دانوميتروز 50،100،200 كبسولات

دانازول 50،100،200 ملغ كبسولات

تحذيرات:
يمنع استخدام الدانازول في الحمل. يوصى بإجراء اختبار حساس قادر على تحديد الحمل المبكر قبل بدء العلاج مباشرة (على سبيل المثال، اختبار وحدة بيتا الفرعية إذا كان متاحاً). بالإضافة إلى ذلك، يجب استخدام طريقة غير هرمونية لمنع الحمل أثناء العلاج. إذا حملت المريضة أثناء تناول الدانازول، فيجب التوقف عن تناول الدواء ويجب إبلاغ المريضة بالمخاطر المحتملة على الجنين. قد يؤدي التعرض للدانازول في الرحم إلى تأثيرات أندروجينية على الجنين المؤنث؛ تم تلقي تقارير عن تضخم البظر، والاندماج الشفوي، وعيب الجيوب البولية التناسلية، رتق المهبل، والأعضاء التناسلية المبهمة. تم الإبلاغ عن الانصمام الخثري و الحوادث الانصمامية و التهاب الوريد الخثاري بما في ذلك خثار الجيب الوريدي المخي والسكتات الدماغية المهددة للحياة أو المميتة. التجارب العلاجية طويلة الأمد بالدانازول محدودة. لوحظ بعد استخدامه على المدى الطويل حدوث الصمة الغرفرية الكبدية والورم الغدي الكبدي الحميد. قد تبقى الصمة الغرفرية الكبدية والورم الغدي الكبدي الحميد صامتاً حتى حدوث تعقيدات بسبب النزيف الحاد داخل البطن الذي يحتمل أن يهدد الحياة. لذلك يجب أن يكون الطبيب متيقظاً لهذا الاحتمال. وينبغي بذل محاولات لتحديد أقل جرعة توفر الحماية الكافية. عند البدء باستخدام الدواء في وقت تفاقم الوذمة الوراثية الوعائية الناتجة عن الصدمة أو التوتر أو سبب آخر، فيجب النظر في المحاولات الدورية لتقليل العلاج أو سحبه. ارتبط استخدام الدانازول بالعديد من حالات ارتفاع ضغط الدم داخل القحف الحميد المعروف أيضاً باسم الورم الزائف الدماغي. تشمل العلامات والأعراض المبكرة لارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة الوذمة الحليمية والصداع والغثيان والإقياء والاضطرابات البصرية. يجب فحص المرضى الذين يعانون من هذه الأعراض بحثاً عن الوذمة الحليمية، وفي حال وجودها، يجب نصح المرضى بالتوقف عن تناول الدانازول على الفور وإحالتهم إلى طبيب الأعصاب لمزيد من التشخيص والرعاية.

التركيب:
كل كبسولة دانوميتروز تحتوي على 50 ملغ أو 100 ملغ أو 200 ملغ من الدانازول.
السواغات: نشاء الذرة، لاكتوز، شمعات المغنيزيوم، تالك.
الفارماكولوجية الدوائية:
يقوم دانازول بتثبيط محور الغدة النخامية والمبيض. ربما يكون هذا التثبيط مزيجًا من استجابة تثبيط محور الغدة النخامية - الوطاء لخفض إنتاج هرمون الاستروجين، وتغيير استقلاب الستيرونيدات الجنسية، وتفاعل الدانازول مع مستقبلات الهرمونات الجنسية. التأثير الهرموني الآخر الوحيد الذي يمكن إثباته هو النشاط الأندروجيني الضعيف. يخفض الدانازول إنتاج كل من الهرمون المنبه للجريبات (FSH) والهرمون اللوتيني (LH) تشير الأدلة الحديثة إلى وجود تأثير مثبط مباشر في مواقع الغدد التناسلية و على ربط الدانازول مع مستقبلات الستيرونيدات الجنسية في الاعضاء المستهدفة.
يقلل الدانازل ايضا بشكل كبير من مستويات IgG و IgM و IgA، بالإضافة إلى الأجسام المضادة الذاتية لنظائر الفوسفوليبيد و IgG لدى المرضى الذين يعانون من الانتباذ البطاني الرحمي وارتفاعات الأجسام المضادة الذاتية المرتبطة به، مما يشير إلى أن هذه قد تكون آلية أخرى تسهل من خلالها تراجع المرض.
في علاج الانتباذ البطاني الرحمي، يغير الدانازول نسيج بطانة الرحم الطبيعي و المنتبذ بحيث يصبح غير نشط وضمور.
تعكس التغيرات في علم الخلايا المهبلي ومخاط عنق الرحم التأثير القمعي للدانازول على محور الغدة النخامية والمبيض. قد تحدث تغيرات في نمط الدورة الشهرية. بشكل عام، يمكن عكس عمل دانازول القمعي للغدة النخامية. عادة ما يعود التبويض والنزيف الدوري في غضون 60 إلى 90 يومًا عند توقف العلاج بالدانازول. في علاج الوذمة الوعائية الوراثية، يمنع الدانازول بجرعات فعالة نوبات المرض التي تتميز بوذمة عرضية في أحشاء البطن والأطراف والوجه ومجرى الهواء والتي قد تكون معطلة، وإذا كان مجرى الهواء متورطًا، فهي قاتلة. بالإضافة إلى ذلك، يصحح الدانازول جزئيًا أو كليًا الشذوذ الكيميائي الحيوي الأولي للوذمة الوعائية الوراثية عن طريق زيادة مستويات مثبط استراز C1 الناقص (C1EI). نتيجة لهذا الإجراء تزداد مستويات مصل المكون C4 من المكمل.
الحرائك الدوائية:
الامتصاص: بعد تناول جرعة 400 ملغ فموياً لمتطوعين ذكور أصحاء، يتم الوصول إلى ذروة تراكيز البلازما من الدانازول بين 2 و8 ساعات، بمتوسط Tmax يعادل 4 ساعات. يتم الوصول إلى ظروف حالة الاستقرار بعد 6 أيام من تناول الجرعات اليومية من محافظ دانازول مرتين.
تناسب الجرعة: تشير دراسات التوافر البيولوجي إلى عدم زيادة مستويات الدم بشكل يتناسب مع زيادة الجرعة. إعطاء جرعة واحدة من محافظ دانازول لمتطوعات إناث أصحاء بزيادة أربعة أضعاف تؤدي لزيادة AUC بمقدار 1.6 و2.5 ضعف ولزيادة 1.3 C و2.2 ضعف في حالة الصيام و التناول الطعام، على التوالي.
تأثير الغذاء: أظهر إعطاء جرعة واحدة من محافظ دانازول 100 ملغ و200 ملغ لمتطوعات إناث أن كلا من مدى التوافر وأقصى تركيز للبلازما ازداد بمقدار 3 إلى 4 أضعاف، على التوالي. بعد تناول وجبة (< 30 غ من الدهون)، مقارنة بحالة الصيام. علاوة على ذلك، يؤخر الطعام أيضاً متوسط الزمن للوصول إلى ذروة تركيز دانازول بحوالي 30 دقيقة. حتى بعد الجرعات المتعددة في ظل ظروف الطعام / الصيام أقل شدة، يبقى هناك فرقاً يقارب 2 إلى 2.5 ضعفاً في التوافر البيولوجي بين حالة الطعام والصيام.
التوزع: دانازول محب للدهون ويمكن أن يتوزع ضمن أغشية الخلايا، مما يشير إلى احتمال التوزع في حجرات الأنسجة العميقة.
الاستقلاب والافراز: يبدو أن دانازول يتم استقلابه ويتم التخلص من المستقلبات عن طريق مسارات الكلى والبراز. المستقلبان الأساسيان اللذان يفرزان في البول هما 2-hydroxymethyl danazol و ethisterone. تم تحديد ما لا يقل عن عشرة مستقلبات ناتجة مختلفة في البراز. إن نصف عمر الإطراح المبلغ عنه من دانازول متغير عبر الدراسات. متوسط نصف عمر الدانازول عند الذكور الأصحاء هو 9.7 ساعات. بعد 6 أشهر من تناول 200 ملغ ثلاث مرات في اليوم من الدانازول من قبل مرضى الانتباذ البطاني الرحمي، يبلغ نصف عمر دانازول 23.7 ساعة.
الاستطباب:
الانتباذ البطاني الرحمي. يستطب محافظ دانازول لعلاج الانتباذ البطاني الرحمي القابل للمعالجة الهرمونية.
الوذمة الوعائية الوراثية. يستطب محافظ دانازول للوقاية من نوبات الوذمة الوعائية بجميع أنواعها (جلدية، بطنية، حنجرية) عند الذكور والإناث.
مضادات الاستطباب:
لا يعطى محافظ دانازول لمرضى:
1. نزيف تناسلي غير طبيعي غير مشخص.
2. اختلال واضح في وظائف الكبد أو الكلى أو القلب.
3. الحمل (انظر التحذيرات).
4. الرضاعة الطبيعية.
5. البرفيرية - يمكن أن يحفز محافظ دانازول نشاط أنزيم ALA synthetase وبالتالي استقلاب البورفيرين.
6. الورم المعتمد على الأندروجين.
7. الخثار النشط أو مرض الانصمام الخثاري وتاريخ من هذه الأحداث.
8. فرط الحساسية للدانازول.

تم الإبلاغ عن تغيير مؤقت للبروتينات الدهنية بشكل خفض البروتينات الدهنية عالية الكثافة وربما زيادة البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة خلال المعالجة بدانازول. يمكن لهذه التغييرات أن تكون ملحوظة، ويجب على الواصفين النظر في التأثير المحتمل على خطر الإصابة بتصلب الشرايين ومرض الشريان التاجي وفقًا للفائدة المحتملة للعلاج عند المريض.
يجب مراقبة المرضى عن كثب بحثًا عن علامات التأثيرات الأندروجينية التي قد لا تكون عكوسة حتى عند التوقف عن تناول الدواء.
التحذيرات:
لأن محافظ دانازول قد تسبب درجة معينة من احتباس السوائل، فإن الحالات التي قد تتأثر بهذا العامل، مثل الصرع أو الصداع النصفي أو ضعف القلب أو الكلى، وكثرة الحمر وارتفاع ضغط الدم تتطلب مراقبة دقيقة. يستخدم بحذر عند مرضى السكري. نظرًا لأنه تم الإبلاغ عن اختلال وظيفي كبدي يتجلى من خلال زيادات بسيطة في مستويات الترانس أمينار المصلية لدى المرضى الذين عولجوا بمحافظ دانازول، يجب إجراء اختبارات وظائف الكبد الدورية (انظر التحذيرات والتأثيرات الجانبية).
تم الإبلاغ عن أن إعطاء دانازول يسبب تفاقم مظاهر البرفيرية الحادة المتقطعة (انظر مضادات الاستطباب). تجدر المراقبة المخبرية للحالة الدموية.
التداخلات الدوائية:
يحدث إطالة في زمن البروثرومبين عند المرضى المستقرين على الوارفارين. قد يتسبب العلاج بدانازول في زيادة مستويات الكاربامازيبين لدى المرضى الذين يتناولون كلا الدواءين. يمكن أن يسبب دانازول مقاومة الأنسولين. يجب توخي الحذر عند استخدامها مع خافضات السكر. قد يرفع دانازول مستويات البلازما من السيكلوسبورين والتاكروليموس، مما يؤدي إلى زيادة السمية الكلوية لهذه الأدوية. قد تكون هناك حاجة إلى مراقبة التراكيز الجهازية لهذه الأدوية وتعديلات الجرعة المناسبة عند استخدامها بالتزامن مع دانازول. يمكن أن يزيد دانازول من الاستجابة الكلسية لنظائر فيتامين د الصنعية في قصور جارات الدرقية الأولي. يزداد خطر الإصابة بالاعتلال العضلي وانحلال الربيدات عند تناول دانازول بشكل متزامن مع الستاتين مثل سيمفاستاتين وأتورفاستاتين ولوفاستاتين. يجب توخي الحذر إذا تم استخدامها بشكل متزامن. راجع ملصق المنتج الخاص بأدوية الستاتين للحصول على معلومات محددة حول قيود الجرعة بوجود دانازول.

الفحوص المخبرية:
قد يتداخل علاج دانازول مع المعالم المختبرية لهرمون التستوستيرون والأندروستينيون وديهيدرو إيبي أندروستيرون. تشمل الأحداث الاستقلابية الأخرى انخفاضاً في هرمون الدرق المرتبط بالغلوبيولين و T4 مع زيادة امتصاص T3، ولكن دون حدوث اضطراب في الهرمون المنبه للغدة الدرقية أو مؤشر الثيروكسين الحر.
الحمل والتأثيرات مشوهة للجنين: (انظر مضادات الاستطباب).
لم يؤد اعطاء دانازول فموياً للفئران الحوامل من اليوم السادس حتى اليوم الخامس عشر من الحمل بجرعات تصل إلى 250 ملغ/كغ/يوم (7-15 مرة من الجرعة البشرية) إلى السمية الجنينية أو التشوهات الجنينية، ولا اختلاف في حجم النسل أو قابلية البقاء أو وزن النسل مقارنة بالضوابط. في الأرانب، أدى إعطاء دانازول في الأيام 6-18 من الحمل بجرعات 60 ملغ/كغ/يوم وما فوق (2-4 أضعاف الجرعة البشرية) إلى تثبيط نمو الجنين.
الأمهات المرضعات: (انظر مضادات الاستطباب).
الاستعمال عند الأطفال: لم تثبت سلامة وفعالية الاستخدام عند الأطفال.
الاستعمال عند المسنين: لم تتضمن الدراسات السريرية لمحافظ دانازول أعدادًا كافية من الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 65 عامًا أو أكثر لتحديد سلامة وفعالية محافظ دانازول عند المرضى المسنين.
الآثار الجانبية:
تم الإبلاغ عن الآثار التالية بالاشتراك مع استخدام محافظ دانازول:
تشمل التأثيرات المشابهة للأندروجين زيادة الوزن وحب الشباب والإسهال. قد تحدث كثرة شعر خفيفة، وذمة، وتساقط شعر، وتغير في الصوت، والتي قد تأخذ شكل بحة في الصوت، أو التهاب في الحلق أو عدم استقرار أو اشتداد حدة الصوت، وقد تستمر بعد التوقف عن العلاج. من النادر حدوث تضخم في البظر. التأثيرات الأخرى المحتملة للغدد الصماء هي اضطرابات الدورة الشهرية بما في ذلك تبقيع وتغيير توقيت الدورة وانقطاع الطمث. على الرغم من أن النزيف الدوري والإباضة عادة ما يعودان في غضون 60-90 يوماً بعد التوقف عن العلاج بمحافظ دانازول، فقد تم الإبلاغ أحيانًا عن انقطاع الطمث المستمر. قد يعكس التوهج والتعرق وجفاف المهبل وتهيج وتراجع حجم الثدي انخفاض هرمون الاستروجين. تم الإبلاغ عن العصبية والتوتر العاطفي. عند الذكور قد يظهر انخفاض طفيف في تكوين الحيوانات المنوية أثناء العلاج. قد تحدث اضطرابات في حجم السائل المنوي، واللزوجة، وعدد الحيوانات المنوية، وحركتها لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً طويل الأمد. تم الإبلاغ عن اختلال وظيفي كبدي، كما يتضح من ارتفاع الأنزيمات المصلية بشكل عكوس و/أو اليرقان لدى المرضى الذين يتلقون جرعة يومية من محافظ دانازول 400 ملغ أو أكثر. يوصى بمراقبة اختلال وظائف الكبد عند المرضى الذين يتلقون محافظ دانازول عن طريق الفحوص المخبرية والملاحظة السريرية. تم الإبلاغ عن سمية كبدية خطيرة بما في ذلك اليرقان الركودي، فرفرية كبدية، والورم الكبدي الحميد ، وإصابة الخلايا الكبدية، واليرقان الكبدي والفشل الكبدي (انظر التحذيرات والاحتياطات).
قد تحدث شذوذات في الفحوص المخبرية أثناء العلاج بمحافظ دانازول بما في ذلك CPK، وتحمل الغلوكوز، والغلوكاجون، هرمون الدرق المرتبط بالغلوبولين ، الهرمونات الجنسية المرتبطة بالغلوبولين ، بروتينات البلازما الأخرى، والدهون والبروتينات الدهنية. تم الإبلاغ عن ردود الفعل التالية، لم يتم تأكيد أو دحض العلاقة السببية بإعطاء محافظ دانازول.
تحسسية: شرى، حكة ونادراً، احتقان الأنف.
تأثيرات الجهاز العصبي المركزي: الصداع، العصبية، التوتر العاطفي، الدوخة ،الإغماء، الاكتئاب، التعب، اضطرابات النوم، الرعشة، التنميل، الضعف، الاضطرابات البصرية، ونادرا ما يحدث ارتفاع ضغط الدم الحميد داخل القحف، القلق، تغيرات في الشهية، قشعريرة، و اختلاجات نادرة، متلازمة غيلان باري.
الجهاز الهضمي: التهاب المعدة والأمعاء، الغثيان، الإقياء، الإمساك، نادراً ما يحدث التهاب البنكرياس وداء الطحال.
العضلات الهيكلية: تقلصات أو تشنجات عضلية، أو آلام، آلام في المفاصل، انغلاق المفاصل، تورم في المفاصل، ألم في الظهر، الرقبة، أو الأطراف، متلازمة النفق الرسغي التي قد تكون ناتجة عن احتباس السوائل.
الجهاز البولي التناسلي: بيلة دموية، انقطاع الطمث لفترات طويلة بعد المعالجة.
علم الدمويات: زيادة في عدد الخلايا الحمراء والصفيحات الدموية. قد يتم تحريض كثرة الكريات الحمراء القابلة للانعكاس أو كثرة الكريات البيضاء أو كثرة الحمر. كما لوحظ وجود فرط الحمضات وقلة الكريات البيضاء وقلة الصفيحات.
الجلد: الطفح الجلدي (البقعي الحطاطي، الحويصلي، الحطاطي، البرفوري، الحبري)، ونادرًا ما يكون حساسية الشمس، متلازمة ستيفن جونسون والحمامى متعددة الأشكال.
أخرى: زيادة متطلبات الأنسولين عند مرضى السكري، التغير في الرغبة الجنسية، احتشاء عضلة القلب، الخفقان، تسرع القلب، ارتفاع ضغط الدم، التهاب الرئة الخلالي، ونادراً، الساد، نزيف اللثة، الحمى، آلام الحوض، وتفريغ الحلمة. في حالات نادرة، تم الإبلاغ عن أورام الكبد الخبيثة بعد الاستخدام طويل الأمد.
الجرعة وطريقة الإعطاء:
الانتباذ البطاني الرحمي: في الحالات المتوسطة إلى الشديدة من المرض ، أو عند مرضى العقم بسبب الانتباذ البطاني الرحمي، يوصى بجرعة بدئية 800 ملغ مقسمة على جرعتين. يتم الوصول لانقطاع الطمث والاستجابة السريعة للأعراض المؤلمة بالشكل الأمثل عند هذه الجرعة. يعتمد الخفض التدريجي للجرعة الكافية للحفاظ على انقطاع الطمث على استجابة المريض. بالنسبة للحالات الخفيفة، يوصى بجرعة يومية أولية من 200 ملغ إلى 400 ملغ تعطى على جرعتين ويمكن تعديلها اعتماداً على استجابة المريض. يجب أن يبدأ العلاج أثناء الحيض. بخلاف ذلك، يجب إجراء الاختبارات المناسبة للتأكد من أن المريضة ليست حاملاً أثناء العلاج بمحافظ الدانازول. من الضروري أن يستمر العلاج دون انقطاع لمدة 3 إلى 6 أشهر ولكن يمكن تمديده إلى 9 أشهر إذا لزم الأمر. بعد إنهاء العلاج، إذا تكررت الأعراض، يمكن إعادة العلاج.
الوذمة الوعائية الوراثية: يجب أن تكون متطلبات الجرعة للعلاج المستمر للوذمة الوعائية الوراثية بمحافظ الدانازول فردية على أساس الاستجابة السريرية للمريض. يوصى بأن يبدأ المريض ب 200 ملغ، مرتين أو ثلاث مرات في اليوم. بعد الحصول على استجابة أولية ملاءمة من حيث الوقاية من النوبات الوذمية، يجب تحديد الجرعة الواجب الاستمرار بها المناسبة عن طريق تقليل الجرعة بنسبة 50% أو أقل على فترات من شهر إلى ثلاثة أشهر أو أكثر إذا كان تواتر النوبات قبل العلاج يفرض ذلك. في حالة حدوث نوبة، يمكن زيادة الجرعة اليومية بما يصل إلى 200 ملغ. خلال مرحلة تعديل الجرعة، يتم الإشارة إلى المراقبة الدقيقة لاستجابة المريض، خاصة إذا كان للمريض تاريخ من انسداد مجرى الهواء.
شروط الحفظ: يحفظ في درجة حرارة الغرفة 15-30 °.
التعبئة: شريطين من البليستر PVC-Alu تحتوي كل منها على 10 كبسولات معبأة ضمن عبوة كرتونية بالنسبة لدانوميتروز 50،100،200 .

إن هذا دواء
- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات. - الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر. - اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره. - لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. - لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.
لا تترك الأدوية أبدا في متناول أيدي الأطفال (مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج: IDM الدولية للدواء - حلب - سوريا

U0723-LFH-Danomet/rev02

DANOMETROS 50,100,200 capsules

Danazol 50,100,200 mg capsules

WARNINGS:
Use of danazol in pregnancy is contraindicated. A sensitive test (e.g., beta subunit test if available) capable of determining early pregnancy is recommended immediately prior to start of therapy. Additionally, a nonhormonal method of contraception should be used during therapy. If a patient becomes pregnant while taking danazol, administration of the drug should be discontinued and the patient should be apprised of the potential risk to the fetus. Exposure to danazol in utero may result in androgenic effects on the female fetus; reports of clitoral hypertrophy, labial fusion, urogenital sinus defect, vaginal atresia, and ambiguous genitalia have been received. Thromboembolism, thrombotic and thrombophlebitic events including sagittal sinus thrombosis and life-threatening or fatal strokes have been reported. Experience with long-term therapy with danazol is limited. Peliosis hepatis and benign hepatic adenoma have been observed with long-term use. Peliosis hepatis and hepatic adenoma may be silent until complicated by acute, potentially life-threatening intraabdominal hemorrhage. The physician therefore should be alert to this possibility. Attempts should be made to determine the lowest dose that will provide adequate protection. If the drug was begun at a time of exacerbation of hereditary angioneurotic edema due to trauma, stress or other cause, periodic attempts to decrease or withdraw therapy should be considered. Danazol has been associated with several cases of benign intracranial hypertension also known as pseudotumor cerebri. Early signs and symptoms of benign intracranial hypertension include papilledema, headache, nausea and vomiting, and visual disturbances. Patients with these symptoms should be screened for papilledema and, if present, the patients should be advised to discontinue danazol immediately and be referred to a neurologist for further diagnosis and care.

Composition:
Each Danometros capsules capsule contains:
Danazol 50, 100 or 200 mg.
Excipients: Maize Starch, Lactose, Magnesium Stearate, Talc.

Clinical Pharmacology:
Danazol suppresses the pituitary-ovarian axis. This suppression is probably a combination of depressed hypothalamic-pituitary response to lowered estrogen production, the alteration of sex steroid metabolism, and interaction of danazol with sex hormone receptors. The only other demonstrable hormonal effect is weak androgenic activity. Danazol depresses the output of both follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Recent evidence suggests a direct inhibitory effect at gonadal sites and a binding of danazol to receptors of gonadal steroids at target organs. In addition, danazol has been shown to significantly decrease IgG, IgM and IgA levels, as well as phospholipid and IgG isotope autoantibodies in patients with endometriosis and associated elevations of autoantibodies, suggesting this could be another mechanism by which it facilitates regression of the disease.
In the treatment of endometriosis, danazol alters the normal and ectopic endometrial tissue so that it becomes inactive and atrophic. Changes in vaginal cytology and cervical mucus reflect the suppressive effect of danazol on the pituitary-ovarian axis. Changes in the menstrual pattern may occur. Generally, the pituitary-suppressive action of danazol is reversible. Ovulation and cyclic bleeding usually return within 60 to 90 days when therapy with danazol is discontinued. In the treatment of hereditary angioedema, danazol at effective doses prevents attacks of the disease characterized by episodic edema of the abdominal viscera, extremities, face, and airway which may be disabling and, if the airway is involved, fatal. In addition, danazol corrects partially or completely the primary biochemical abnormality of hereditary angioedema by increasing the levels of the deficient C1 esterase inhibitor (C1EI). As a result of this action the serum levels of the C4 component of the complement system are also increased.

Pharmacokinetics:
Absorption: After oral administration of a 400 mg dose to healthy male volunteers, peak plasma concentrations of danazol are reached between 2 and 8 hours, with a median Tmax value of 4 hours. Steady state conditions are observed following 6 days of twice daily dosing of danazol capsules.
Dose proportionality: Bioavailability studies indicate that blood levels do not increase proportionally with increases in the administered dose. Single dose administration of danazol capsules in healthy female volunteers found that a 4-fold increase in dose produced only a 1.6 and 2.5-fold increase in AUC and a 1.3 and 2.2-fold increase in C in the fasted and fed state, respectively. A similar degree of non-dose proportionality was observed at steady state.
Food Effect: Single dose administration of 100 mg and 200 mg capsules of danazol to female volunteers showed that both the extent of availability and the maximum plasma concentration increased by 3 to 4-fold, respectively, following a meal (> 30 g of fat), when compared to the fasted state. Further, food also delayed mean time to peak concentration of danazol by about 30 minutes. Even after multiple dosing under less extreme food/fasting conditions, there remained approximately a 2 to 2.5-fold difference in bioavailability between the fed and fasted states.
Distribution: Danazol is lipophilic and can partition into cell membranes, indicating the likelihood of distribution into deep tissue compartments.
Metabolism and Excretion: Danazol appears to be metabolized and the metabolites are eliminated by renal and fecal pathways. The two primary metabolites excreted in the urine are 2-hydroxymethyl danazol and ethisterone. At least ten different products were identified in feces. The reported elimination half-life of danazol is variable across studies. The mean half-life of danazol in healthy males is 9.7 h. After 6 months of 200 mg three times a day dosing in endometriosis patients, the half-life of danazol was reported as 23.7 hours.

Indications:
Endometriosis. Danazol capsules is indicated for the treatment of endometriosis amenable to hormonal management.
Hereditary Angioedema. Danazol capsules is indicated for the prevention of attacks of angioedema of all types (cutaneous, abdominal, laryngeal) in males and females.

Contraindications:
Danazol capsules should not be administered to patients with:
1. Undiagnosed abnormal genital bleeding.
2. Markedly impaired hepatic, renal, or cardiac function.
3. Pregnancy (see WARNINGS).
4. Breast feeding.
5. Porphyria - Danazol capsules can induce ALA synthetase activity and hence porphyrin metabolism.
6. Androgen-dependent tumor.
7. Active thrombosis or thromboembolic disease and history of such events.
8. Hypersensitivity to danazol.

A temporary alteration of lipoproteins in the form of decreased high density lipoproteins and possibly increased low density lipoproteins has been reported during danazol therapy. These alterations may be marked, and prescribers should consider the potential impact on the risk of atherosclerosis and coronary artery disease in accordance with the potential benefit of the therapy to the patient.
Patients should be watched closely for signs of androgenic effects some of which may not be reversible even when drug administration is stopped.

Precautions:
Because Danazol capsules may cause some degree of fluid retention, conditions that might be influenced by this factor, such as epilepsy, migraine, or cardiac or renal dysfunction, polycythemia and hypertension require careful observation. Use with caution in patients with diabetes mellitus. Since hepatic dysfunction manifested by modest increases in serum transaminases levels has been reported in patients treated with Danazol capsules, periodic liver function tests should be performed (see warnings and adverse reactions).
Administration of danazol has been reported to cause exacerbation of the manifestations of acute intermittent porphyria (see contraindications). Laboratory monitoring of the hematologic state should be considered.

Drug Interactions:
Prolongation of prothrombin time occurs in patients stabilized on warfarin. Therapy with danazol may cause an increase in carbamazepine levels in patients taking both drugs. Danazol can cause insulin resistance. Caution should be exercised when used with antidiabetic drugs. Danazol may raise the plasma levels of cyclosporin and tacrolimus, leading to an increase of the renal toxicity of these drugs. Monitoring of systemic concentrations of these drugs and appropriate dose adjustments may be needed when used concomitantly with danazol. Danazol can increase the calcemic response to synthetic vitamin D analogs in primary hypoparathyroidism. The risk of myopathy and rhabdomyolysis is increased by concomitant administration of danazol with statins such as simvastatin, atorvastatin and lovastatin. Caution should be exercised if used concomitantly. Consult the product labeling for statin drugs for specific information on dose restrictions in presence of danazol.

Laboratory Tests:
Danazol treatment may interfere with laboratory determinations of testosterone, androstenedione and dehydroepiandrosterone. Other metabolic events include a reduction in thyroid binding globulin and T4 with increased uptake of T3, but without disturbance of thyroid stimulating hormone or of free thyroxin index.

Pregnancy, Teratogenic Effects: (See Contraindications).
Danazol administered orally to pregnant rats from the 6th through the 15th day of gestation at doses up to 250 mg/kg/day (7-15 times the human dose) did not result in drug-induced embryotoxicity or teratogenicity, nor difference in litter size, viability or weight of offspring compared to controls. In rabbits, the administration of danazol on days 6-18 of gestation at doses of 60 mg/kg/day and above (2-4 times the human dose) resulted in inhibition of fetal development.

Nursing Mothers: (See Contraindications.)

Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use: Clinical studies of Danazol capsules did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine the safety and effectiveness of Danazol capsules in elderly patients.

Adverse Reactions:
The following events have been reported in association with the use of Danazol capsules:
Androgen like effects include weight gain, acne and seborrhea. Mild hirsutism, edema, hair loss, voice change, which may take the form of hoarseness, sore throat or of instability or deepening of pitch, may occur and may persist after cessation of therapy. Hypertrophy of the clitoris is rare. Other possible endocrine effects are menstrual disturbances including spotting, alteration of the timing of the cycle and amenorrhea. Although cyclical bleeding and ovulation usually return within 60-90 days after discontinuation of therapy with Danazol capsules, persistent amenorrhea has occasionally been reported. Flushing, sweating, vaginal dryness and irritation and reduction in breast size, may reflect lowering of estrogen. Nervousness and emotional lability have been reported. In the male a modest reduction in spermatogenesis may be evident during treatment. Abnormalities in semen volume, viscosity, sperm count, and motility may occur in patients receiving long-term therapy. Hepatic dysfunction, as evidenced by reversible elevated serum enzymes and/or jaundice, has been reported in patients receiving a daily dosage of Danazol capsules of 400 mg or more. It is recommended that patients receiving Danazol capsules be monitored for hepatic dysfunction by laboratory tests and clinical observation. Serious hepatic toxicity including cholestatic jaundice, peliosis hepatis, hepatic adenoma, hepatocellular injury, hepatocellular jaundice and hepatic failure have been reported (see WARNINGS and PRECAUTIONS).
Abnormalities in laboratory tests may occur during therapy with Danazol capsules including CPK, glucose tolerance, glucagon, thyroid binding globulin, sex hormone binding globulin, other plasma proteins, lipids and lipoproteins. The following reactions have been reported, a causal relationship to the administration of danazol capsules have neither been confirmed nor refuted;
allergic: urticaria, pruritus and rarely, nasal congestion;
CNS effects: headache, nervousness and emotional lability, dizziness and fainting, depression, fatigue, sleep disorders, tremor, paresthesias, weakness, visual disturbances, and rarely, benign intracranial hypertension, anxiety, changes in appetite, chills, and rarely convulsions, Guillain-Barre syndrome.
gastrointestinal: gastroenteritis, nausea, vomiting, constipation, and rarely, pancreatitis and splenic peliosis.
musculoskeletal: muscle cramps or spasms, or pains, joint pain, joint lockup, joint swelling, pain in back, neck, or extremities, and rarely, carpal tunnel syndrome which may be secondary to fluid retention.
genitourinary: hematuria, prolonged posttherapy amenorrhea.
hematologic: an increase in red cell and platelet count. Reversible erythrocytosis, leukocytosis or polycythemia may be provoked. Eosinophilia, leukopenia and thrombocytopenia have also been noted.
Skin: rashes (maculopapular, vesicular, papular, purpuric, petechial), and rarely, sun sensitivity, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme.
other: increased insulin requirements in diabetic patients, change in libido, myocardial infarction, palpitation, tachycardia, elevation in blood pressure, interstitial pneumonitis, and rarely, cataracts, bleeding gums, fever, pelvic pain, nipple discharge. Malignant liver tumors have been reported in rare instances, after long-term use.

Dosage and administration:
Endometriosis. In moderate to severe disease, or in patients infertile due to endometriosis, a starting dose of 800 mg given in two divided doses is recommended. Amenorrhea and rapid response to painful symptoms is best achieved at this dosage level. Gradual downward titration to a dose sufficient to maintain amenorrhea may be considered depending upon patient response. For mild cases, an initial daily dose of 200 mg to 400 mg given in two divided doses is recommended and may be adjusted depending on patient response. Therapy should begin during menstruation. Otherwise, appropriate tests should be performed to ensure that the patient is not pregnant while on therapy with danazol capsules. It is essential that therapy continue uninterrupted for 3 to 6 months but may be extended to 9 months if necessary. After termination of therapy, if symptoms recur, treatment can be reinstituted.
Hereditary Angioedema. The dosage requirements for continuous treatment of hereditary angioedema with danazol capsules should be individualized on the basis of the clinical response of the patient. It is recommended that the patient be started on 200 mg, two or three times a day. After a favorable initial response is obtained in terms of prevention of episodes of edematous attacks, the proper continuing dosage should be determined by decreasing the dosage by 50% or less at intervals of one to three months or longer if frequency of attacks prior to treatment dictates. If an attack occurs, the daily dosage may be increased by up to 200 mg. During the dose adjusting phase, close monitoring of the patient's response is indicated, particularly if the patient has a history of airway involvement.

Storage conditions: Store at room temperature between 15-30° .

Packing: Two PVC-Alu blisters each contain 10 capsules packed in a cardboard box for DANOMETROS 50,100,200.

THIS IS A MEDICAMENT

- A medicament is a product but unlike any other products
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Produced by: IDM International Drug Manufacturig - Aleppo - Syria

UNITED REGISTRAR OF SYSTEMS URS ISO 9001 ISO 14001 ISO 45001

U0723-LFH-Danometfre02