ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДАНОЛ®
(DANOL)

Склад:
діюча речовина: danazol;
1 капсула по 100 мг містить даназолу мікронізованого 100 мг;
допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, тальк очищений, магнію стеарат;
оболонка капсули: титану діоксид (Е171), желатин, заліза оксид чорний (Е172), чорнила Опакод S-1-8100HV Black 1007 (шелак, лецитин соєвий, диметилполісилоксан, заліза оксид чорний (Е172));
1 капсула по 200 мг містить даназолу мікронізованого 200 мг;
допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний**,** лактози моногідрат, тальк очищений, магнію стеарат;
оболонка капсули: титану діоксид (Е171), желатин, заліза оксид жовтий (Е172), заліза оксид червоний (Е172), чорнила Опакод S-1-8100HV Black 1007 (шелак, лецитин соєвий, диметилполісилоксан, заліза оксид чорний (Е172)).

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу. Код АТС G03X A01.

Клінічні характеристики.
Показання.
Ендометріоз – лікування симптомів, пов'язаних з ендометріозом та/або для зменшення ендометріотичних осередків. Даназол може застосуватися у поєднанні з хірургічним втручанням або у вигляді гормональної монотерапії у хворих, які не реагують на інше лікування.
Доброякісна кістозно-фіброзна мастопатія – симптоматичне ослаблення болю та больової чутливості. Даназол слід призначати тільки хворим, у яких застосування інших терапевтичних заходів неефективне або не рекомендується.

Протипоказання.
Виражені порушення функції печінки, нирок або серця.
Порфірія.
Активний тромбоз або тромбоемболія, а також ці захворювання в анамнезі.
Андроген-залежна пухлина.
Недіагностована аномальна генітальна кровотеча.
Період вагітності та годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Препарат призначають дорослим перорально.
Данол® необхідно призначати у вигляді безперервного курсу лікування, доза визначається залежно від тяжкості стану та ефективності впливу на пацієнтку. У разі задовільної ефективності препарату допускається зниження терапевтичної дози. У жінок дітородного віку лікування препаратом Данол® необхідно починати під час менструації, бажано у її перший день, з метою запобігання можливому впливу препарату на вагітність. У разі сумнівів для виключення можливості вагітності перед початком прийому препарату слід зробити відповідне обстеження. Під час усього курсу лікування жінки дітородного віку повинні користуватися негормональними засобами контрацепції.
Ендометріоз. Рекомендована доза становить від 200 мг до 800 мг на добу при курсі лікування звичайно від 3 до 6 місяців. Якщо після двох місяців терапії зберігається звичайна циклічна кровотеча,

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

необхідно збільшити дозу. При тяжкій формі захворювання може виникнути необхідність в призначенні вищих доз препарату (не більше 800 мг на добу).
Доброякісна кістозно-фіброзна мастопатія. Початкова доза повинна становити 300 мг на добу, курс лікування зазвичай становить від 3 до 6 місяців.

Побічні реакції.
Андрогенні ефекти. Збільшення маси тіла, підвищення апетиту, поява вугрів, себорея. Гірсутизм, випадання волосся, фарингіт, зміна голосу, така як хрипота, нестабільність або зниження тембру голосу. Рідко – гіпертрофія клітора, затримка рідини в організмі.
Інші ендокринні розлади. Порушення менструального циклу, такі як міжменструальні кров'янисті виділення, зміна тривалості циклу та аменорея. Хоча протягом 60−90 днів після відміни препарату Данол® циклічні кровотечі та овуляція відновлюються, інколи може спостерігатися стійка аменорея. Гіперемія, вагінальна сухість, зміна статевого потягу (зниження, в поодиноких випадках – підвищення статевого потягу), чутливість молочних залоз і зменшення їх розміру можуть свідчити про зниження рівня естрогену.
При цукровому діабеті може збільшуватись резистентність до інсуліну. Проте у пацієнтів, які не хворі на цукровий діабет, також спостерігалася симптоматична гіпоглікемія через підвищення рівня глюкагону в плазмі. У поєднанні з підвищенням рівня інсуліну в плазмі даназол також може спричиняти помірне зниження толерантності до глюкози.
Данол® може погіршувати перебіг епілепсії та спричиняти розвиток захворювання у схильних до епілепсії пацієнтів.
Реакції з боку шкіри. Висипання, які можуть бути макулопапульозним , петехіальним або пурпурними, або у вигляді кропив'янки, та можуть супроводжуватися набряком обличчя. Також спостерігалася супутня гарячка. Рідко спостерігався світлочутливі висипання. Спостерігалися запалені еритематозні вузлики, зміна пігментації шкіри, ексфоліативний дерматит та поліморфна еритема.
Скелетно-м'язові розлади. Біль у спині, м'язові судоми (іноді тяжкі), тремор, фасцикуляція, біль у кінцівках, біль і набряк суглобів. Може збільшуватися рівень креатинфосфокінази.
Серцево-судинні розлади. Артеріальна гіпертензія, серцебиття та тахікардія.
Тромботичні явища: тромбоз сагітального синусу та судин мозку, артеріальний тромбоз. В окремих випадках − інфаркт міокарда.
Внутрішньочерепна гіпертензія легкого ступеня, порушення зору, таке як помутніння зору, труднощі при фокусуванні зображення, утруднення при користуванні контактними лінзами та порушення рефракції, яке потребує корекції.
Гематологічні розлади. Підвищення кількості еритроцитів і тромбоцитів, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія, крововиливи в селезінці, зворотна поліцитемія.
Гепато-панкреатичні розлади. Ізольоване підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, рідко − холестатична жовтяниця, доброякісна аденома печінки та панкреатит. У поодиноких випадках при тривалому застосуванні препарату – крововиливи в печінці та злоякісні новоутворення печінки.
Іноді затримка рідини в організмі може спричинити розвиток кистьового тунельного синдрому. Крім того, Данол® може провокувати мігрень.
Психічні реакції. Емоційна неврівноваженість, тривожність, пригнічений настрій та знервованість. Спостерігалися запаморочення, вертиго, нудота, головний біль, стомлюваність та плевральний біль.
Метаболічні розлади. При застосуванні препарату Данол® у жінок спостерігалися тимчасові зміни в балансі ліпопротеїдів: підвищення рівня всіх субфракції ліпопротеїдів низької щільності та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, зниження рівня аполіпопротеінів AI та AII.
Під час лікування препаратом Данол® спостерігалися також інші метаболічні явища, включаючи індукцію синтетази амінолевулинової кислоти (ALA) і зниження зв'язування глобуліну і Т4 щитовидною залозою з підвищеним захопленням Т3, але без порушення тиреоїдстимулюючого гормону або вільного тироксинового індексу.
При тривалому застосуванні препарату у пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком рідко спостерігалася гематурія. Повідомлялося про випадки інтерстиціального пневмоніту.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Передозування. Існуючі дані дозволяють припустити, що гостре передозування препарату не призводить до негайних серйозних реакцій. У разі гострого передозування слід вживати заходів щодо зменшення абсорбції препарату застосуванням активованого вугілля, а пацієнт повинен знаходитися під спостереженням на випадок відтермінованих реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Існують дані епідеміологічних та токсикологічних досліджень щодо ризику застосування препарату у період вагітності. Відомо, що застосування даназолу у період вагітності може спричинити вірилізацію плода жіночої статі. Протипоказане застосування даназолу у період вагітності. Жінкам дітородного віку слід рекомендувати використання ефективного негормонального методу контрацепції. Якщо вагітність настала під час курсу лікування, даназол слід відмінити. Даназол має теоретичний потенціал андрогенного впливу на дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, отже слід припинити курс лікування даназолом або відмовитися від годування груддю.

Діти. Застосування препарату Данол® для лікування дітей не рекомендується.

Особливі заходи безпеки.
Хворі літнього віку. Застосування препарату Данол® не рекомендується.
При виникненні вірилізації Данол® слід відмінити. Загалом андрогенні реакції мають оборотний характер, але при продовженні приймання препарату Данол® на фоні вираженої андрогенної вірилізації зростає ризик розвитку необоротних андрогенних змін.
Слід припинити прийом препарату Данол® при виникненні клінічно значущих побічних ефектів, особливо таких, як: набряк диску зорового нерва, головний біль, розлади зору або симптоми підвищеного внутрішньочерепного тиску, жовтяниця або інші ознаки порушення функції печінки, тромбоз або тромбоемболія.
У разі необхідності повторного призначення курсу лікування слід дотримуватись обережності, оскільки дані щодо безпеки повторних курсів лікування в динаміці часу відсутні.
Необхідно взяти до уваги, що при тривалому застосуванні 17-алкілованих стероїдів, до яких даназол є близьким за своєю хімічною структурою, існує ризик розвитку доброякісної аденоми печінки, пеліозу та карциноми печінки.
Для визначення взаємозв'язку між ендометріозом, його лікуванням та раком яєчників було проведено порівняння даних двох епідеміологічних досліджень, що були виконані за методом випадок-контроль. Попередні результати свідчать, що застосування даназолу може спричиняти зростання початкового ризику виникнення раку яєчників у пацієнток, які отримують лікування від ендометріозу.

Особливості застосування.
Беручи до уваги фармакологічні властивості препарату Данол®, відомі взаємодії та побічні ефекти, слід дотримуватись особливої обережності при застосуванні препарату Данол® для лікування хворих із захворюванням печінки або нирок, артеріальною гіпертензією або іншим захворюванням серцево-судинної системи та із будь-яким станом, що може загостритися при затримці рідини в організмі, а також для лікування хворих з цукровим діабетом, поліцитемією, епілепсією, порушенням балансу ліпопротеїнів, з вираженою або стійкою андрогенною реакцією на попередню терапію статевими стероїдними гормонами.
Рекомендується дотримуватись обережності при застосуванні препарату при лікуванні хворих, які мають таке супутнє захворювання, як мігрень.
За відсутності більш детальних даних рекомендується дотримуватись обережності при призначені препарату Данол® хворим з діагностованою або підозрюваною злоякісною пухлиною (див. також «Протипоказання»). До початку лікування слід провести, як мінімум, ретельне клінічне обстеження з метою виключення наявності гормонозалежної карциноми. Таке обстеження також проводять, якщо під час лікування даназолом вузлики в молочній залозі не зникають або збільшуються.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

На додаток до клінічного контролю всіх хворих рекомендується проводити відповідний лабораторний контроль, який може включати періодичне визначення функції печінки та гематологічного статусу. При тривалому лікуванні (> 6 місяців) або при повторних курсах лікування рекомендується 2 рази на рік проводити ультразвукове дослідження печінки.
Лікування даназолом слід починати під час менструації. Слід використовувати ефективний негормональний метод контрацепції (див. «Вагітність та лактація»).
Данол слід призначати в мінімально ефективній дозі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. В період лікування слід утриматись від такої діяльності (див. «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Антиконвульсивні препарати. Данол® може збільшувати рівень карбамазепіну в плазмі та може впливати на реакцію хворого на цей препарат і на фенітоїн. Ймовірна також подібна взаємодія з фенобарбіталом.
Антидіабетичні препарати. Данол® може спричинити резистентність до інсуліну.
Пероральні антикоагулянти. Данол® може потенціювати дію варфарину.
*Антигіпертензивні препарати***.** Можливо, через сприяння затримці рідини в організмі, Данол® може знижувати ефективність антигіпертензивних засобів.
Циклоспорин та такролімус. Данол® може збільшувати рівень циклоспоріну та такролімусу у плазмі, спричиняючи збільшення нефротоксичності цих препаратів.
Супутнє застосування стероїдних препаратів. Хоча такі випадки не повідомлялися, взаємодія препарату Данол® зі статевими стероїдами цілком можлива.
Лікування мігрені. Данол® може сам по собі провокувати розвиток мігрені та, можливо, знижувати ефективність засобів, що застосовуються для профілактики мігрені.
Етиловий спирт. Повідомлялося про індивідуальну непереносимість, яка виражалася у вигляді нудоти та задишки.
Альфакальцидол. Данол® може збільшити кальціємічну відповідь при первинному гіпопаратиреоїдизмі, що призводить до необхідності зменшувати дози цього препарату.
Вплив на лабораторні функціональні тести. Лікування даназолом може перешкоджати лабораторному визначенню тестостерону або білків плазми (також див. «Побічні реакції»).

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка. Даназол, 17-а-прегна-2,4 дієн-20-іно-(2,3-d)-ізоксазол-17-ол, є синтетичним стероїдом, похідним етистерону. Він має такі фармакологічні властивості:
Відносно виражена спорідненість з андрогенними рецепторами, менш виражена спорідненість з рецепторами прогестерону та мінімальна спорідненість з рецепторами естрогену. Даназол є слабким андрогеном, проте відзначено наявність у нього антиандрогенних, прогестогенних, антипрогестогенних, естрогенних та антиестрогенних властивостей.
Даназол перешкоджає синтезу статевих стероїдних гормонів, можливо, шляхом пригнічення ферментів стероїдогенезу, включаючи 3 гідроксистероїд дегідрогеназу, 17 гідроксистероїд дегідрогеназу, 17 гідроксилазу, 17, 20 ліазу, 11 гідроксилазу, 21 гідроксилазу та ферменти, що відщеплюють бокову ланку холестерину, або навпаки шляхом пригнічення накопичення циклічного АМФ, що звичайно спричиняють гонадотропні гормони у зернистих клітинах та клітинах жовтого тіла.
Існують повідомлення, що при застосуванні даназолу у чоловіків може спостерігатися помірне зниження сперматогенезу.
Пригнічення зростання рівня ФСГ та ЛГ в середині циклу, а також змін у коливанні ЛГ. Даназол також може знижувати середній рівень цих гонадотропних гормонів у плазмі після менопаузи.
Широкий спектр дії на білки плазмі, включаючи збільшення рівня протромбіну, плазміногену, антитромбіну III, альфа-2-макроглобуліну, інгібітора С1 естерази та еритропоетину, та зниження рівня

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

фібриногену, глобулінів, що зв'язуються з гормонами щитовидної залози та статевими гормонами. Даназол підвищує співвідношення та концентрацію вільного тестостерону в плазмі.
Пригнічувальна дія даназолу на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь має оборотний характер, циклічна активність зазвичай відновлюється протягом 60-90 днів після завершення лікування.

Фармакокінетика.
Даназол абсорбується з шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація в плазмі, що становить 50-80 нг/мл, досягається приблизно через 2-3 год після прийому. Порівняно з прийомом натще, біодоступність препарату зростає у 3 рази при прийомі разом з їжею з високим вмістом жирів. Вважається, що їжа стимулює відділення жовчі, що сприяє розчиненню та абсорбції даназолу, високоліпофільної сполуки.
Час напіввиведення даназолу з плазми крові при прийомі однієї дози становить приблизно 3−6 год.
При прийомі повторних доз час напіввиведення може зростати до майже 26 год.
Ізольовані метаболіти даназолу не мають такої гіпофізарної пригнічувальної дії як даназол.
Існує мало даних щодо шляху та швидкості виведення. У мавп 36% радіоактивної дози виявляється в сечі та 48% − у фекаліях протягом 96 год.

Фармацевтичні характеристики.
Основні фізико-хімічні властивості:
капсули по 100 мг: тверді желатинові капсули, що самозакриваються, розміру 3 з опуклими, напівкруглими кінцями, кришка − матово-сіра, корпус − матово-білий, які містять білий або майже білий порошок. На кришці та корпусі маркування «*DANOL100*»;
капсули по 200 мг: тверді желатинові капсули, що самозакриваються, розміру 1 з опуклими, напівкруглими кінцями, кришка − матово-коричнева, корпус − матово-білий, які містять білий або майже білий порошок. На кришці та корпусі маркування «*DANOL200*»;

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі не вище +25 С.

Упаковка. № 60: по 10 капсул у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.
№ 100: по 10 капсул у блістері, по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. "САНОФІ-СИНТЕЛАБО Лтд.", Великобританія / "SANOFI-SYNTHELABO Ltd.", United Kingdom.

Місцезнаходження. Edgefield Avenue, Fawdon, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear, NE3 3TT, United Kingdom.

Власник торгової ліцензії. "САНОФІ-СИНТЕЛАБО Лтд.", Великобританія / "SANOFI-SYNTHELABO Ltd.", United Kingdom.
One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, United Kingdom.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com