

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DANAZOL 200 mg
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT, LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SYNOKEM PHARMACEUTICALS LTD., Uttarakhand, India.
Número de Registro Sanitario:	018-20D2
Fecha de Inscripción:	11 de junio de 2020
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Danazol	200,0 mg
Lactosa monohidratada	27,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Se recomienda en el tratamiento de:

Endometriosis: Tratamiento de los síntomas asociados a endometriosis y/o para 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.

Enfermedad Fibroquística Benigna de la Mama: Alivio sintomático del dolor severo y sensibilidad.

Danazol sólo debe usarse en pacientes que no responden a otras medidas terapéuticas o para quienes tales medidas son poco aconsejables.

Contraindicaciones:

Embarazo

Lactancia

Alteraciones importantes de la función cardíaca, renal o hepática.

Porfiria.

Trombosis activa o enfermedad tromboembólica y antecedentes de tales eventos.

Tumor andrógeno-dependiente.

Hemorragia genital anormal no diagnosticada.

Hipersensibilidad al danazol o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con simvastatina.

Precauciones:

Teniendo en cuenta su farmacología, interacciones conocidas y efectos adversos, hay que prestar especial atención al uso de danazol en pacientes con enfermedades hepáticas o renales, hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares y en cualquier estado que pueda exacerbarse por retención de líquidos, además de diabetes mellitus, policitemia, epilepsia, trastornos lipoproteicos y en aquellos con antecedentes de una marcada o persistente reacción androgénica a un tratamiento esteroideo-gonadal previo.

Se aconseja precaución en pacientes con migraña.

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 mamarios durante el tratamiento con danazol.

Debe considerarse también una monitorización analítica en todos los pacientes, que incluya la valoración periódica de la función hepática y del estado hematológico.

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 iniciarse el tratamiento con danazol durante la menstruación. Debe emplearse un método anticonceptivo no hormonal efectivo.

Siempre debe buscarse la dosis mínima efectiva.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En el evento de virilización, Danazol cápsulas debe interrumpirse. Las reacciones generalmente resultan reversibles, pero la no suspensión del tratamiento aumenta el riesgo de efectos androgénicos irreversibles.

La administración de danazol debe suspenderse ante la aparición de cualquier efecto adverso clínicamente relevante, y especialmente si existen evidencias de papiledema, cefalea, trastornos visuales u otros signos u otros síntomas de incremento de la presión intracraneal, ictericia u otra indicación de trastorno hepático significativo, trombosis o tromboembolismo.

Ante la posibilidad de que sea necesario repetir un ciclo de tratamiento, debe tenerse cuidado, dado que no se dispone de datos de seguridad relativos a ciclos de tratamiento repetidos a lo largo del tiempo. Debe tenerse en cuenta 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), cuando se administra, ya que danazol se encuentra químicamente relacionado a estos compuestos.

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

No debe usarse el medicamento en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción galactosa-glucosa.

Efectos indeseables:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Incremento en los glóbulos rojos y conteo de plaquetas. Policitemia reversible, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia y peliosis esplénica.

Trastornos endocrinos

Efectos androgénicos:

Acné, aumento de peso, incremento del apetito, hirsutismo, seborrea, pérdida del cabello, cambio de la voz , la cual puede tomar la forma de ronquera, dolor de garganta o de inestabilidad o gravedad del tono. Hipertrofia del clítoris y retención de fluidos.

Otros efectos endocrinos:

Trastornos menstruales en forma de manchas, alteración del tiempo del ciclo y amenorrea.

Rubor, sequedad, cambios en la libido, irritación vaginal y reducción del tamaño de las mamas.

Reducción modesta en la espermatogénesis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de la resistencia a la insulina, incremento en la glucénea plasmática y tolerancia anormal a la glucosa.

Incremento en colesterol LDL y disminución en el colesterol HDL, afectando todas las subfracciones y disminuyendo en alipoproteínas AI y AII.

Inducción de ácido aminolevulínico (ALA) sintasa y la disminución de globulina fijadora del tiroides y de la T4 con incremento de la absorción de T3, pero sin trastorno de la hormona estimulante de la tiroides o en el índice de levotiroxina libre.

Trastornos psiquiátricos

Labilidad emocional, ansiedad, estado depresivo y nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Mareos, cefalea, vértigo, hipertensión intracraneal benigna y migraña..

Empeoramiento de la epilepsia y síndrome del túnel carpiano.

Trastornos oculares

Trastornos visuales como visión borrosa, dificultad en la focalización, dificultad en el uso de lentes de contacto y alteraciones en la refracción que requieren corrección.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Dolor pleurítico y neumonitis intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas y dolor epigástrico.

Trastornos cardíacos

Hipertensión, palpitaciones y taquicardia.

Trastornos vasculares

Eventos trombóticos, incluyendo trombosis del seno sagital, trombosis cerebrovascular así como trombosis arterial. Infarto del miocardio.

Trastornos hepatobiliares

Incrementos aislados en los niveles de transaminasa sérica, ictericia colestásica, adenoma hepático benigno y pancreatitis.

Peliosis hepática, así como tumor hepático maligno observados con el uso a largo plazo.

Daño hepatocelular, insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular e hiperplasia nodular focal hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupciones que pueden ser maculopapulares, petequiales o purpúricas y pueden ir acompañadas de fiebre o pueden tomar una forma de urticaria, que pueden acompañarse por edema facial. Fotosensibilidad. Nódulos eritematosos inflamatorios, cambios en la pigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor de espalda y calambres musculares, los cuales pueden ser severos, con elevación de los niveles de creatina fosfoquinasa. Tremores musculares, fasciculación, dolor en las extremidades, y dolor y tumefacción articulares.

Trastornos renales y urinarios

Hematuria con el uso prolongado en pacientes con angioedema hereditario.

Trastornos generales

Fatiga.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Para uso oral.

Dosis:

Adultos:

Debe administrarse en un curso continuo, que debe ajustarse de acuerdo a la severidad de la condición y respuesta del paciente. Puede ser posible probar una reducción en la dosis, una vez que se alcanza una respuesta satisfactoria.

En las mujeres de edad fértil, el tratamiento debe iniciarse durante la menstruación, preferiblemente en el primer día para evitar la exposición de una embarazada a sus posibles efectos. Donde existe duda, se realizarán las pruebas apropiadas para asegurarse de que la paciente no está embarazada antes de iniciar la medicación. Las mujeres en edad fértil deben emplear un método anticonceptivo no hormonal durante el curso del tratamiento.

En endometriosis, la dosis recomendada es de 200 a 800 mg diarios en un curso de tratamiento que dura normalmente de 3 a 6 meses. Si todavía el sangramiento cíclico normal persiste después de dos meses, puede necesitarse un aumento de la dosis sin exceder de 800 mg al día, para enfermedad grave.

Pacientes geriátricos:

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

Niños: No se recomienda su uso.

Vía de administración: Danazol es para administración oral.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Terapia anticonvulsivante: Danazol puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina y posiblemente la respuesta del paciente a este fármaco y a la fenitoína. Un efecto similar puede darse con el fenobarbital.

Terapia antidiabética: Puede causar resistencia a la insulina.

Terapia con anticoagulantes orales: Puede potenciar el efecto de la warfarina.

Terapia antihipertensiva: Posiblemente a través de la promoción de retención de líquidos, Danazol cápsulas puede oponerse a la acción 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.

Terapia para la migraña: Este medicamento por sí solo puede provocar migraña y posiblemente reduce la efectividad de la medicación para prevenir esta condición.

Alcohol etílico: Se ha reportado intolerancia subjetiva en la forma de náuseas y dificultad respiratoria.

Alfa calcidol: Danazol puede incrementar la respuesta calcémica al alfacalcidol en hipoparatiroidismo primario, necesitando una reducción en la dosis de este agente.

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.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Hay evidencia toxicológica y epidemiológica de daño en el embarazo humano. Se conoce que danazol está asociado con el riesgo de virilización del feto femenino si se administra a embarazadas. Este medicamento no debe usarse durante el embarazo. Debe aconsejarse el uso de un método anticonceptivo no hormonal efectivo en las mujeres en edad fértil. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, debe suspenderse la administración de danazol.

Lactancia:

Danazol tiene potencial teórico para producir efectos androgénicos en lactantes, por lo tanto, debe interrumpirse el tratamiento o la lactancia materna.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La evidencia disponible sugiere que es poco probable una sobredosis aguda que provoque reacciones adversas graves inmediatas.

En el caso de una sobredosis aguda debe considerarse la reducción de la absorción del fármaco con carbón activado, manteniendo al paciente bajo observación para el caso de cualquier reacción retardada.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: G03XA01

Grupo farmacoterapéutico: G - Sistema genitourinarios y hormonas sexuales G03 – Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, G03X Otras hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, G03XA - Antigonadotrófinas y fármacos similares

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, pero en adición se han observado las acciones de antiandrogénicos, progestogénicos, antiprogestogénicos, estrogénicos y antiestrogénicos.

Interferencia con la síntesis de esteroides gonadales, posiblemente por inhibición de las enzimas de esteroideogénesis, incluyendo deshidrogenasa 3 β hidroxisteroide, deshidrogenasa 17 β , 17 hidroxilasa, 20 liasa, 11 β hidroxilasa, 21 hidroxilasa y enzimas que escinden la cadena lateral del colesterol, o alternativamente por inhibición de la acumulación AMP cíclico, usualmente inducida por las hormonas en células granulosas y luteinizantes en respuesta a hormonas gonadotróficas.

Inhibición del ciclo medio de la FSH y LH, así como alteraciones de la pulsatilidad de la LH. Danazol puede reducir los niveles plasmáticos medios de estas gonadotrofinas después de la menopausia.

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.

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

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Danazol se absorbe por el tracto gastrointestinal, las concentraciones pico de 50 a 80 ng/ml se alcanzarán aproximadamente de 2 a 3 horas después de la dosificación. Comparado con el estado de ayuno, la biodisponibilidad muestra un incremento del triple cuando se toma el medicamento con un alimento con alto contenido de grasa. Esto se debe a que el alimento estimula el flujo biliar, el cual facilita la disolución y absorción del danazol, un compuesto altamente lipofílico.

La semivida de eliminación aparente del plasma en una dosis única es de 3 a 6 horas aproximadamente. Con dosis múltiples ésta puede incrementarse a 26 horas, aproximadamente.

Ninguno de los metabolitos de danazol, los cuales se han aislado, exhiben inhibición de la actividad de la pituitaria comparable con la del danazol.

Existen pocos datos de las vías de excreción y velocidades. En los monos el 36 % de una dosis radioactiva se recuperó en la orina y 48 % en las heces dentro de 96 horas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 11 de junio de 2020.