DANATROL

Danazol Cápsulas

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 pálido, con la inscripción D50.
Danatrol 100 mg cápsulas: Son cápsulas de color blanquecino, con la inscripción D100.
Danatrol 200 mg cápsulas: Cápsulas de color blanquecino, 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.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Alteraciones importantes de la función cardíaca, renal o hepática.
- Porfiria.
- Tumor andrógeno-dependiente.
- Hemorragia genital anormal y no diagnosticada.
- Enfermedad tromboembólica o antecedentes de la misma o trombosis activa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración de danazol debe suspenderse si aparece cualquier efecto adverso clínicamente relevante, 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 que manifiesten un 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 una tanda de tratamiento debe hacerse un seguimiento estricto a este tipo de pacientes, debido a la ausencia de datos relativos a la seguridad sobre la administración de tandas repetidas de tratamiento. El riesgo de exposición prolongada a esteroides alquilados en la posición 17 como causante de trastornos hepáticos tales como adenoma hepático benigno, 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 obtenido datos de 2 estudios epidemiológicos caso-control. Los resultados preliminares sugieren que el uso de danazol puede aumentar el riesgo basal de cáncer de ovario en pacientes tratados de endometriosis.
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 agravarse por una 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 estrecho de todos los pacientes.
En tratamientos de larga duración (superior a 6 meses) o en tandas repetidas 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 el estado hematológico.

Antes de iniciar el tratamiento, deberá excluirse la presencia de carcinoma hormono-dependiente al menos mediante un examen clínico riguroso, así como la persistencia o aumento de nódulos mamarios durante el tratamiento con danazol.
Debe iniciarse el tratamiento con danazol durante la menstruación. Debe emplearse un método anticonceptivo no hormonal efectivo (ver sección 4.6.).
Siempre debe buscarse 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 ciertos 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 la respuesta a este fármaco y a la fenitoina. 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, pudiendo ocasionar a un aumento de la toxicidad renal causado por estos fármacos.

- Esteroides concomitantes: es probable que se puedan producir interacciones entre danazol y terapia gonadal esteroidea.
- Otras: danazol puede incrementar la respuesta calcémica al alfa calcidol en hipoparatiroidismo primario.
- Interacciones con pruebas de laboratorio: el tratamiento con danazol puede interferir la determinación de testosterona o proteínas plasmáticas (ver sección 4.8.).
- Estatinas: el riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta con la administración simultánea de danazol con estatinas metabolizadas por el CYP34A tales como simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

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 pérdida menstrual. Debe emplearse un método contraceptivo efectivo no hormonal. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, la administración de danazol debe suspenderse.

Lactancia:
Danazol tiene potenciales efectos androgénicos en lactantes, por lo que deberá interrumpirse bien el tratamiento con danazol, bien la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100; raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; muy raras: < 1/10.000) y según la clasificación de órganos y sistemas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
- Raras: aumento de glóbulos rojos y plaquetas, policitemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Muy raras: eosinofilia, peliosis esplénica.

Trastornos endocrinos

Los trastornos androgénicos incluyen:
- Frecuentes: Aumento de peso, acné, aumento del apetito, seborrea, hirsutismo, pérdida de cabello, cambios en la voz.
- Raras: hipertrofia de clítoris y retención de líquidos.

Otros trastornos endocrinos incluyen:
- Frecuentes: Trastornos del ciclo menstrual, sangrado intermenstrual, amenorrea, enrojecimiento, sequedad vaginal, irritación vaginal, cambios en la líbido.
- Poco frecuentes: Disminución del tamaño de las mamas.

- Muy raras: Disminución de la espermatogénesis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Incluyen aumento de la resistencia a la insulina, aumento del nivel plasmático de glucagon y tolerancia anormal a la glucosa. Se ha reportado un incremento de la fracción LDL colesterol y una disminución del HDL colesterol que afecta a todas las subfracciones, así como un descenso en el nivel de apolipoproteínas AI y AII.

Otras reacciones metabólicas incluyen la inducción de la ALA sintetasa (ácido aminolevulínico sintetasa) y la disminución de la T4 tiroglobulina con un aumento de absorción de T3, pero sin afectar la hormona tiroestimulante ni al índice de tiroxina libre.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: labilidad emocional, ansiedad, estados depresivos, nerviosismo, cefalea.
- Raras: mareos, vértigo, hipertensión intracraneal benigna.
- Muy raras: empeoramiento de la epilepsia y desencadenamiento de la migraña.

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 cardíacos

Raras: hipertensión, palpitaciones y taquicardia. También se han detectado efectos de tipo trombótico, incluyendo trombosis del seno sagital, trombosis cerebro-vascular y trombosis arterial. Se han observado casos de infarto de miocardio.

Trastornos hepatobiliares

- Poco frecuentes: incrementos aislados de los niveles séricos de transaminasas.
- Raras: ictericia colestásica y adenoma hepático benigno, pancreatitis.
- Muy raras: En caso de uso prolongado se han detectado tumor hepático maligno y púrpuras hepáticas.

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 ha descrito edema facial y fotosensibilidad (puede dar lugar a quemaduras, erupción, enrojecimiento, prurito o decoloración de la piel).

- Poco frecuentes: Urticaria.
- Muy raras: nódulos eritemato-inflamatorios, trastornos en la pigmentación de la piel, dermatitis exfoliante y eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dorsalgias, calambres musculares, a veces acompañados de aumentos en el nivel de la creatina fosfokinasa, temblor muscular, fasciculación, dolor en las extremidades y dolor y tumefacción articulares.

Otras reacciones incluyen:
- Frecuentes: Náuseas.
- Raras: Fatiga.
- Muy raras: hematuria con el uso prolongado del producto en el tratamiento del angioedema hereditario, dolor epigástrico y pleurítico, síndrome del túnel carpiano y neumonitis instersticial.

4.9 Sobredosis

Las evidencias existentes sugieren que en caso de una sobredosis aguda difícilmente tendría lugar de manera inmediata una reacción grave. De cualquier forma, se debe reducir la absorción del fármaco mediante carbón activo. Se debe mantener al paciente en observación por si aparecen reacciones adversas posteriores.

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 una 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
No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en lugar seco.

6.5 Naturaleza y contenido del envase
Blister PVC/Aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manupulaciones
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.
Josep Pla, 2
08019 - Barcelona
(España)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Danatrol 50 mg cápsulas : 56.255
Danatrol 100 mg cápsulas: 56.256

Danatrol 200 mg cápsulas: 55.580

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

Danatrol 50 mg cápsulas : 19/09/1984
Danatrol 100 mg cápsulas: 19/09/1984
Danatrol 200 mg cápsulas: 25/09/1981

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2010