

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Danatrol 100 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Danatrol bevat als werkzame stof 100 mg danazol per capsule. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule.

De 100 mg capsules zijn wit/grijs met tweemaal de opdruk "D100".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Symptomatische behandeling van endometriose.
- Benigne fibrocystische borstaandoeningen zoals multipale of recidiverende borstcysten (mastopathia chronica cystica): symptomatische behandeling van ernstige pijn of gevoeligheid.
- Profylactische behandeling van aanvallen van hereditair angio-neurotisch oedeem op basis van een functionele C1 esterase inhibitor deficiëntie.

Voor de eerste twee indicaties geldt dat Danatrol uitsluitend dient te worden gebruikt bij patiënten die niet reageren op andere behandelwijzen of voor wie andere behandelwijzen dienen te worden ontraden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor onderhoudstherapie moet men altijd de laagste dosis gebruiken die nog effect heeft.

Danatrol is uitsluitend bedoeld voor oraal gebruik.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, dient danazol gestart te worden tijdens de menstruatie. Een effectieve, niet-hormonale anticonceptie methode dient te worden toegepast en zwangerschap dient tevoren te worden uitgesloten (zie rubriek 4.6 "Zwangerschap en borstvoeding").

Symptomatische behandeling van endometriose

Om amenorroe te bereiken kan als startdosis 600-800 mg Danatrol per dag worden gegeven gedurende de eerste maand, te beginnen op de eerste dag van de cyclus van de menstruatie. Nadat hierin en in de symptomen een gunstige reactie wordt gezien, kan de dosering worden verminderd.

Gewoonlijk is dit na 30-90 dagen het geval; een onderhoudsdosis van 400-600 mg zal dan als regel

voldoende zijn. Deze dosering kan worden ingenomen als 2 of 3 over de dag verdeelde doses.

Benigne fibrocystische borstaandoeningen

Bij zeer ernstige klachten kan worden behandeld met 400 mg per dag gedurende 4-6 maanden. Bij minder ernstige aandoeningen wordt 200-100 mg/dag aanbevolen gedurende een kortere behandelingsperiode.

Het wordt echter aanbevolen de behandeling nog minstens 1 à 2 maanden voort te zetten, nadat de subjectieve klachten zijn verdwenen. Een behandelingsduur van 3-6 maanden is in de meeste gevallen voldoende. De maximale behandelingsduur bedraagt 6-9 maanden.

Hereditair angio-neurotisch oedeem

De gebruikelijke startdosering is 400-600 mg per dag gedurende de eerste maand. Als een gunstig effect van Danatrol is gebleken dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden bepaald voor een doorlopende preventieve behandeling door het geleidelijk verminderen van dosering in intervallen van 1-3 maanden. De gebruikelijke onderhoudsdosering ligt tussen de 50 en 200 mg per dag. Een dosering van 50 mg per dag kan worden bereikt door 1 capsule Danatrol 100 mg eenmaal in de twee dagen voor te schrijven. Langdurige profylactische behandeling in kinderen dient vermeden te worden, in verband met mogelijke hormonale effecten van Danatrol.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding (zie hiervoor rubriek 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Ernstige lever-of nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen.
- Porfyrie.
- Manifeste of eerder doorgemaakte trombose of trombo-embolische aandoening.
- Androgenen afhankelijke tumoren.
- Abnormale vaginale bloedingen die nog niet volledig zijn onderzocht.
- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Hepatocellulair adenoom
- Gelijktijdige toediening met simvastatine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Danatrol dient uitsluitend te worden voorgeschreven door een specialist met ervaring op dit gebied en na zorgvuldige indicatiestelling.

Alvorens de behandeling te beginnen dient zwangerschap te worden uitgesloten. In geval van twijfel dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd.

Orale anticonceptiva en andere anticonceptieve maatregelen op hormonale basis dienen voor de aanvang van de behandeling te worden gestaakt. Omdat Danatrol niet in alle gevallen de ovulatie remt dient gedurende de hele behandeling adequate niet-hormonale anticonceptie toegepast te worden.

Symptomatische endometriose en benigne fibrocystische borstaandoeningen

Geadviseerd wordt de behandelingsduur te beperken tot maximaal 6-9 maanden (zie ook rubriek

4.4.1 “Speciale waarschuwingen”). Mede omdat weinig informatie beschikbaar is omtrent de veiligheid van langere behandelingen met Danatrol wordt aanbevolen deze alleen in te stellen na een klinisch en eventueel laparoscopisch controleonderzoek, waarbij de noodzaak duidelijk wordt.

Hereditair angioneurotisch oedeem

Indien Danatrol voor langere (meer dan 6 maanden) of herhaalde behandelingsperioden gebruikt wordt dan is het raadzaam om twee keer per jaar leverultrasonografie uit te voeren.

Het controleren van laboratoriumwaarden waaronder urine- en bloedonderzoek (inclusief lipiden en leverfunctie) wordt aanbevolen.

Voor toepassing van Danatrol dienen (hormoon-afhankelijke) maligniteiten uitgesloten te worden.

4.4.1 Speciale waarschuwingen

De behandeling met danazol moet worden gestopt als er sprake is van klinisch significante bijwerkingen, en met name als er sprake is van:

- virilisatie, voorbeelden hiervan zijn acne, vette huid, hirsutisme, gewichtstoename, stemveranderingen (o.a. in de vorm van heesheid, zere keel of instabiliteit c.q. verlaging van de toonhoogte), hypertrofie van de clitoris, en haaruitval. Niet stoppen met danazol verhoogt het risico op irreversibele androgene effecten.
- papiloedeem, hoofdpijn, gezichtsstoornissen of andere tekenen van verhoogde intracraniale druk
- geelzucht of andere tekenen van een ernstige leverfunctiestoornis
- trombose of trombo-embolie

Aangezien het noodzakelijk kan zijn om een behandelingscyclus te herhalen, dient men voorzichtig te zijn, daar er geen veiligheidsgegevens gerelateerd aan het herhalen van cycli beschikbaar zijn. Therapie met steroïden die aan C17 zijn gealkyleerd wordt in verband gebracht met ernstige toxiciteit (cholestatische icterus, peliosis hepatis, hepatocellulaire focale nodulaire hyperplasie en hepatitis adenomata). Er dient rekening mee te worden gehouden dat dit ook bij Danatrol kan ontstaan.

Data van twee case-control epidemiologische studies zijn samengevoegd om het verband tussen endometriose, endometriose behandeling en ovarium kanker te onderzoeken. De voorlopige resultaten duiden erop dat het gebruik van danazol het baseline risico van ovarium kanker in patiënten behandeld voor endometriose kan doen toenemen.

4.4.2 Voorzorgen bij gebruik

Danatrol kan enige vochtretentie veroorzaken, zodat het aanbevolen wordt danazol met de nodige voorzichtigheid toe te passen bij patiënten, met

- lichte tot matige lever-of nierinsufficiëntie
- lichte tot matig verminderde hartfunctie
- hypertensie
- epilepsie
- migraine
- andere aandoeningen die door vochtretentie kunnen verergeren
- diabetes mellitus
- polycythemie

- erfelijke of verworven stoornissen van het lipidenmetabolisme
- persisterende androgene reacties op eerdere therapie met steroïde geslachtshormonen.

Voor toepassing van Danatrol dienen (hormoon-afhankelijke) maligniteiten uitgesloten te worden. Bij gebruik van danazol bij benigne borstaandoeningen dient te worden gecontroleerd of knobbels in de borst persisteren of groter worden tijdens de behandeling.

Danatrol bevat lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- anticonvulsiva: gelijktijdig gebruik met danazol kan de plasmaconcentratie van carbamazepine verhogen. Ook kan de respons op carbamazepine en fenytoïne veranderen. Een gelijksoortige reactie met fenobarbital is mogelijk.
- antidiabetica: danazol kan insulineresistentie veroorzaken
- orale anticoagulantia: danazol kan de werking van warfarine potentiëren
- antihypertensiva: danazol kan de werking van antihypertensiva verminderen
- cyclosporine en tacrolimus: de plasmaconcentratie van cyclosporine en tacrolimus kan worden verhoogd, hetgeen kan leiden tot een verhoogde niertoxiciteit
- gelijktijdig steroïdgebruik: wisselwerkingen tussen danazol en steroïde geslachtshormonen zijn waarschijnlijk
- andere interacties: danazol kan de respons op alfacalcidol in primair hypoparathyroïdisme verhogen
- interacties met laboratoriumtesten: danazol kan de bepaling van testosteron en plasmaproteïnen storen (zie ook rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Tijdens behandeling met danazol is er een duidelijke afname van serumthyroxine en thyroxinebindend eiwit, hetgeen tot een vals-positieve diagnose van hypothyreoïdie kan leiden.
- statines: de kans op het optreden van myopathie en rhabdomyolyse is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van danazol en statines welke gemetaboliseerd worden door CYP3A 4 zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine. De interactie met simvastatine is het meest uitgesproken en daarom is de gelijktijdige toediening van danazol met simvastatine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Danatrol is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Bij gebruik van danazol tijdens de zwangerschap is virilisatie van de vrouwelijke foetus waargenomen zoals vergroting van de clitoris, vergroting van de labia, tot een volledig pseudohermafroditisme. De mate van effect is afhankelijk van duur en hoogte van de dosis.

Van tevoren dient zwangerschap te zijn uitgesloten. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve (niet-hormonale) contraceptie toe te passen, wanneer ze Danatrol gebruiken (zie rubriek 4.4 speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

Gebruik tijdens de borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van danazol tijdens lactatie. Gezien de mogelijkheid dat danazol in de moedermelk androgene effecten heeft bij de zuigeling is borstvoeding gecontraïndiceerd tijdens behandeling met Danatrol.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend. In verband met het mogelijk optreden van de bijwerking duizeligheid dient rekening gehouden te worden met een invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de hieronder vermelde ongewenste reacties is gedefinieerd met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De incidentie van bijwerkingen lijkt toe te nemen bij langduriger gebruik van Danatrol.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden:

- toename in rode cellen en bloedplaatjes
- polycythemie
- leukopenie
- trombocytopenie.

Zeer zelden:

- reversibele erythrocytose
- eosinofilie
- peliosis van de milt.

Endocriene aandoeningen

Vaak:

- androgene effecten: acne, vette huid, hirsutisme, haaruitval, stemveranderingen (o.a. in de vorm van heesheid, zere keel of instabiliteit c.q. verlaging van de toonhoogte)
- andere endocriene effecten: menstruele onregelmatigheden zoals spotting, verschuiving van de cyclus en amenorroe, opvliegers.

Zelden:

- androgene effecten: hypertrofie van de clitoris, vochtretentie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak:

- gewichtstoename
- toegenomen eetlust.

Insulineresistentie kan toenemen bij patiënten met diabetes mellitus, maar symptomatische

hypoglycaemie is ook gerapporteerd, evenals een verhoging van de plasma glucagonspiegel en een abnormale glucosetolerantie.

Een verandering van lipoproteïne in de vorm van een toename in LDL cholesterol, een afname in HDL (zich voordoend in alle subfracties) en een afname in apolipoproteïne AI en AII is te verwachten.

Danazol kan ALA synthetaseactiviteit en dus porfyrinemetabolisme induceren.

Reductie van thyroid bindend globuline en T4 met toegenomen opname van T3 maar zonder verstoring van thyroid stimulerend hormoon of vrije thyroxine index is eveneens tijdens therapie te verwachten.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- emotionele labiliteit
- angst
- depressieve stemming
- nervositeit
- hoofdpijn.

Zelden:

- duizeligheid
- vertigo
- vermoeidheid
- benigne intracranieële hypertensie.

Zeer zelden:

- verergering van epilepsie (en de aandoening aan het licht brengen bij diegene die ervoor gepredisponeerd is)
- provocatie van migraine.

Oogaandoeningen

Zelden:

- visuele stoornissen in de vorm van vlekken of moeilijk kunnen focussen
- problemen met het dragen van contactlenzen
- refractieveranderingen welke correctie behoeven.

Hartaandoeningen

Zeer zelden:

- hypertensie
- palpitaties
- tachycardie
- myocardinfarct.

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden:

- trombose inclusief sagittale sinus, cerebrovasculaire trombose en arteriële trombose.

Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden:

- pijn in de borst
- interstitiële pneumonitis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak:

- misselijkheid
- pijn in epigastrio.

Lever- en galaandoeningen

Soms:

- matige toename in serum transaminase spiegels.

Zelden:

- cholestatische hepatitis
- benigne hepatitis adenomata
- pancreatitis.

Zeer zelden:

- peliosis hepatis en maligne levertumoren bij langdurig gebruik.

Niet bekend:

- levercelschade, leverfalen, hepatische geelzucht, hepatocellulaire focale nodulaire hyperplasie.

Huid en onderhuidaandoeningen

Vaak:

- rashes (mogelijk maculopapulair, petechiaal of purpurisch van aard), eventueel gepaard gaand met koorts, faciaal oedeem en lichtovergevoeligheid.

Soms:

- urticaria.

Zeer zelden:

- inflammatoire erythemateuze noduli
- veranderingen in huidpigmentatie
- exfoliatieve dermatitis
- erythema multiforme.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak:

- rugpijn
- spierkrampen (soms ernstig, soms met stijging van CPK-spiegels)
- spiertremoren
- fasciculaties
- gewrichtspijn
- gewrichtszwelling.

Zeer zelden:

- carpaal tunnelsyndroom.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak:

- hematurie bij langdurig gebruik voor hereditair angioneurotisch oedeem.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak:

- vaginale droogheid of -irritatie
- veranderingen in libido.

Soms:

- verkleining van de borsten t.g.v. verlaagde oestrogeenspiegel.

Zeer zelden:

- verminderde spermatogenese.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Ernstige intoxicaties met Danatrol zijn tot nu toe niet gemeld. Nochtans wordt geadviseerd bij overdosering met grote hoeveelheden Danatrol, geactiveerde kool toe te dienen en te laxeren met natriumsulfaat. Verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geslachtshormonen, antigonadotrofinen. ATC-code: G03XA01.

De werking van danazol lijkt primair te berusten op de direct remmende werking op de gonadotrofinensecretie en/of op de gonadotrope hormoon releasinghormoon-secretie.

Doordat de bloedspiegels van de hypofysaire gonadotrofinen LH en FSH dalen, waarbij vooral de piekwaarden worden onderdrukt, terwijl soms de basale spiegels tot laag-normaal waarden dalen, treden bij vrouwen onder andere de volgende verschijnselen op: een onderdrukking van de menstruatie, remming van de ovulatie, regressieve verandering in het vaginale uitstrijkje en atrofische veranderingen in het endometrium. Danazol heeft geen progestagene en oestrogene werkingen, maar bezit wel enige zwak androgene en anabole eigenschappen. Het lijkt de andere hypofyse-endocriene assen niet te beïnvloeden en het effect op circulerende gonadotrofinen is kennelijk reversibel, daar deze hormonen na staking van de behandeling hun vroegere spiegels herkrijgen. Als regel herstelt de menstruele cyclus zich binnen 1 à 2 maanden na het stopzetten van de behandeling. Zowel humaan- farmacologisch als klinisch onderzoek met danazol bevestigden de

antigonadotrope werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Danazol wordt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, waarna piekplasma-concentraties worden bereikt van 50-80 ng/ml na ongeveer 2-3 uur. Door inname met zeer vet voedsel kan de biologische beschikbaarheid worden verdrievoudigd. De absolute biologische beschikbaarheid is niet bekend daar geen intraveneuze vorm voorhanden is, maar bedraagt minder dan 33%. Na multiële toediening van danazol (3 dd 200 mg) bedraagt de maximale spiegel gemiddeld 238 ± 122 (s.d.) ng/ml (range: 106- 519). Bij multiële toediening in het doseringsgebied van 100 - 400 mg is de absorptiekinetiek nagenoeg lineair.

Distributie

Bij apen en ratten worden alleen hogere concentraties dan in het plasma aangetroffen in de excretieorganen (de lever en de nier) en in de bijnierschors.

Biotransformatie

Danazol wordt snel en vrijwel volledig gemetaboliseerd in de lever. De 2 belangrijke metabolieten zijn 2-hydroxymethylethisteron en ethisteron. Deze metabolieten zijn niet werkzaam. Voor uitscheiding vindt conjugatie plaats.

Eliminatie

Van de mens zijn geen gegevens bekend. Uit onderzoek bij apen bleek dat na 96 uur vrijwel geen danazol onveranderd was uitgescheiden. Van de metabolieten wordt 36% uitgescheiden via de urine en 48% via de faeces (uitscheiding via gal).

Plasmahalfwaardetijd

Na 1 enkele dosis ligt de halfwaardetijd tussen de 3-6 uur.

Duur van de werking

Na beëindiging van de therapie met danazol duurt het circa 1 tot 2 maanden voordat normale hormoonspiegels terugkeren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud: maïszetmeel, lactose monohydraat, talk (E553b) en magnesiumstearaat (E470b).

Capsulehuls van de 100 mg capsule: titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) en gelatine

(E441). Inkt: schellak glazuur, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol en ammoniumhydroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking van 100 capsules in transparante of opaak PVC/Al doordrukstrips.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fidia farmaceutici S.p.A.
Via Ponte della Fabbrica, 3/A
35031 Abano Terme (PD)
Italië

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Danatrol 100 mg capsules zijn in het register ingeschreven onder RVG 06982.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 1978 Datum van laatste hernieuwing: 12 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 27 februari 2025