

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

DANATROL

Souhrn údajů o přípravku

1 NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Danatrol 100 mg, tobolky

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá tobolka obsahuje 100 mg léčivé látky danazol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Tobolka.

Tobolky s obsahem 100 mg jsou bílo/šedé s dvojitým potiskem „D100“.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Léčebné indikace

- Symptomatická terapie endometriózy.
- Benigní fibrocystické onemocnění prsu, mnohočetné a opakované cysty prsu (mastopathia chronica cystica) symptomatická úleva od silné bolesti a citlivosti.
- Hereditární angioedém: profylaktická terapie příznaků hereditárního angioedému při vrozeném deficitu inhibitoru C1-esterázy.

U prvních dvou indikací: Danazol lze použít pouze u pacientů jen v případě, že nedojede k odpovědi při použití jiného léčebného postupu nebo tento postup je nevhodný.

4.2 Dávkování, způsob podání

K udržovací terapii by měla být použita nejnižší dávka, při které dochází k příznivému léčebnému efektu.

Danatrol je určen pouze k perorálnímu podání.

U žen ve fertilním věku by terapie danazolem měla být zahájena během menstruace. Je nutné vyloučit těhotenství a k jeho zabránění je třeba používat účinnou nehormonální antikoncepci. (viz bod 4.6 „Těhotenství a laktace“)

Symptomatická terapie edometriózy

K dosažení amenorey činí dávka Danatrolu 600-800 mg/den po dobu prvního měsíce a s terapií je započato první den menstruačního cyklu.

V případě příznivé odpovědi lze dávku snížit.

Obvykle tomu tak bude po 30-90 dnech; udržovací dávka 400-600 mg je obvykle dostačující. Denní dávku lze rozložit do 2-3 podání.

Benigní fibrocystické onemocnění prsu

U velmi závažných příznaků je k léčbě používáno 400 mg/den po dobu 4-6 měsíců. U méně závažných příznaků se doporučuje 200-100 mg/ den a kratší doba léčby. Doporučuje se pokračovat v léčbě po dobu nejméně 1-2 měsíce po vymizení subjektivních příznaků. Léčba po dobu 3-6 měsíců je ve většině případů dostačující. Maximální doba léčby je 6-9 měsíců.

Hereditární angioedém.

Obvyklá počáteční dávka během prvního měsíce je 400-600 mg denně. Při příznivé odpovědi na léčbu Danatrolem je vhodné pro kontinuální preventivní léčbu dosáhnout co nejnižší účinné udržovací dávky, které lze dosáhnout postupným snižováním dávky v intervalu 1-3 měsíce. Obvyklá udržovací dávka se pohybuje v intervalu 50-200 mg za den. Dávky 50 mg za den lze dosáhnout tím, že se podává 1 kapsle Danatrolu 100 mg jednou za 2 dny. Při dlouhodobé profylaktické léčbě dětí je vhodné se podání Danatrolu vyhnout z důvodu nežádoucích hormonálních účinků.

4.3. Kontraindikace

- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6 „Těhotenství a kojení“).
- Výrazné zhoršení funkce jater, ledvin nebo srdeční funkce.
- Porfyrie
- Aktivní trombóza nebo tromboembolická nemoc, nebo anamnestické údaje o těchto stavech.
- Androgen-dependentní tumor.
- Nediagnostikované abnormální krvácení z genitálií.
- Přecitlivělost na léčivou nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

- Hepatocelulární adenom
- Současné podání simvastatinu (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Danatrol by měl být předepsán pouze specialistou se zkušenostmi v této oblasti a po pečlivém stanovení diagnózy.

Před zahájením léčby je třeba vyloučit těhotenství. V případě pochybností je třeba provést těhotenský test.

Perorální antikoncepce a jiná antikoncepce na hormonální bázi by měla být před zahájením léčby vysazena. Danatrol neinhibuje ovulaci ve všech případech, z tohoto důvodu musí být použita doplňující nehormonální antikoncepce.

Symptomatická endometrióza a benigní fibrocystické onemocnění prsu

Doporučuje se omezit dobu léčby na minimálně 6-9 měsíců (viz také bod 4.4.1 „Zvláštní upozornění“). Částečně pro nedostatek informací o bezpečnosti dlouhodobé léčby Danatrolem se doporučuje zahájit léčbu pouze po klinickém a případně laparoskopickém vyšetření, které potvrdí nezbytnost léčby.

Hereditární angioedém

Pokud je Danatrol užíván déle než 6 měsíců nebo je podáván opakovaně, doporučuje se každý půlrok provést ultrazvukové vyšetření jater. Doporučuje se laboratorní monitorování včetně vyšetření moči a hematologické analýzy (včetně lipidů a jaterních funkcí).

Před podáním Danatrolu musí být vyloučeny (hormon dependentní) malignity.

4.4.1 Zvláštní upozornění

Užívání danazolu by mělo být ukončeno, pokud se objeví jakékoliv klinicky významné nežádoucí účinky, a to zejména pokud existují důkazy:

- virilizace, tj. akné, vzestup hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, seborea, hirsutismus, ztráta vlasů, změna hlasu, která může mít charakter chrapotu, bolesti v krku nebo prohloubení hlasu, hypertrofie klitorisu. Pokud není

terapie danazolem ukončena, zvyšuje se riziko nevratných androgenních účinků,

- edém papily, bolesti hlavy, poruchy vidění, jiné příznaky nebo symptomy zvýšeného nitrolebního tlaku,
- žloutenka nebo jiné významné jaterní poruchy,
- trombóza nebo tromboembolie.

Zvláštní opatrnost je nutná v případě nezbytného opakování léčby, protože nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti opakovaného podávání či prodloužení terapie. Při používání danazolu, který je chemicky příbuzný 17-alkylovaným steroidům, je třeba vzít v úvahu toxicitu přípravku (vznik cholestatického ikteru, peliosis hepatis, hepatocelulární fokální nodulární hyperplazie a adenomu jater). Riziko vzniku podobných problémů lze tedy očekávat i u Danatrolu.

Data dvou epidemiologických studií shrnují vztah mezi endometriózou, léčbou endometriózy a rakovinou vaječníků. Tyto předběžné výsledky naznačují, že užívání danazolu při léčbě endometriózy může zvýšit riziko vzniku rakoviny vaječníků.

4.4.2 Opatření při použití

Danatrol může způsobit retenci tekutin. Je třeba věnovat zvláštní pozornost při použití danazolu u pacientů s:

- mírnou až střední poruchou funkce jater a ledvin,
- mírnou až středně závažnou srdeční nedostatečností,
- hypertenzí,
- epilepsií,
- migrénou,
- u stavů spojených s retencí tekutin,
- diabetes mellitus,
- polycytemií,
- dědičným nebo získaným onemocněním lipoproteinů,
- perzistující androgenní reakcí na předchozí terapii androgeny.

Před zahájením terapie by měla být vyloučena přítomnost hormonálně dependentních karcinomů. U benigního postižení prsních žláz je třeba při terapii danazolem kontrolovat přítomnost nebo zvětšení prsních uzlin.

Danatrol obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorbí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčebnými přípravky a jiné formy intolerance

- Antikonvulziva: danazol může zvýšit plazmatickou hladinu karbamazepinu a případně ovlivnit odpověď pacienta na tuto látku a fenytoin. Je pravděpodobné, že k podobné interakci dojde i u fenobarbitalu.
- Antidiabetika: danazol může způsobit rezistenci na inzulin.
- Perorální antikoagulancia: danazol může potencovat účinek warfarinu.
- Antihypertenziva: danazol může snižovat účinnost antihypertenziv.
- Cyklosporin a takrolimus: danazol může zvýšit plazmatickou hladinu cyklosporinu a takrolimu, což může vést ke zvýšení nefrotoxicity těchto léčivých přípravků.
- Souběžné podávání steroidů: je pravděpodobné, že se vyskytují interakce mezi danazolem a gonadální steroidní terapií.
- Ostatní lékové interakce: danazol může zvyšovat kalcemickou odpověď na alfacalcidol u primární hyperparatyreózy.
- Interakce s laboratorními funkčními testy: léčba danazolem může ovlivňovat laboratorní stanovení testosteronu nebo plazmatických proteinů (viz bod 4.8 „Nežádoucí účinky“). Během terapie danazolem dochází k poklesu sérové hladiny thyroxinu a thyroxin vážících proteinů, což může vést k falešně pozitivní diagnóze hypotyreózy.
- Statiny: riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podání danazolu se statiny, které metabolizuje CYP3A4. Současné podání danazolu se simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.6 Těhotenství a kojení

Používání během těhotenství:

Danatrol je kontraindikován během těhotenství. Při podávání danazolu během těhotenství byla pozorována virilizace ženských plodů, např. hypertrofie klitorisu, labiální hypertrofie až pseudohermafroditismus. Rozsah závisí na dávce a trvání léčby.

Před zahájením léčby by mělo být vyloučeno těhotenství. U žen ve fertilním věku je třeba při užívání Danatrolu použít efektivní, nehormonální metodu antikoncepce (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Použití během kojení:

Nejsou dostupná data o použití danazolu během kojení. Teoreticky má danazol potenciál androgenního působení na kojené dítě, a proto by neměl být podáván kojícím pacientkám.

4.7 Vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Údaje nejsou známy. Vzhledem k možnému výskytu závratí je třeba brát tyto nežádoucí účinky v úvahu při vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost níže uvedených nežádoucích účinků je definována podle následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$), nejsou známy (nejsou dostupné příslušné údaje).

Incidence nežádoucích účinků se zvyšuje při dlouhodobém podávání Danatrolu.

Poruchy cévního a lymfatického systému

Vzácné:

- zvýšení počtu erytrocytů a trombocytů
- polycytemie
- leukopenie
- trombocytopenie

Velmi vzácné:

- reverzibilní erytrocytóza
- eozinofilie
- pelióza sleziny

Endokrinologické poruchy

Časté:

- androgenní účinky: akné, mastná pleť, hirsutismus, ztráta vlasů, změna hlasu, která může mít charakter chrapotu, bolesti v krku nebo nestability, prohloubení hlasu
- další endokrinologické projevy: nepravidelná menstruace, špinění, posun periody, amenorea, návaly horka

Vzácné:

- androgenní účinky: hypertrofie klitorisu, retence tekutin

Metabolické poruchy a poruchy výživy

Časté:

- přírůstek hmotnosti
- zvýšená chuť k jídlu

U pacientů s diabetes mellitus se může zvýšit rezistence na inzulin, ale byla i hlášena symptomatická hypoglykemie, též zvýšení hladiny plazmatického glukagonu a abnormální glukózová tolerance.

Změny v lipoproteinech ve formě zvýšení LDL cholesterolu a snížení HDL (přítomného ve všech subfrakcích) a snížení apolipoproteinu A-I a A-II lze též očekávat.

Danazol může indukovat aktivitu ALA syntázy a tím metabolismus porfyrinu.

Snížení thyreoid vázícího globulinu a T4 se zvýšenou spotřebou T3 beze změn TSH nebo indexu volného thyroxinu lze též očekávat.

Nervový systém

Časté:

- emocionální labilita
- anxieta
- depresivní nálada
- nervozita
- bolesti hlavy

Vzácné:

- závratě
- vertigo
- únava
- benigní intrakraniální hypertenze

Velmi vzácné:

- zhoršení epilepsie (nebo projev nemoci u disponovaných jedinců)
- vyvolání migrény

Oční poruchy

Vzácné:

- poruchy zraku, rozmazané vidění, potíže se zaostřením
- obtíže při nošení kontaktních čoček
- změny refrakce s nutností korekce

Srdeční poruchy

Velmi vzácné:

- hypertenze
- palpitace
- tachykardie
- infarkt myokardu

Vaskulární poruchy

Velmi vzácné:

- trombóza včetně sagitálního sinu, cerebrovaskulární trombóza a arteriální trombóza

Poruchy respiračního systému, hrudníku a mediastina

Velmi vzácné:

- bolest na hrudi
- intersticiální pneumonie

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné:

- nauzea
- bolest v epigastriu

Hepatobiliární poruchy

Méně časté:

- mírné zvýšení sérové hladiny transamináz

Vzácné:

- cholestatická žloutenka
- benigní adenomatózní hepatitida
- pankreatitida

Velmi vzácné:

- peliosis hepatis, maligní karcinomy jater při dlouhodobém užívání

Neznámé:

- poškození jaterních buněk, selhání jater, žloutenka, hepatocelulární fokální nodulární hyperplazie

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté:

- vyrážka, která může mít charakter makulopapulární, petechiální nebo purpurová a mohou být provázeny horečkou, otokem obličeje, hypersensitivita na světlo.

Méně časté:

- kopřivka

Velmi vzácné:

- zánětlivé erytematózní noduly
- změny v pigmentaci kůže
- exfoliativní dermatitida
- erythema multiforme

Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně

Časté:

- bolesti zad
- svalové křeče (mohou být závažné, občas se zvýšenou hladinou CPK)
- svalový třes
- fascikulace
- bolesti kloubů

- otoky kloubů

Velmi vzácné:

- syndrom karpálního tunelu

Poruchy ledvin a močových cest

Časté:

- hematurie při dlouhodobém užívání u hereditárního angioedému.

Porucha reprodukčního systému:

Časté:

- vaginální suchost a podráždění
- změny libida

Méně časté:

- zmenšení prsou z důvodu nízké hladiny estrogenů

Velmi vzácné:

- snížená spermatogeneze

Hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

10041 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou popsány závažné intoxikace Danatrolem. V případě předávkování Danatrolem je doporučeno podání aktivního uhlí a síranu sodného. Další léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné pohlavní hormony, antigonadotropiny, ATC kód: G03XA01

Účinek danazolu je založen na přímém inhibičním účinku na sekreci gonadotropinu a/nebo na sekreci gonadotropin uvolňujícího hormonu.

Vzhledem k tomu, že plazmatické hladiny hypofyzárních gonadotropinů LH a FSH jsou sníženy ve smyslu částečného snížení vrcholových hodnot a tendencí basálních hodnot k poklesu k dolní hranici normálních hodnot, objevují se u žen následující příznaky: potlačení menstruace, inhibice ovulace, regresivní změny ve vaginálním stěru a atrofické změny v endometriu. Danazol nemá gestagenní a estrogení účinky, ale má některé slabé androgenní a anabolické vlastnosti. Není prokázán vliv na hypofýza-endokrinní osu. Účinek na cirkulující gonadotropiny je zjevně reverzibilní, protože tyto hormony po ukončení léčby se vracejí na předchozí úroveň. Zpravidla se menstruační cyklus obnoví během 1-2 měsíců po ukončení léčby. Obě humánní farmakologické a klinické studie s danazolem potvrdily antigonadotropní působení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce:

Danazol je vstřebáván z gastrointestinálního traktu, maximální plazmatické koncentrace 50-80 ng/ml bylo dosaženo přibližně 2-3 hodiny po podání. Ve srovnání se stavem nalačno se biologická dostupnost zvyšuje, je-li lék rezorbován s jídlem s vysokým obsahem tuku. Po opakovaném podávání danazolu (3dd. 200 mg), je maximální hladina v průměru 238 ± 122 (s.d.) ng/ml (rozmezí 106-519). Při opakovaném podání v dávce 100-400 mg je absorpční kinetika téměř lineární.

Distribuce:

U opic a potkanů je vyšších koncentracích, než v plazmě dosaženo pouze ve vylučovacích orgánech (játrech a ledvinách) a v kůře nadledvinek.

Biotransformace:

Danazol je rychle a téměř zcela metabolizován v játrech. Dva nejdůležitější metabolity jsou 2-hydroxy-metylethisteron a ethisteron. Tyto metabolity nejsou aktivní. Před vylučováním probíhá konjugace.

Eliminace:

U člověka nejsou známy žádné údaje. Studie provedené na opicích ukazují, že se po 96 hodinách téměř žádný danazol nevylučuje v nezměněné podobě. Z metabolitů se 36 % vylučuje močí a 48 % formou stolice (biliární exkrecí).

Plazmatický poločas:

Po jedné jednotlivé dávce se plazmatický poločas pohybuje mezi 3-6 hodinami.

Doba účinku:

Po ukončení terapie danazolem trvá asi 1-2 měsíce, než se hladiny hormonů normalizují.

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti

Nelze použít.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky: kukuřičný škrob, monohydrát laktózy, mastek(E553b) a stearát hořečnatý (E470b).

Tělo tobolky 100 mg: oxid titaničitý (E171), černý oxid železitý (E172), a želatina (E441).

Inkoust: šelak, černý oxid železitý (E172), propylenglykol a hydroxid amonný.

6.2 Inkompatibilita

Nelze použít.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Skladuje se do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Velikost balení: 100 tobolek v průhledných nebo neprůhledných PVC/Al blistrech.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

The Netherlands

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Danatrol 100 mg tobolky jsou registrovány jako RVG 06982

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. května 1978

10. DATUM REVIZE TEXTU

Poslední revize bodu 6.4: 25. dubna 2021