SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. Názov lieku

ANARGIL 100 mg

ANARGIL 200 mg

tvrdé kapsuly

1. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku

ANARGIL 100 mg

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 100 mg danazolu.

ANARGIL 200 mg

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 200 mg danazolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

ANARGIL 100 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje 123 mg monohydrátu laktózy.

ANARGIL 200 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje 35 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. Lieková forma

Tvrdá kapsula.

ANARGIL100 mg – sú podlhovasté žlté želatínové tvrdé kapsuly obsahujúce biely prášok

ANARGIL 200 mg – sú podlhovasté oranžové želatínové tvrdé kapsuly obsahujúce biely prášok, s nápisom Medochemie na oboch častiach tvrdej kapsuly

1. Klinické údaje
	1. Terapeutické indikácie

ANARGIL sa indikuje na liečbu nasledujúcich ochorení

* Kontrola bolesti a ďalších pridružených symptómov u endometriózy, k redukcii a rozlíšeniu endometritických ložísk. Môže sa použiť ako monoterapia alebo spolu s operáciou.
* Dysfunkčné uterinné krvácanie ako menorágia, kontrola nadmerných krvných strát a kontrola pridruženej dysmenorey.
* Liečba ťažkých cyklických mastalgií s alebo bez cystickej fibrózy, ktoré nereagujú na analgetiká alebo iné postupy s cieľom redukcie uzlíkov, bolesti a citlivosti. Spolu s aspiráciou na kontrolu benígnych, mnohonásobných alebo rekurentných cýst mammy.
* Na zmenšenie veľkosti, zníženie bolestivosti a citlivosti idiopatických a liekmi vyvolaných závažných gynekomastií.
* K predoperačnému zníženiu endometria pred jeho hysteroskopickou abláciou.
	1. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Obvyklá terapeutická dávka je 200 až 800 mg na deň a je rozdelená do štyroch dávok. Dávkovanie sa musí upraviť individuálne podľa odpovede pacienta na liečbu. Fertilným ženám sa môže počiatočná dávka znížiť pri priaznivej terapeutickej odpovedi. Vzhľadom k možnému otehotneniu sa liečba má začať počas menštruácie, prednostne prvý deň. Pred začatím liečby musia byť urobené zodpovedajúce testy na vylúčenie tehotenstva ak sú o ňom nejaké pochybnosti. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby danazolom užívať nehormonálnu antikoncepciu.

Odporučené dávkovanie je nasledujúce

Dospelí

*Endometrióza:* počiatočná dávka 400 mg denne je rozdelená do niekoľkých dávok. Liečba zvyčajne trvá šesť mesiacov, v niektorých prípadoch, ak je potrebné, sa môže predĺžiť na deväť mesiacov. Ak po dvoch mesiacoch terapie perzistuje normálne cyklické krvácanie, dávka by mala byť zvýšená. Pri závažnom ochorení môžu byť dávky vyššie.

*Dysfunkčné krvácanie (menorágia):* 200 mg denne, obvykle tri mesiace.

*Závažné cyklické mastalgie*: podľa závažnosti príznakov, 200 až 300 mg denne počas troch až šiestich mesiacov.

*Benígne prsníkové cysty:* 300 mg denne tri až šesť mesiacov.

*Gynekomastia*: u adolescentov počiatočná dávka 200 mg denne sa podáva šesť mesiacov, ak sa po dvoch mesiacoch neobjaví odpoveď, môže sa dávka zvýšiť na 400 mg denne. Dospelí by mali dostávať 400 mg denne.

*Predoperačné stenčenie endometria:* 400 až 800 mg denne ako kontinuálna liečba počas troch až šiestich týždňov.

Starší pacienti

Neodporúča sa používanie ANARGILU v tejto populácii.

Pediatrická populácia

Danazol je kontraindikovaný v detskom veku.

Poruchy funkcie pečene a obličiek

Liečivo je kontraindikované v závažných prípadoch (pozri časť 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Tvrdé kapsuly sú určené na perorálne užitie.

* 1. Kontraindikácie
* Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Gravidita
* Dojčenie, danazol sa vylučuje do materského mlieka
* Závažné poškodenie kardiálnych, pečeňových alebo obličkových funkcií
* Porfýria - danazol môže indukovať ALA - syntetázovú aktivitu a tak metabolizmus porfyrínu
* Tromboembolická choroba
* Androgén dependentné tumory
* Abnormálne vaginálne krvácanie, ktoré nebolo podrobne vyšetrené
* Precitlivenosť na ktorúkoľvek zložku lieku
* Detský vek
	1. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvláštna pozornosť sa musí venovať pacientom s hypertenziou a ďalšími kardiovaskulárnymi chorobami, s ochorením pečene, obličiek a so stavmi, ktoré môžu byť zhoršené retenciou tekutín.

Mimoriadna starostlivosť by sa mala venovať pacientom s diabetes mellitus, epilepsiou, poruchou metabolizmu lipidov, polycytémiou, trombózou v anamnéze a tým pacientom, ktorí pri predchádzajúcej terapii pohlavnými steroidmi vykazovali androgénnu reakciu. Menovite pri pacientoch s diabetes mellitus, epilepsiou alebo hypertenziou môže sprievodná terapia vyžadovať úpravu po začatí, v priebehu alebo po ukončení liečby danazolom.

U pacientov trpiacich na migrénu sa odporúča opatrnosť.

Vzhľadom na nedostatok ďalších informácií by sa zvláštna pozornosť mala venovať pacientom so známym alebo suspektným malígnym ochorením.

Ak uzlíky v prsníku behom danazolovej terapie pretrvávajú alebo sa dokonca zväčšujú, je potrebné vylúčiť možnosť karcinómu.

Liečba danazolom v prípade objavenia sa virilizácie sa musí prerušiť. Androgénna reakcia je obvykle reverzibilná, ale pokračovanie v terapii po objavení sa virilizácie môže viesť k ireverzibilným zmenám. Všetci pacienti majú byť klinicky sledovaní, s prípadným vhodným laboratórnym vyšetrením, ako sú pečeňové funkcie a krvný obraz.

Skúsenosti s dlhodobou liečbou danazolom sú limitované. Ak je nutné liečbu opakovať, je nevyhnutná zvýšená starostlivosť. Danazol je chemicky príbuzný 17-alkylovaným steroidom a ak sa používa dlhšie, ako je odporúčané, rastie riziko vzniku benígneho pečeňového adenómu a peliózy pečene.

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

* 1. Liekové a iné interakcie

Antihypertenzívna liečba: danazol môže znižovať účinok antihypertenzívnych liekov s pravdepodobnou podporou retencie tekutín.

Terapia migrény: danazol môže migrénu vyvolať a môže naviac znižovať účinnosť súčasnej terapie migrény.

Terapia steroidmi: súčasná liečba s hormonálnymi steroidmi môže viesť k interakciám, hoci neboli popísané žiadne špeciálne prípady.

Alfa kalcidol: odpoveď kalciémie v primárnom hypoparatyreoidizme môže byť zvýšená, čo si vyžaduje zníženie dávky.

Karbamazepín, fenytoín: plazmatické hladiny a teda pacientova odpoveď môže byť narušená.

Cyklosporín: plazmatická koncentrácia môže byť zvýšená.

Etanol: nauzea a dušnosť, manifestácia subjektívnej intolerancie.

Inzulín: môže spôsobiť inzulínovú rezistenciu, čo si vyžaduje úpravu dávkovania.

Fenobarbital: je možné, že plazmatická hladina fenobarbitalu a teda odpoveď pacienta je pozmenená.

Warfarín: účinnosť warfarínu môže byť pôsobením danazolu zvýšená.

* 1. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Sú toxikologické a epidemiologické dôkazy o rizikovosti užívania danazolu počas gravidity u ľudí. Podávanie danazolu v gravidite je spojené s rizikom virilizácie ženského plodu. Danazol sa preto počas tehotenstva nesmie predpisovať.

Dojčenie

Danazol prechádza do materského mlieka a existuje aj potenciálny androgénny efekt na dojčené dieťa. Počas dojčenia musí byť liečba danazolom ukončená.

Fertilita

Ženy vo fertilnom veku musia byť oboznámené s potrebou používania nehormonálnej antikoncepcie počas liečby danazolom.

* 1. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Danazol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

* 1. Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky v spojitosti s užívaním ANARGILU sú uvedené nižšie. Možný príčinný vzťah medzi popísanými nežiaducimi účinkami a liečbou danazolom nie je definitívne stanovený.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: ANARGIL môže spôsobiť zhoršenie hypertenzie, palpitácie a tachykardiu. Keďže danazol aktivuje fibrinolytický systém a inhibuje koagulačnú kaskádu, vznik arteriálnej alebo venóznej trombózy je nepravdepodobný. Ojedinele bola hlásená trombóza sagitálneho sínu a cerebrovaskulárna trombóza, ale spojitosť s danazolom nie je objasnená.

Poruchy nervového systému: ANARGIL môže zhoršiť epilepsiu, u predisponovaných pacientov ju môže dokonca vyvolať. Zvyšuje chuť do jedla, môže sa objaviť anxieta, depresívne nálady, závraty, zmeny emócií, epigastrická/ pleuritická bolesť, únava, bolesti hlavy, zmena libida, nervozita a vertigo. Je možné vyvolanie migrény. Benígna intrakraniálna hypertenzia.

Poruchy endokrinného systému: pri užívaní ANARGILU sa môžu objaviť androgénne účinky, zahŕňajúce akné, seboroickú dermatitídu, stratu vlasov, hirzutizmus, zmenu hlasu – instabilitu/zníženie tónu, chrapľavosť, bolesti hrdla, zvýšenie hmotnosti. Môžu sa objaviť menštruačné poruchy (amenorea, špinenie, poruchy pravidelnosti cyklu). Cyklické krvácanie a ovulácia sa zvyčajne vrátia 60 – 90 dní po ukončení liečby, výnimočne sa popisuje perzistujúca amenorea. Zníženie hladiny estrogénov môže spôsobiť napr. iritáciu alebo redukciu veľkosti prsníkov, návaly horúčavy a vaginálnu suchosť. Počas liečby sa u mužov môže vyskytnúť mierna redukcia spermatogenézy. U diabetikov sa môže zvýšiť inzulínová rezistencia, sú známe aj zvýšenia plazmatickej hladiny glukagónu a symptomatické stavy hypoglykémie u nediabetikov. Je pravdepodobné, že sa objaví zníženie hladiny tyroxín viažuceho globulínu pre T4 a vzostup využitia T3 bez porúch tyreoidálnej stimulácie alebo indexu voľného tyroxínu.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: hypertrofia klitorisu je veľmi zriedkavá.

Poruchy krvi a lymfatického systému: vzostup trombocytov a erytrocytov. Zaznamenala sa tiež eozinofília, leukopénia, trombocytopénia. Môže vzniknúť reverzibilná erytrocytóza a polycytémia.

Poruchy pečene a žlčových ciest: mierne zvýšenie hladín sérových transamináz. Zriedkavé sú prípady cholestatickej žltačky. Pri dlhodobom užívaní sú známe benígne hepatálne adenómy a peliosis hepatitis.

Poruchy metabolizmu a výživy: zriedkavý je syndróm karpálneho tunela spôsobený retenciou tekutín. Prechodne bol alterovaný metabolizmus lipoproteínov, zvýšenie LDL cholesterolu, zníženie všetkých subfrakcií HDL a zníženie apolipoproteínov A1 a A11 je pravdepodobné u žien. Klinický význam týchto zmien nie je objasnený.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: bolesti chrbta a svalové kŕče – niekedy závažné. Zaznamenal sa svalový tras, fascikulácia, bolesti končatín a kĺbov, opuchy kĺbov. Môže sa zvýšiť hladina kreatínfosfokinázy.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: výsev, ktorý môže byť makulopapulárny, petechiálny, purpurický alebo urtikárny, môže byť sprevádzaný opuchom tváre. Je známa horúčka asociovaná s výsevom. Zriedkavé sú prípady výskytu kožného výsevu v spojitosti so slnečnou hypersenzitivitou. Bola hlásená aj exfoliatívna dermatitída, zápalové erytematózne uzlíky a zmeny pigmentácie pokožky.

Poruchy oka: poruchy videnia ako napr. rozmazané videnie, ťažkosti pri zaostrovaní, pri nasadzovaní kontaktných šošoviek a potreba refrakčnej korekcie pre temporálnu alteráciu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. Predávkovanie

Dávka 16 g/kg telesnej hmotnosti pri testoch na zvieratách nebola fatálna a je nepravdepodobné, že by u človeka po požití nadmernej dávky mohli byť zaznamenané vážne nežiaduce účinky. Pri akútnom predávkovaní, tesne po požití lieku je užitočné odstrániť liek zo žalúdka zvracaním alebo výplachom. Pre možné oneskorené reakcie sa vyžaduje sledovanie pacienta. Prípadná liečba má byť symptomatická a podporná.

1. Farmakologické vlastnosti
	1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, antigonadotropíny a podobné liečivá ATC:G03XA01

Danazol je syntetický steroid odvodený od etisterónu, chemicky je to 17 a-pregna-2,4-dien-20-yno(2,3-d)-isoxazol-17-ol. Má markantnú afinitu k androgénnym receptorom, nižšiu afinitu k progesterónovým receptorom a len minimálnu k estrogénovým receptorom. Je to slabý androgén a je známa jeho antiandrogénová, progesterónová, antiprogesterónová, estrogénová a anti-estrogénová aktivita. Interferuje so syntézou pohlavných hormonálnych steroidov, pravdepodobne inhibíciou enzýmov steroidogenézy alebo inhibíciou akumulácie cyklického AMP, ktorá je zvyčajne inhibovaná gonadotropnými hormónmi v granulóze a luteálnych bunkách. Toto spôsobí inhibíciu v strede cyklového pulzu folikuly stimulujúceho hormónu a lutenizačného hormónu a tak isto alteruje s pulzáciami luteinizačného hormónu v krvi. Môže znížiť nízku hladinu týchto hormónov pomenopauzálne. Má tiež široké spektrum účinku na plazmatické proteíny. Zvyšuje hladinu alfa-2 makroglobulínu, antitrombínu III, C1 esterázového inhibítora, erytropoetínu, plazminogénu, protrombínu.

Znižuje fibrinogén, pohlavné hormóny viažuci globulín a tyroxín viažuci globulín. Oba – pomer aj koncentrácia voľného testosterónu v plazme sú zvyšované pôsobením danazolu.

* 1. Farmakokinetické vlastnosti

Danazol je absorbovaný z GIT, vrchol plazmatickej hladiny, okolo 50 – 80 ng/ml , sa dosiahne za 2 – 3 hodiny po podaní. Biologická dostupnosť sa zvyšuje asi trojnásobne, ak je užitý so stravou s vysokým obsahom tukov v porovnaní s užitím nalačno. Jedlo stimuluje tok žlče, ktorá uľahčí rozpustenie a absorpciu veľmi lipofilného danazolu. Pre jednotlivú dávku plazmatický polčas vylučovania je 3 – 6 hodín a zvýši sa na 26 hodín po viacnásobných dávkach.

Izolované metabolity neukazujú porovnateľnú inhibičnú aktivitu na hypofýzu ako danazol. O spôsoboch a rýchlosti vylučovania je málo údajov. Pri podávaní rádioaktívne značkovaného danazolu sa po 96 hodinách vylúčilo 36 % metabolitov močom a 48 % stolicou.

* 1. Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách neboli popísané teratogénne účinky.

Testy na zvieratách ukázali, že dávka 16 000 mg/kg hmotnosti nebola smrteľná v žiadnom prípade a je nepravdepodobné, že by predávkovanie u človeka spôsobovalo bezprostredne vážne reakcie.

1. Farmaceutické informácie
	1. Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy

povidón

sodná soľ karmelózy

stearát horečnatý

* 1. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

* 1. Čas použiteľnosti

5 rokov

* 1. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte na suchom a chladnom mieste. Uchovávajte pri teplote 15 °C – 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

* 1. Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blistre s 10 tvrdými kapsulami, v balení po 100 tvrdých kapsúl. Dostupné sú tiež v plastovej liekovke v baleniach po 200 a 500 tvrdých kapsúl.

Balenia:

ANARGIL 100 mg: 100, 200 a 500 tvrdých kapsúl

ANARGIL 200 mg: 100, 200 a 500 tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

* 1. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

1. Držiteľ rozhodnutia o registrácii

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

1. Registračné číslA

ANARGIL 100 mg: 54/0072/93-S

ANARGIL 200 mg: 54/0489/13-S

1. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júna 1993

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júla 2003

1. Dátum revízie textu

01/2020