

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DANASİN 50 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Danazol 50.000 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat 0.250 mg

Kroskarmellos sodyum 3.750 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Sarı-beyaz renkli, bir yarısında "Danasin 50 mg", diğer yarısında "Koçak" yazılı kapsüllerde krem renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DANASİN'in endikasyonları aşağıdaki gibidir:

- Endometriyozis
- Fibrokistik Meme Hastalıkları
- Organik nedenli olmayan Menoraji
- Premenstruel Syd
- Histeroskopik Endometriyal Ablasyon öncesi endometrium'un inceltilmesi
- Primer jinekomasti
- Puberte prekoks
- Herediter Anjioödem

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Endometriyoziz :

Orta derecede veya ciddi vakalarda, endometriyoziz'e bağlı kısırlıklarda günde 800 mg ile tedaviye başlanır. Bu dozla ağırlı semptomlar hızla geriler ve amenore oluşur. Semptomların gerilemesiyle doz tedrici olarak azaltılır. Amenore'nin devamını temin eden doz, idame dozu olarak kabul edilebilir. Hafif vakalarda günde 200-400 mg'lık dozlar ile başlanıp hastanın cevabına göre doz ayarlanabilir. Günlük doz 2'ye bölünerek verilmelidir. Tedaviye ara verilmeden 3-6 ay devam edilmelidir. Bu süre 9 aya kadar çıkartılabilir. Tedavi kesildikten sonra semptomlar tekrarlırsa tedavi tekrarlanabilir.

Fibrokistik Hastalık:

Günlük doz hastanın durumuna göre 100-400 mg arasında değişmektedir. Genellikle ilk ay içinde göğüs ağrısı ve hassasiyeti kaybolur. Nodositeler 4-6 aylık kesintisiz bir tedavi gerektirir.

Organik nedenle olmayan Menoreji ve Premenstrüel Syd :

Günlük doz 200 mg olup, 3 ay süreyle tedaviye devam edilmelidir.

Hereditör Anjioödem :

Günlük doz 400 - 600 mg olup hastanın cevabına göre daha sonra % 50 oranında azaltılabilir. Tedaviye ataklar tamamen kayboluncaya kadar (1-3 ay) devam edilir.

Endometriumun Preoperatif İnceltilmesi :

Günlük doz 3-6 hafta süreyle 400-800 mg' dır.

Puberte Prekoks :

Günlük doz hastanın yaşı ve klinik cevabına göre 100-400 mg arasında değişmektedir.

Danasin'in günlük dozu 2 veya 3 kerede verilmelidir. Kadınlarda tedaviye menstürasyon esnasında başlanmalı, aksi halde uygun testlerle hastanın gebe olmadığı saptandıktan sonra tedavi uygulanmalıdır. Düşük dozlarda ovülasyon süprese olmayabileceğinden bu tip kadınlarda nonhormonal bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda DANASİN kullanımı tavsiye edilmemektedir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği hafif ve orta derecede olan hastalarda normal doz önerilir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

DANASİN kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

DANASİN kullanımı tavsiye edilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DANASİN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Teşhis konamamış anormal genital kanamalar,
- Hepatik, renal ve kardiyak fonksiyonların bariz şekilde bozulmuş olduğu haller,
- Hamilelik ve emzirme,
- Porfiri,
- Aktif tromboz öyküsü veya tromboembolik hastalık,
- Androjen bağımlı tümörler,
- Danazol veya içeriğindeki hammaddelerden birisine duyarlılık,
- Teşhis konamamış yumurtalık / rahim kitleleri,
- Oral kontraseptifler nedeniyle oluşup geçmiş sarılık,
- Pelvik enfeksiyon,
- Birincil veya ikincil cinsel organların neoplazisi,
- Hipertansiyon.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virilizasyon durumunda DANASİN tedavisi sonlandırılmalıdır. Androjenik reaksiyonlar genellikle geri dönüşümü kanıtlar ancak, androjenik virilizasyon bulgularından sonra DANASİN'in kullanımına devam edilmesi, geri dönüşümlü olmayan androjenik etki riskinde artışa sebep olur.

Klinik açıdan önemli herhangi bir advers etki ortaya çıkarsa ve özellikle papilla ödemi, baş ağrısı, görme bozuklukları veya diğer belirtiler ya da intrakraniyal basınç artışı, sarılık veya belirgin karaciğer bozukluğu, tromboz ya da embolizm belirtileri gözlemlendiğinde DANASİN tedavisi sonlandırılmalıdır.

Tedavi kürünün tekrar edilmesi gerekli olduğunda, zamanla tekrarlanan tedavi kürleri ile ilişkili olarak güvenilirlik verisi mevcut olmadığından, tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Kimyasal olarak bu bileşiklerle ilgili olan DANASİN kullanıldığında, 17-alkile steroidlerin (iyi huylu karaciğer adenomu, peliozis hepatitis ve hepatik karsinom da dahil) uzun süreli riski düşünülmelidir.

Eldeki, ön epidemiyolojik sonuçlar, endometriyozis tedavisinde danazol kullanımının yumurtalık kanserinin temel riskini arttırabildiğini desteklemektedir.

Danazol farmakolojisi göz önünde bulundurulduğunda, karaciğer ve böbrek hastalığı, hipertansiyon veya diğer kardiyovasküler hastalıkları veya diabetes mellitusu, polisitemi, epilepsi, lipoprotein bozukluğu, ve önceden uygulanan gonadal steroid tedavisine belirgin veya kalıcı androjenik reaksiyon gösteren kişilerde olduğu gibi sıvı tutulumu yoluyla şiddetlenme olabilen durumda olan hastalarda DANASİN kullanıldığında, bilinen etkileşimlerine ve yan etkilerine özellikle dikkat edilmelidir.

Migrenli hastalarda dikkatli kullanılması tavsiye edilir.

DANASİN, bilinen veya şüphelenilen malign hastalığı olanlar hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar). Eğer DANASİN tedavisi sırasında meme nodülleri kalıcıysa veya büyüyorsa, tedaviye başlamadan önce hormona bağlı karsinom, klinik muayene ile ortadan kaldırılmalıdır.

Tüm hastalardaki klinik izleme ek olarak karaciğer fonksiyonu ve hematolojik durumun periyodik ölçümünü içeren uygun laboratuvar izlemi önemlidir. Uzun süreli tedaviler (>6 ay) veya tedavinin tekrar eden kürleri için 2 yılda bir karaciğer ultrasonografisi önerilir.

DANASİN tedavisine menstürasyon esnasında başlanmalıdır. Etkili, non-hormonal bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.6. Gebelik ve laktasyon).

Her zaman DANASİN'in en etkili düşük dozu kullanılmalıdır.

DANASİN her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anti-konvülsan tedavi: DANASİN, karbamazepin plazma seviyesini ve muhtemelen bu ajana ve fenitoine hastanın yanıtını etkileyebilir. Aynı şekilde fenobarbital ile de benzer etkileşim meydana gelebilir.

Anti-diyabetik tedavi: DANASİN, insülin direncine neden olabilir.

Oral anti-koagülan tedavi: DANASİN, varfarinin etkisini arttırabilir.

Anti-hipertansif tedavi: Sıvı tutulmasını artırması nedeniyle DANASİN, antihipertansif ajanların etkisine engel olabilir.

Siklosporin ve takrolimus: Renal toksisitede artışa neden oldukları için DANASİN, siklosporin ve takrolimusun plazma seviyelerini arttırabilir.

Steroidlerle birlikte kullanımı: Belirli örnekler tanımlanmış olmamasına rağmen, DANASİN ve gonadal steroid tedavisi arasında etkileşim meydana gelir.

Migren tedavisi: DANASİN, migreni provoke edebilir ve bu durumu önlemek, ilacın etkinliğini azaltabilir.

Etil alkol: Bulantı ve nefes darlığı şeklinde subjektif intolerans bildirilmiştir.

Alfa kalsidol: DANASİN, bu ajanın dozunda azalma gerektiren primer hipoparatiroidizmde kalsemik yanıtı arttırabilir.

Laboratuvar fonksiyon testleriyle etkileşim: Danazol tedavisi testosteron veya plazma proteinlerinin laboratuvar sonuçlarını engelleyebilir (ayrıca bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler).

Statinler: Danazolün, simvastatin, atorvastatin ve lovastatin gibi CYP3A4 yoluyla metabolize olan statinlerle birlikte kullanılması, miyopati ve rabdomiyoliz riskini arttırmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince hormonal olmayan etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

DANASİN'in içeriğinde bulunan danazol gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. DANASİN gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

DANASİN'in içeriğinde bulunan danazol gebelik sırasında uygulandığında, virilizasyon riski görülmektedir. DANASİN, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

DANASİN'in içeriğinde bulunan danazol anne sütüyle beslenen bebeklerde androjenik etkiler için teorik potansiyele sahiptir ve bu nedenle ya danazol tedavisi ya da emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

DANASİN'in içeriğinde bulunan danazolün üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DANASİN'in içeriğinde bulunan danazolün araç ve makine kullanımı üzerine herhangi olumsuz bir etkisi bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($>1/10$); yaygın ($>1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($>1/1,000$ ila $<1/100$); seyrek ($>1/10,000$ ila $<1/1,000$), çok seyrek ($<1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Kırmızı kan hücreleri ve trombosit sayısında artış, tersinir polisitemi, lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek: Eozinofili, dalak peliosis

Endokrin hastalıklar

Androjenik etkiler:

Çok yaygın: Akne,

Yaygın: Kilo artışı, iştah artışı, sebore, hirsutizm, saç dökülmesi, ses kısıklığı şeklinde ses değişmesi, boğaz ağrısı, ses perdesinin derinleşmesi ya da kararsızlığı.

Seyrek: Klitorisin hipertrofisi ve sıvı tutulması.

Diğer endokrin etkileri:

Yaygın: Döngünün veya amenorenin zamanlamasının değişimi, lekelenme şeklinde menstural bozukluklar. Kızarıklık, vajinal kuruluk, libido değişikliği, vajinal iritasyon

Yaygın olmayan: Meme hacminde küçülme.

Çok seyrek: Spermatogenezde orta derecede azalma.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İnsülin direncinde artış, plazma glukagonunda artış, glukoz toleransında hafif bozukluk, tüm alt fraksiyonları etkileyen LDL kolesterolde artış, HDL kolesterolde azalma ve apolipoprotein AI ve AII'de azalma, aminolevulinik asit (ALA) sentetazın indüksiyonu ve tiroid stimulan hormon ya da serbest levotiroksin indeksinde bozulma olmadan T3 tutulumunun artışı ile tiroid bağlayan globülinde (T4) azalma.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Duygusal değişkenlik, anksiyete, depresif ruh hali ve sinirlilik.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı,

Seyrek: Vertigo, iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon,

Çok seyrek: Migren, epilepsi şiddetlenmesi, karpal tünel sendromu

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bulanıklığı, odaklanma güçlüğü, kontakt lens takmada zorluk ve düzeltme gerektiren kırılma bozuklukları gibi görme bozuklukları.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Plöretik ağrı, interstisyel pnömoni.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı,

Seyrek: Pankreatit

Çok seyrek: Epigastrik ağrı

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Hipertansiyon, palpitasyonlar ve taşikardi, sagittal sinüs, serebravasküler tromboz ve arteriyel trombozu içeren trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik yetmezlik, hepatoselüler sarılık, Serum transaminaz seviyelerinde izole artışlar, hepatoselüler hasar,

Seyrek: Kolestatik sarılık, benign hepatik adenomlar

Çok seyrek: Peliosis hepatis (uzun dönemli kullanım ile), malign hepatik tümör

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Makülopapüler, peteşiyal ya da purpurik olabilen döküntü, ateş, ürtiker, fasiyal ödem, güneşe duyarlı kaşıntı.

Çok seyrek: İnflamatuvar eritematöz nodüller, deri pigmentasyonunda değişiklikler, ekzfoliyatif dermatit ve eritema multiforme.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kreatin fosfokinaz seviyelerindeki artış ile şiddetlenebilen sırt ağrısı ve kas krampları, kas titremesi, kas seğirmesi, uzuv ağrısı, eklem ağrısı ve eklem şişliği.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri (uzun süreli kullanımda hereditör anjioödemli hastalarda)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Yorgunluk

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Mevcut veriler akut doz aşımının acil ciddi reaksiyonlara yol açacağı ihtimali olduğunu göstermektedir.

Akut aşırı doz durumunda aktif kömür ile ilacın absorpsiyonu azaltılmalı ve hasta herhangi bir gecikmiş reaksiyon durumunda gözlem altında tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seks hormonları ve genital sistem modülatörleri, Anti gonadotropinler ve benzeri maddeler

ATC Kodu: G03XA01

Danazol, 17a-pregna-2,4-dien-20-ino-(2,3-d)-izoksazol-17-ol, etisterondan türetilen sentetik bir steroid olup, farmakolojik özellikleri aşağıdaki gibidir:

Androjen reseptörleri için bağıl olarak belirgin afinite, östrojen reseptörleri için en az belirgin afinite ve progesteron reseptörleri için az belirgin afinite. Danazol, zayıf bir androjendir ancak bunun yanı sıra antiandrojenik, progestojenik, antiprogestojenik, östrojenik ve antiöstrojenik etkileri gözlenmiştir. Gonadal steroidlerin sentezinin engellenmesi muhtemelen 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, 17hidroksilaz, 17, 20 liyaz, 11 β hidroksilaz, 21 hidroksilaz ve kolesterol yan zincirinin ayrılma enzimlerini içeren steroidogenez enzimlerinin inhibisyonu ile ya da alternatif olarak genellikle granülozda ve luteal hücrelerde gonadotropik hormonlar tarafından uyarılan siklik AMP birikiminin

inhibisyonu ile gerçekleşir. FSH ve LH orta döngü dalgalanmasının inhibisyonu LH pulsasitesindeki değişiklik gibidir. Danazol, menopozdan sonra gonadotropinlerin ortalama plazma seviyelerini de azaltabilir. Plazma proteinleri üzerindeki geniş etki artmış protrombin, plazminojen, antitrombin III, alfa-2 makroglobulin, C1 esteraz inhibitörü ve eritropoietin ve azalmış fibrinojen, tiroid bağlayıcıları ve cinsiyet hormonu bağlayan globülinlerdir. DANASİN, plazmada bağlanmamış taşınan testosteron miktarını ve konsantrasyonunu artırır. Hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenini üzerindeki danazolün baskılayıcı etkileri tedaviden sonra 60-90 gün içinde döngüsel aktivite nüksünde tersinirdir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

DANASİN, gastrointestinal sistemden absorbe olur, dozdan yaklaşık 2-3 saat sonra 50-80 ng/ml pik plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Gıdalar yüksek derecede lipofilik bileşik olan danazolün emilimini ve çözünmesini kolaylaştırarak safra akışını uyarır.

Dağılım:

Radyo-etiketlenmiş danazol ile doku dağılımı çalışmaları, bağırsaklarda ve midede radyoaktivite varlığını devam ettirdiğini ve danazol ve metabolitlerinin enterohepatik dolaşıma girebildiğini göstermiştir. Radyoaktiviteye dair tutarlı bir lokalizasyonu böbreküstü bezi ve boşaltım organları dışında herhangi bir dokuda tespit edilmemiştir.

Biyotransformasyon:

Açlık durumuna kıyasla, yüksek yağ içerikli gıdalarla birlikte alındığında biyoyararlanım 3 kat artış göstermiştir. Danazolün izole edilmiş metabolitlerinin hiçbirisi danazol ile karşılaştırılabilir pitüiter inhibisyon aktivitesi sergilemez. Danazolün insanlardaki ana üriner metabolitleri, 2-hidroksimetiletisteron ve etisterondur. Diğer tanımlanan küçük üriner metabolitleri Δ -2-hidroksimetiletisteron, 6 β -hidroksi-2-hidroksimetiletisteron ve Δ -6 β -hidroksi-2-hidroksimetiletisterondur. Bu metabolitlerin hiçbirinin antigonadotropik aktivite sergilediği görülmemiştir.

Eliminasyon:

Tek bir doz danazolün belirgin plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3-6 saattir. Çoklu dozları ile bu yaklaşık 26 saate çıkabilir.

Maymunlarda 96 saat içinde radyoaktif dozun %36'sı idrarda ve %48'i feçeste geri kazanılabilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

DANASİN'in doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Mevcut hiçbir veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Sodyum lauril sülfat

Kroskarmellos sodyum

Talk

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit

Sunset sarısı

Tartrazin

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli deėil.

6.3. Raf mr

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında ve kuru yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliėi ve içeriėi

50 mg Danazol ihtiva eden 100 kapsüllük kahverengi řiřede

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. 64-66

Üsküdar/İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08

Fax : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

31.07.2007

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 212/25

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ