

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

2011-11-11

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

DANAZOL POLFARMEX, 200 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 200 mg danazolu (*Danazolium*).

Produkt zawiera laktozę.

Substancje pomocnicze, patrz: pkt. 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletka koloru białego do jasnokremowego, okrągła, obustronnie wypukła o średnicy 10 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Endometrioza: leczenie objawów związanych z endometriozą i (lub) zmniejszenie ognisk endometriozy. Danazol Polfarmex może być stosowany w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, a także, jako jedyny lek, u pacjentek, u których inne leczenie jest nieskuteczne.
- Dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej. Danazol Polfarmex powinien być stosowany tylko u pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne bądź niewskazane.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli:

Danazol Polfarmex powinien być podawany nieprzerwanie. Dawka powinna być dostosowana do ciężkości przypadku i reakcji pacjenta na leczenie. Zmniejszenie dawki jest możliwe w momencie osiągnięcia satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie.

U kobiet w wieku rozrodczym podawanie produktu Danazol Polfarmex powinno zacząć się

pierwszego dnia menstruacji aby uniknąć narażenia płodu na lek. Jeżeli są wątpliwości, należy sprawdzić czy kobieta jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem Danazol Polfarmex.

W endometriozie zalecana dawka wynosi od 200 mg do 800 mg na dobę przy terapii trwającej od 3 do 6 miesięcy. Dawkę należy zwiększyć jeżeli normalne cykliczne krwawienie utrzymuje się po 2 miesiącach leczenia. Zwiększenie dawki (ale nie większe niż 800 mg na dobę) może być potrzebne w ciężkich przypadkach.

W dysplazji włóknisto-torbielowatej gruczołu sutkowego leczenie należy rozpocząć od dawki 300 mg na dobę. Leczenie normalnie trwa od 3 do 6 miesięcy.

Stosowanie produktu Danazol Polfarmex u pacjentów w podeszłym wieku:

Nie zaleca się stosowania produktu Danazol Polfarmex u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie produktu Danazol Polfarmex u dzieci:

Nie zaleca się stosowania produktu Danazol Polfarmex u dzieci.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną i (lub) którąkolwiek substancję pomocniczą,
- nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych o nieznanym przyczynie,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca,
- porfiria,
- okres ciąży i karmienia piersią,
- zaburzenia zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe – obecnie lub w wywiadzie,
- nowotwór zależny od hormonów androgenicznych.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W przypadku wirylizacji należy odstawić produkt Danazol Polfarmex. Reakcje androgeniczne zasadniczo są odwracalne, ale kontynuacja przyjmowania Danazolu Polfarmex po wystąpieniu objawów wirylizacji androgenicznej zwiększa ryzyko nieodwracalnych reakcji androgenicznych.

Przyjmowanie produktu Danazol Polfarmex należy przerwać jeżeli pojawią się jakiegokolwiek reakcje niepożądane, a szczególnie kiedy pojawi się tarcza zastoinowa, bóle głowy, zaburzenia widzenia lub inne objawy rosnącego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, żółtaczką lub inne zaburzenia czynności wątroby, zakrzepica lub zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku, w sytuacji gdy istnieje konieczność powtórzenia terapii pacjent powinien być obserwowany. Długotrwałe stosowanie danazolu wraz ze steroidami alkilowanymi w pozycji 17 niesie ze sobą ryzyko wystąpienia gruczolakowatości wątroby, płamicy wątrobowej i raka wątroby.

Dane z dwóch kontrolowanych badań epidemiologicznych brano pod uwagę dla oszacowania zależności pomiędzy endometriozą, sposobami leczenia endometriozy i rakiem jajników.

Wstępny rezultat sugeruje, że stosowanie danazolu może zwiększyć podstawowe ryzyko raka jajnika u pacjentek leczonych z powodu endometriozy.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek, z nadciśnieniem lub innymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i w każdym stanie, który może być pogorszony przez retencję płynów, a także z cukrzycą, czerwienicą, padaczką, zaburzeniami gospodarki lipidowej (lipoprotein) oraz u osób u których występowały objawowe lub stałe reakcje wirylizujące w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie steroidami płciowymi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z migreną.

Najnowsze badania sugerują zachowanie szczególnej ostrożności stosując produkt Danazol Polfarmex u pacjentów z obecną bądź podejrzaną chorobą nowotworową (patrz: Przeciwwskazania). Przed rozpoczęciem leczenia, powinna być wykluczona obecność hormonozależnego nowotworu przynajmniej w badaniach lekarskich, jak również jeżeli guzki piersi nie ustępują bądź powiększają się w trakcie leczenia danazolem.

W oparciu o obserwacje kliniczne pacjentów powinny być rozważone stosowne badania laboratoryjne, obejmujące kontrolne badanie czynności wątroby i stanu hematologicznego. W badaniu długoterminowym (> 6 miesięcy), albo powtarzającym się leczeniu, zaleca się dwukrotne w ciągu roku wykonanie badania ultrasonograficznego.

Terapię danazolem powinno rozpoczynać się podczas menstruacji. Powinna być stosowana skuteczna niehormonalna metoda antykoncepcji (patrz punkt 4.2. Ciąża lub laktacja).

Produkt zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Terapia przeciwdrgawkowa: Danazol Polfarmex może wpływać na stężenie karbamazepiny w osoczu oraz wpływać na reakcje pacjenta na danazol i na fenytoinę.

Spodziewane są podobne interakcje z fenobarbitalem.

Terapia przeciwcukrzycowa: Danazol Polfarmex może spowodować oporność na insulinę.

Doustna terapia przeciwzakrzepowa: Danazol Polfarmex może nasilać działanie warfaryny.

Terapia przeciwnadciśnieniowa: Prawdopodobnie z uwagi na retencję płynów Danazol Polfarmex może osłabiać działanie leków przeciwnadciśnieniowych.

Cyklosporyna i takrolimus: Danazol Polfarmex może zwiększać stężenie cyklosporyny i takrolimusu w osoczu, powodując nasilenie toksycznego działania tych leków na nerki.

Steroidy: Możliwe jest wystąpienie interakcji podczas stosowania produktu Danazol Polfarmex z innymi hormonami płciowymi.

Leczenie migreny: Danazol Polfarmex może powodować wystąpienie migreny oraz może osłabiać działanie leków przeciwmigrenowych.

Alkohol etylowy: zanotowano przypadki nudności i płytkiego oddechu.

Alfakalcydol – Danazol Polfarmex może powodować wzrost odpowiedzi wapniowej w pierwotnej niedoczynności przytarczyc. Konieczne jest wówczas zmniejszenie dawki produktu.

Badania laboratoryjne: danazol może zafałszowywać wyniki oznaczania testosteronu i białek osocza (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

#### **4.6 Ciąża lub laktacja**

Istnieją epidemiologiczne i toksykologiczne dowody na ryzyko stosowania danazolu podczas ciąży. Stosowanie danazolu podczas ciąży wiąże się z ryzykiem wirylizacji płodów żeńskich. Danzolu nie wolno stosować w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję niehormonalną. W przypadku, gdy pacjentka zajdzie w ciążę, w trakcie leczenia, produkt należy natychmiast odstawić. Danazol, teoretycznie, ma androgeny wpływ na niemowlęta karmione piersią, dlatego też należy przerwać stosowanie produktu w okresie karmienia piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.**

W czasie leczenia danazolem mogą wystąpić objawy ograniczające sprawność psychofizyczną i zdolność prowadzenia pojazdów (patrz pkt. 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działanie androgenizujące obejmuje zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, trądzik oraz łojotok. Danazol może powodować również hirsutyzm, utratę włosów, zmianę barwy głosu, mogącą objawiać się chrypką, bólem gardła, chwiejnością lub obniżeniem głosu. Rzadko może dojść do przerostu łechtaczki, czy zatrzymywania płynów.

Inne możliwe wewnątrzwydzielnicze oddziaływania obejmują zaburzenia miesiączkowania: plamienie, zmiana długości cyklu, brak miesiączki. Cykliczne krwawienia i owulacja powracają zwykle po 60-90 dniach od chwili odstawienia leku. Czasami występuje wtórny brak miesiączki. Zaczerwienienie twarzy, suchość pochwy, zmiany libido, podrażnienie oraz zmniejszenie piersi może być spowodowane zmniejszeniem stężenia estrogenów. U mężczyzn podczas stosowania danazolu można zaobserwować zaburzenia spermatogenezy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: u pacjentów z cukrzycą może wzrosnąć oporność na insulinę. U pacjentów niechorujących na cukrzycę również zanotowano objawową hipoglikemię, co objawiało się zwiększeniem stężenia glukagonu w osoczu. Oprócz

zwiększenia stężenia insuliny w osoczu, danazol może również powodować łagodne upośledzenie tolerancji glukozy.

Zaobserwowano także wzrost aktywności syntetazy kwasu aminolewulinowego (ALA), zmniejszenie stężenia globulin wiążących T4 z jednoczesnym wzrostem wiązania T3, co zachodzi bez zaburzeń w wydzielaniu hormonów przez tarczycę. Stężenie wolnej lewotyroksyny pozostaje niezmiennione.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (grudkowo-plamkowa, wybroczynowa, rumieniowata lub przyjmująca postać pokrzywki, która może występować razem z obrzękiem twarzy). Może temu towarzyszyć gorączka. Odnotowano rzadkie przypadki nadwrażliwości na słońce. Zanotowano również występowanie rumieniowych guzków zapalnych, zmian w pigmentacji skóry, złuszczającego zapalenia skóry, rumienia wielopostaciowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle grzbietu, skurcze mięśni (które mogą być ciężkie), drżenie mięśni, drgania pęczkowe mięśni, bóle kończyn oraz bóle i obrzęki stawów.

Danazol może również doprowadzić do zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej.

Zaburzenia serca: kołatanie serca, tachykardia, zawał serca.

Zaburzenia naczyń: nadciśnienie, zakrzepica zatoki strzałkowej, naczyń mózgowych, tętnic.

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, problemy z ogniskowaniem, nietolerancja soczewek kontaktowych, wada refrakcji wymagająca korekty.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększenie liczby czerwonych krwinek oraz liczby płytek, eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, plamica. Danazol może spowodować wystąpienie odwracalnej czerwienicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: sporadyczne zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu, rzadko - żółtaczką cholestatyczną, gruczolaki wątroby. U pacjentów przyjmujących produkt długotrwale bardzo rzadko występowała plamica wątrobowa oraz nowotwór złośliwy wątroby.

Zaburzenia układu nerwowego: zespół cieśni nadgarstka (sporadycznie), który może być spowodowany zatrzymywaniem płynów, migrena, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Danazol może nasilać objawy padaczki, a także zwiększać jej ryzyko u osób predysponowanych.

Zaburzenia psychiczne: niestabilność emocjonalna, niepokój, depresja, nerwowość, zawroty głowy, mdłości, bóle głowy, zmęczenie.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwimocz (rzadko) u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczyń nerek długo przyjmujących produkt.

Badania diagnostyczne: u kobiet zażywających Danazol Polfarmex zaobserwowano przemijające zmiany w ilości lipoprotein: zwiększenie stężenia cholesterolu LDL, zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, wpływ na wszystkie podfrakcje, spadek apolipoprotein AI oraz A II.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: śródmiąższowe zapalenie płuc, ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia żołądka i jelit: ból w nadbrzuszu, zapalenie trzustki.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne badania sugerują, że nawet ostre przedawkowanie nie niesie ze sobą ryzyka natychmiastowej ciężkiej reakcji.

W przypadku ostrego zatrucia należy zredukować absorpcję produktu przez podanie węgla aktywowanego. Pacjent powinien być pod obserwacją, na wypadek opóźnionych reakcji.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego.

Antygonadotropiny i leki o podobnym działaniu.

Kod ATC: G 03 XA 01

Danazol (17a-pregna-2,4-dien-20-yno(2,3-d)-isoxazol-17-ol) jest syntetycznym steroidem, pochodną etinylotestosteronu.

Do jego właściwości farmakologicznych zaliczamy:

1. Powinowactwo do receptorów androgenowych, mniejsze powinowactwo do receptorów progesteronowych i jeszcze mniejsze powinowactwo do receptorów estrogenowych. Danazol jest słabym androgenem, lecz bierze udział w reakcjach antyandrogennych, progestagennych, antyprogestagennych, estrogennych, antyestrogennych.
2. Hamowanie syntezy hormonów gonadotropowych, prawdopodobnie przez hamowanie enzymów steroidów płciowych : dehydrogenazy  $3\beta$  hydroksysteroidowej, dehydrogenazy  $17\beta$  hydroksysteroidowej,  $17$  hydroksylazy,  $17$ ,  $20$  liazy,  $11\beta$  hydroksylazy,  $21$  hydroksylazy oraz enzymów rozszczepiających łańcuchy boczne cholesterolu lub alternatywnie przez hamowanie akumulacji cyklicznego AMP, zazwyczaj indukowanej przez hormony gonadotropowe w warstwie ziarnistej pęcherzyka Graafa oraz w komórkach ciała żółtego.
3. Hamowanie śródcyklicznego wydzielania FSH i LH, jak również zmiany w stężeniu LH. Danazol może również zredukować średnie stężenie gonadotropin w osoczu po menopauzie.
4. Szeroki zakres działania na białka osocza: zwiększenie stężenia protrombiny, plazminogenu, antytrombiny III, alfa – 2 – makroglobulin, inhibitora esterazy C 1 i erytropoetyny oraz zmniejszenie stężenia fibrynogenu i globulin wiążących hormony tarczycy oraz hormony płciowe. Danazol zwiększa stężenie frakcji wolnej testosteronu.
5. Hamujący wpływ danazolu na oś podwzgórze – przysadka - gonady jest odwracalny, aktywność cykliczna powraca do normy po 60-90 dniach po terapii.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Danazol jest wchłaniany z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie we krwi wynoszące około 50 – 80 ng/ml, osiągane jest po 2 do 3 godzinach po podaniu. Podanie danazolu jednocześnie z pożywieniem o wysokiej zawartości tłuszczu 3-krotnie zwiększa biodostępność leku w porównaniu do podania na czczo. Pokarm stymuluje przepływ żółci co ułatwia rozpuszczanie i wchłanianie danazolu, związku silnie lipofilnego.

Okres półtrwania danazolu wynosi około 3 - 6 godzin po podaniu jednorazowym i może ulec

wydłużeniu nawet do 26 godzin po podaniu wielokrotnym.

Żaden z wyizolowanych metabolitów danazolu nie wykazywał działania hamującego przysadkę, w przeciwieństwie do danazolu.

Niewiele jest danych na temat dróg wydalania. U małąp 36% radioaktywnej dawki było wykrywalne w moczu oraz 48% w kale przez 96 godzin.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych przedklinicznych innych niż te wyżej wymienione.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia ziemniaczana

Laktoza jednowodna

Polisorbat 80

Powidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu.**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 blistrów PVC/Al po 10 tabletek, w tekturowym pudełku.

5 blistrów PVC/Al po 20 tabletek, w tekturowym pudełku.

5 blistrów z folii termozgrzewalnej Al/PE po 20 tabletek, w tekturowym pudełku.

100 tabletek w polietylenowym pojemniku do tabletek z nakrętką z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości.**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

9253

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20.03.2002 r./ 10.05.2007 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-12-12