

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Danatrol 50 mg cápsulas
Danatrol 100 mg cápsulas
Danatrol 200 mg cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

	DANATROL 50	DANATROL 100	DANATROL 200
Danazol	50 mg	100 mg	200 mg
Excipientes: lactosa	87 mg	62 mg	76,6 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

Danatrol 50 mg cápsulas: Son cápsulas de color rosa opaco, con la inscripción D50.

Danatrol 100 mg cápsulas: Son cápsulas con el cuerpo de color blanco opaco y con la tapa de color gris opaco, con la inscripción D100.

Danatrol 200 mg cápsulas: Cápsulas con el cuerpo de color blanco opaco y con la tapa de color naranja opaco, con la inscripción D200.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Endometriosis: Tratamiento de los síntomas asociados a endometriosis y/o reducir la extensión del foco endometrial. Danazol puede administrarse en tratamiento asociado a cirugía, o como terapia hormonal aislada, en pacientes que no respondan a otros tratamientos.
- Angioedema hereditario.

4.2. Posología y forma de administración

Danazol debe administrarse únicamente por vía oral.

Se recomiendan los siguientes regímenes posológicos, que deben ajustarse de acuerdo a los procesos en tratamiento y a la respuesta del paciente.

Endometriosis: de 200 a 800 mg diarios en dosis divididas. Si la sintomatología no mejora en 30 a 60 días con dosis de 200-400 mg diarios, se aumentará la posología sin exceder de 800 mg al día. La duración del tratamiento continuo será normalmente de 3 a 6 meses.

En estos procesos, el tratamiento se inicia durante la menstruación. En caso contrario, se realizarán las pruebas apropiadas para asegurarse de que la paciente no está embarazada mientras se le administra danazol. Durante el curso del tratamiento debe emplearse un método anticonceptivo no hormonal.

Angioedema hereditario: la dosis inicial promedio para adultos es 400-600 mg diarios. Después de un periodo de 2 meses libre de síntomas, la dosis puede reducirse a 300 mg o incluso a 200 mg diarios, administrados en dosis divididas. Tras una respuesta favorable a Danazol, la dosis de mantenimiento efectiva más baja debería establecerse como dosis de tratamiento continuo preventivo.

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda la administración de danazol a este grupo de pacientes.

En todos los procesos mencionados se recomienda la administración de danazol dos veces al día. Si los síntomas reaparecen después de terminar el tratamiento, puede reiniciarse éste.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Alteraciones importantes de la función cardíaca, renal o hepática.
- Porfiria.
- Tumor andrógeno-dependiente.
- Hemorragia genital anormal no diagnosticada.
- Trombosis activa o enfermedad tromboembólica y antecedentes de tales eventos.
- Administración concomitante con simvastatina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

La administración de danazol debe suspenderse si aparece cualquier efecto adverso clínicamente relevante, y especialmente si existen evidencias de:

- virilización (la no suspensión del tratamiento aumenta el riesgo de efectos androgénicos irreversibles),
- papiledema, cefalea, trastornos visuales u otros signos o síntomas de incremento de la presión intracraneal,
- ictericia o cualquier otra indicación de un trastorno hepático significativo,
- trombosis o tromboembolismo.

Ante la posibilidad de que sea necesario repetir un ciclo de tratamiento, se debe tener precaución, dado que no se dispone de datos de seguridad relativos a ciclos de tratamiento repetidos a lo largo del tiempo. El riesgo de exposición prolongada a esteroides alquilados en la posición 17, incluyendo adenoma hepático benigno, hiperplasia nodular focal hepática, peliosis hepática y carcinoma hepático, debe tenerse en cuenta cuando danazol sea administrado, ya que danazol se encuentra químicamente relacionado con estos compuestos.

Con el fin de evaluar la relación entre endometriosis, tratamientos para la endometriosis y cáncer ovárico, se han agrupado datos de 2 estudios epidemiológicos de casos- controles. Los resultados preliminares sugieren que el uso de danazol puede aumentar el riesgo basal de cáncer de ovario en pacientes tratadas de endometriosis.

Precauciones

Teniendo en cuenta su farmacología, interacciones conocidas y efectos adversos, hay que prestar especial atención al uso de danazol en los siguientes supuestos:

- enfermedades hepáticas o renales;
- hipertensión u otros trastornos cardiovasculares;
- cualquier estado que pueda exacerbarse por retención de líquidos;
- diabetes mellitus;
- policitemia;
- epilepsia;
- trastornos lipoproteicos;
- antecedentes de una marcada o persistente reacción androgénica a una terapia esteroideo-
gonadal previa;
- migraña.

Se aconseja un seguimiento clínico estrecho de todos los pacientes.

En tratamientos de larga duración (superior a 6 meses) o en ciclos repetidos de tratamiento, se recomienda realizar cada dos años una ultrasonografía hepática.

Debe considerarse también una monitorización analítica que incluya la valoración periódica de la función hepática y del estado hematológico.

Antes de iniciar el tratamiento, deberá excluirse la presencia de un carcinoma hormono-dependiente al menos mediante un examen clínico riguroso, así como la persistencia o aumento de nódulos mamaros durante el tratamiento con danazol.

Se debe iniciar el tratamiento con danazol durante la menstruación. Se debe emplear un método anticonceptivo no hormonal efectivo (ver sección 4.6).

Siempre se debe buscar la dosis mínima efectiva.

Algunas personas pueden presentar fotosensibilidad. Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar o a los rayos ultravioleta artificiales (lámparas solares, solarium..) durante el tratamiento.

Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene danazol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes:

Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Terapia anticonvulsivante: danazol puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina y puede afectar a la capacidad de respuesta a este fármaco y a la fenitoína. Un efecto similar puede darse con el fenobarbital.
- Terapia antidiabética: danazol puede causar resistencia a la insulina.
- Terapia con anticoagulantes orales: danazol puede potenciar el efecto de la warfarina.
- Terapia antihipertensiva: danazol puede disminuir la efectividad de los agentes antihipertensivos.
- Ciclosporina y tacrolimus: danazol puede aumentar los niveles plasmáticos de ciclosporina y tacrolimus, pudiendo ocasionar un aumento de la toxicidad renal de estos fármacos.

- Esteroides concomitantes: es probable que se puedan producir interacciones entre danazol y la terapia gonadal esteroidea.
- Otras interacciones medicamentosas: danazol puede incrementar la respuesta calcémica al alfacalcidol en hipoparatiroidismo primario.
- Interacciones con pruebas de laboratorio: el tratamiento con danazol puede interferir la determinación en laboratorio de testosterona o de proteínas plasmáticas (ver sección 4.8).

Estatinas: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración simultánea de danazol con estatinas metabolizadas por el CYP3A 4. La administración concomitante de danazol con simvastatina está contraindicada. (Ver sección 4.3).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Dado que danazol está contraindicado en el embarazo debido al riesgo de virilización del feto femenino, deben tomarse las medidas adecuadas en mujeres en edad fértil para evitar la posibilidad de un embarazo antes de iniciar el tratamiento. Dicho tratamiento debe iniciarse durante la menstruación. Se debe emplear un método contraceptivo efectivo no hormonal. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, la administración de danazol debe suspenderse.

Lactancia:

Danazol tiene potencial teórico para producir efectos androgénicos en lactantes y por lo tanto, se debe interrumpir el tratamiento con danazol o la lactancia materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de danazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es poco probable.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)) y según la clasificación de órganos y sistemas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Raras: policitemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Muy raras: eosinofilia, peliosis esplénica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Aumento de la resistencia a la insulina y tolerancia anormal a la glucosa.
- Frecuentes: aumento del apetito.
- Raras: retención de fluidos.

Trastornos psiquiátricos

- Frecuentes: labilidad emocional, ansiedad, estado depresivo, nerviosismo, cambios en la libido.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: cefalea, temblores musculares, fasciculación.
- Raras: mareos, hipertensión intracraneal benigna.
- Muy raras: empeoramiento de la epilepsia, desencadenamiento de la migraña, síndrome del tunel carpiano.

Trastornos oculares

- Raras: trastornos visuales como visión borrosa, dificultad en la acomodación y para llevar lentes de contacto y alteraciones en la refracción que requieran corrección.

Trastornos del oído y del laberinto

- Raras: vértigo.

Trastornos cardíacos

- Raras: palpitaciones y taquicardia. Se han notificado casos de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

- Frecuentes: sofocos.
- Raras: hipertensión. También se han observado eventos tromboticos, incluyendo trombosis del seno sagital, trombosis cerebrovascular así como trombosis arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Frecuentes: cambio en la voz.
- Muy raras: neumonitis intersticial, dolor pleurítico.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: náuseas.
- Raras: pancreatitis.
- Muy raras: dolor epigástrico.

Trastornos hepato biliarios

- Raras: ictericia colestásica, adenoma hepático benigno.
- Muy raras: en caso de uso prolongado se han observado tumor hepático maligno y peliosis hepática.
- Frecuencia no conocida: daño hepatocelular, insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular, hiperplasia nodular focal hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: erupciones que pueden ser maculopapulares, petequiales o purpúricas y pueden ir acompañadas de fiebre. También se han notificado casos de edema facial y fotosensibilidad (que puede dar lugar a quemaduras, erupción, enrojecimiento, prurito o decoloración de la piel). Acné, seborrea, hirsutismo, caída del cabello.
- Poco frecuentes: urticaria.
- Muy raras: nódulos eritematosos inflamatorios, trastornos en la pigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Frecuentes: dorsalgias, calambres musculares, a veces acompañados de aumento de los niveles de creatina fosfoquinasa, dolor en las extremidades, dolor y tumefacción articulares.

Trastornos renales y urinarios

- Muy raras: hematuria con el uso prolongado en angioedema hereditario.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Frecuentes: trastornos del ciclo menstrual, sangrado intermenstrual, amenorrea, sequedad vaginal, irritación vaginal.
- Poco frecuentes: reducción del tamaño de las mamas.
- Raras: hipertrofia del clítoris.
- Muy raras: reducción de la espermatogénesis.

Trastornos generales

- Raras: fatiga.

Exploraciones complementarias

- Aumento del nivel plasmático de glucagón. Se ha notificado un incremento del colesterol LDL, una disminución del colesterol HDL que afecta a todas las subfracciones y un descenso en el nivel de apolipoproteínas AI y AII.
Otros eventos metabólicos incluyen la inducción de la ALA sintetasa (ácido aminolevulínico sintetasa) y la disminución de globulina fijadora del tiroides y de la T4 con incremento de la absorción de T3, pero sin alteración de la hormona estimulante de tiroides o del índice de tiroxina libre.
- Frecuentes: aumento de peso
- Poco frecuentes: aumentos aislados de los niveles de transaminasas séricas.
- Raras: aumento del recuento de células rojas y plaquetas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las evidencias existentes sugieren que en caso de una sobredosis aguda difícilmente tendría lugar de manera inmediata una reacción grave. Sin embargo, se debe tener en consideración reducir la absorción del medicamento mediante carbón activo y mantener al paciente en observación por si aparecen reacciones adversas tardías.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antigonadotrófinas y fármacos similares. Código ATC: G03XA 01.

Las propiedades farmacológicas de danazol incluyen: afinidad relativamente marcada por receptores androgénicos, afinidad menos marcada por receptores de la progesterona y todavía menor por receptores de estrógenos. Danazol es un agente androgénico débil, aunque también se han observado sus acciones antiandrogénicas, progestogénicas, antiprogestogénicas, estrogénicas y antiestrogénicas.

Danazol interfiere en la síntesis de esteroides gonadales, posiblemente por inhibición del enzima que escinde la cadena lateral del colesterol y otros enzimas que participan en la biosíntesis de esteroides. Danazol también puede inhibir la acumulación de AMPc en células granulosas y luteinizantes en respuesta a hormonas gonadotróficas. También se ha observado la inhibición del ciclo medio de la FSH y LH y reducción de la pulsatilidad de la LH. Danazol puede reducir los niveles plasmáticos medios de estas gonadotrofinas después de la menopausia.

Se ha observado un amplio margen de acciones sobre las proteínas plasmáticas, incluyendo aumento de protrombina, plasminógeno, antitrombina III, α -2-macroglobulina, inhibidor C1-esterasa, eritropoyetina y reducción del fibrinógeno, T4 tiroglobulina y de las hormonas sexuales unidas a globulinas. Danazol incrementa la proporción y concentración de testosterona libre en plasma.

Los efectos supresivos de danazol sobre el eje pituitario gonadal hipotalámico son reversibles, con actividad cíclica, reapareciendo, normalmente, entre los 60 y 90 días después del tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de danazol a mujeres adultas sanas, se observa una absorción dosis-dependiente, alcanzando la linealidad aproximadamente en el rango de dosis comprendido entre 100 y 400 mg dos veces al día, en dosis múltiples.

La absorción se ve afectada por el estado prandial, siendo aproximadamente el doble si danazol se administra justo después de la comida, comparado con dos horas antes.

Los metabolitos principales parecen ser la etisterona y la 17-hidroximetiletisterona.

La vida media plasmática de eliminación es del orden de las 24 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No procede.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
almidón de maíz
talco
estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

El periodo de caducidad es de 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/Aluminio.
Envases con 60 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Roselló i Porcel, 21
08016 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Danatrol 50 mg cápsulas: 56255
Danatrol 100 mg cápsulas: 56256
Danatrol 200 mg cápsulas: 55580

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Danatrol 50 mg cápsulas:
Fecha de la primera autorización: 19/09/1984
Fecha de la última renovación: 19/09/2009

Danatrol 100 mg cápsulas:
Fecha de la primera autorización: 19/09/1984
Fecha de la última renovación: 19/09/2009

Danatrol 200 mg cápsulas:
Fecha de la primera autorización: 25/09/1981
Fecha de la última renovación: 19/09/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017