹ có thể được đưa vào cơ thể trẻ sơ sinh qua bú sữa mẹ.

TÁC DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không ghi nhận thấy ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phần lớn các tác dụng ngoại ý trầm trọng do sử dụng DANIELE tương tự như các thuốc COC. Khoảng 10-30% phụ nữ có thể gặp một số tác dụng không mong muốn trong vài chu kỳ sử dụng đầu tiên. Các tác dụng đã được báo cáo bao gồm: đau và căng tức vú, buồn nôn, nôn, đau đầu, thay đổi cân nặng, tăng hoặc giảm khả năng tình dục. Những tác dụng không mong muốn thường trung bình và biến mất trong vòng 2-4 tháng sau khi dùng thuốc.

Nguy cơ huyết khối tăng ở tất cả phụ nữ sử dụng thuốc DANIELE.

Các tác dụng không mong muốn bao gồm:

Bộ phận cơ thể	Thường gặp (≥1/100)	Không thường gặp (≥1/1000 đến < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10000 đến <1/1000)
Các rối loạn về mắt			Không dung nạp với kính áp tròng
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn, đau bụng	Nôn, tiêu chảy	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn cảm
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Tăng cân	Giữ nước	Giảm cân
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, trầm cảm	Đau nửa đầu, giảm nhu cầu tình dục	Tăng nhu cầu tình dục
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Đau và căng tức tuyến vú	Phi đại tuyến vú	Thay đổi ở âm đạo và vú
Rối loạn da và tổ chức dưới da		Nổi ban, mề đay	Ban đỏ dạng cục, ban đỏ đa hình
Rối loạn mạch máu			Huyết khối

Các biến cố bất lợi nghiêm trọng sau đã được báo cáo ở phụ nữ sử dụng DANIELE và đã được đề cập ở mục "Cảnh báo và thận trọng".

Các rối loạn về thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Các rối loạn về thuyên tắc huyết khối động mạch

Thay đổi chu kỳ kinh:

1. Giảm lượng kinh nguyệt: một số bệnh nhân mong muốn giảm lượng kinh nguyệt. Đây có thể là lợi ích đối với một số bệnh nhân có lượng kinh nguyệt quá nhiều.
2. Mất kinh:

Chảy máu giữa chu kỳ: xuất huyết điểm hoặc chảy máu nhiều giữa chu kỳ có thể xảy ra trong thời gian dùng thuốc, đặc biệt trong vài chu kỳ đầu tiên, thông thường sự xuất huyết này sẽ tự hết. Nếu chảy máu bất thường vẫn tiếp tục, nên tiến hành các xét nghiệm thích hợp để loại trừ nguyên nhân do một tổ chức nào đó hoặc do nạo thai gây ra.

Tác dụng trên sinh hóa máu: sử dụng thuốc tránh thai đường uống có thể ảnh hưởng đến kết quả các xét nghiệm bao gồm các xét nghiệm sinh hóa gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và chức năng thận, nồng độ trong huyết tương của các protein mang (carrier protein) và sự phân chia lipid/lipoprotein, chỉ số chuyển hóa carbohydrat, chỉ số máu đông-máu chảy. Nhân viên phòng xét nghiệm cần được thông báo về việc sử dụng thuốc tránh thai đường uống khi có yêu cầu làm các xét nghiệm này.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có ảnh hưởng nghiêm trọng khi dùng quá liều được báo cáo. Các triệu chứng có thể xảy ra khi dùng thuốc quá liều bao gồm: buồn nôn, nôn, chảy máu âm đạo.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu và chỉ điều trị triệu chứng.

Hạn dùng: 36 tháng, kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

Bảo quản: Dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Đóng gói: Hộp 1 vỉ x 21 viên

**ĐỂ XA TÀM TAY TRÈ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ HAY DƯỢC SĨ**

Nhà sản xuất: LABORATORIOS LEON FARMA, S.A.
Polígono Industrial Navatejera C/ La Vallina, s/n 24008 - Villaquilambre, Leon, Tây Ban Nha



**TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**
Nguyễn Huy Hùng

 **CHEMO**
Laboratorios LICONSA, S.A.