

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                              |                                                                  |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                  | DANAZOL                                                          |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                   | Cápsulas                                                         |
| <b>Fortaleza:</b>                            | 200,0 mg                                                         |
| <b>Presentación:</b>                         | Estuche por 3 blísteres de PVC/ AL con 10 cápsulas cada uno.     |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b> | SHANGAI KANGNUO INTERNATIONAL TRADE CO. LTD.,<br>SHANGAI, CHINA. |
| <b>Fabricante, país:</b>                     | JIANGSU LIANHUAN PHARMACEUTICAL CO. LTD., JIANGSU,<br>CHINA.     |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>         | M-04-074-G03                                                     |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                 | 27 de abril de 2004                                              |
| <b>Composición:</b>                          |                                                                  |
| Cada cápsula contiene:                       |                                                                  |
| Danazol                                      | 200,0 mg                                                         |
| <b>Plazo de validez:</b>                     | 24 meses                                                         |

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Endometriosis:

DANAZOL se indica para el tratamiento de la endometriosis tratable por un manejo hormonal.

Enfermedad fibroquística de la mama:

La mayoría de los casos sintomáticos de enfermedad fibroquística de la mama se pueden tratar con medidas simples (ej., sujetadores con almohadillas y analgésicos).

En pacientes no frecuentes, los síntomas de dolor y sensibilidad pueden ser bastante severos para justificar un tratamiento por la supresión de la función ovárica. DANAZOL es generalmente eficaz en la reducción de nódulos, dolor y sensibilidad. Puede ser estresante para los pacientes ya que este tratamiento no es inofensivo pues implica considerables alteraciones de los niveles hormonales y la reaparición de los síntomas es muy común después de terminar la terapia.

Angioedema hereditario:

DANAZOL se indica para la prevención de ataques de angioedema de todos los tipos (cutáneo, abdominal, laríngeo) en hombres y mujeres.

**Contraindicaciones:**

DANAZOL se contraindica en pacientes con: Hemorragia genital anormal sin diagnóstico; deterioro marcado de la función hepática, renal o cardíaca; ictericia previa con los anticonceptivos orales; tumores ováricos/uterinos sin diagnóstico; infección pélvica; neoplasia de órganos sexuales primarios o secundarios; edema renal o cardíaco; hipersensibilidad conocida al DANAZOL; embarazo (ver Advertencias y Precauciones); lactancia materna (ver Advertencias y Precauciones); porfiria.

DANAZOL puede inducir la actividad de la sintetasa ALA y por lo tanto el metabolismo de la porfirina; tumor andrógeno-dependiente; trombosis activa, enfermedad tromboembólica o antecedentes de tales eventos.

Ancianos.

**Precauciones:**

Debido a que el DANAZOL puede causar un cierto grado de retención de líquidos, las condiciones que pudieran estar influenciadas por este factor, tal como epilepsia, migraña o insuficiencia cardíaca o renal, requieren una observación cuidadosa.

Debido a que se ha reportado insuficiencia hepática manifestada por aumento moderado en los niveles de la aminotransferasa del suero en los pacientes tratados con DANAZOL, se deben realizar pruebas de función hepática periódicas.

Se ha reportado que la administración de DANAZOL puede causar exacerbación de las manifestaciones de porfiria intermitente aguda.

Hipertensión arterial.

Diabetes mellitus

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

El uso de DANAZOL se contraindica en el embarazo. Se recomienda realizar inmediatamente una prueba sensible capaz de determinar el embarazo temprano (ej. prueba de la subunidad beta si está disponible) antes del comienzo de la terapia. Se debe utilizar además un método de anticoncepción no hormonal durante la terapia. Si una paciente se embaraza mientras toma DANAZOL, la administración del fármaco debe ser discontinuada y se deben informar a la paciente del riesgo potencial al feto. La exposición al DANAZOL en el útero puede dar lugar a efectos androgénicos sobre el feto femenino; se han recibido reportes de hipertrofia del clítoris, fusión labial, atresia vaginal, defecto del seno urogenital y genitales ambiguos. Lactancia: teóricamente tiene un potencial efecto androgénico en lactantes alimentados al seno materno y, por consiguiente, debe discontinuarse el fármaco o la lactancia.

El tromboembolismo, los acontecimientos trombóticos y tromboflebíticos incluyendo trombosis del seno sagital y los accidentes cerebrovasculares fatales o con peligro para la vida se han reportado. La experiencia de la terapia a largo plazo con DANAZOL es limitada. Se ha observado peliosis hepática y adenoma hepático benigno con el uso a largo plazo. La peliosis hepática y el adenoma hepático benigno pueden ser silenciosos hasta que se complican por hemorragia intra-abdominal aguda, potencialmente peligrosa para la vida. El médico por lo tanto debe estar alerta a esta posibilidad. Las tentativas se deben hacer para determinar la dosis más baja que proporcionará la protección adecuada. Si el fármaco se inició en el momento de la exacerbación del edema angioneurótico hereditario debido a trauma, estrés u otra causa, se debe intentar periódicamente la disminución o la terminación de la terapia.

DANAZOL se ha asociado a varios casos de hipertensión intracraneal benigna también conocida como pseudotumor cerebral. Los signos y síntomas tempranos de hipertensión intracraneal benigna incluyen papiledema, dolor de cabeza, náusea y vómitos y trastornos visuales. Los pacientes con estos síntomas deben ser chequeados por el papiledema y si está presente, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar el DANAZOL inmediatamente y debe ser referido a un neurólogo para el diagnóstico y cuidado.

Uso en deportistas: Este producto puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

### **Efectos indeseables:**

Los efectos secundarios asociados en la terapia del Danazol son generalmente atribuibles a su actividad farmacológica; estos efectos reflejan la debilidad del Danazol en la actividad androgénica y la actividad anabólica y/o la supresión gonadal como resultado de la terapia.

Efectos Androgénicos / Anabólicos: Aumento de peso (4%), acné (13%) y seborrea (2%). Hirsutismo moderado (5%), edema (6%), pérdida del cabello, cambio de la voz (3%) que puede manifestarse por ronquera, dolor de garganta, inestabilidad o profundización del tono, ocurren y pueden persistir después de la terminación de la terapia. Es raro la hipertrofia del clítoris y la retención de líquidos.

Efectos endocrinos: Trastornos menstruales manifestado por manchas, alteración del tiempo del ciclo y amenorrea. Aunque el ciclo menstrual y la ovulación se normalizan generalmente dentro de los 60 - 90 días después de discontinuar el Danazol, la persistencia de la amenorrea se ha reportado ocasionalmente.

Efectos hepáticos: Se ha reportado disfunción hepática, evidenciado por una elevación de las enzimas en el suero y/o ictericia en los pacientes que recibían una dosis diaria de danazol de 400 mg o más.

### **Anomalías bioquímicas:**

La alteración en los valores para las pruebas de laboratorio puede ocurrir durante la terapia con danazol incluyendo: CPK, tolerancia a la glucosa, glucagón, hormona sexual unida a la globulina, otras proteínas del plasma, TGO elevado, PBI disminuido, incremento brusco y cíclico de la LH y la inducción de la sintetasa de ácido aminolevulínico (ALA). Otros eventos incluyen la reducción en la globulina ligada al tiroides y T4, con incremento de la captación de T3 pero sin alteración de la hormona estimulante de tiroides o del índice de tiroxina libre. El colesterol total y la lipoproteína de baja densidad puede aumentar y la lipoproteína de alta densidad puede disminuir. Se ha reportado disminución de las apolipoproteínas AI y AII (ver Advertencias y Precauciones).

Las reacciones siguientes también se han reportado:

Alérgicas: Infrecuente urticaria, prurito y raramente congestión nasal.

Piel: Erupciones (3%) (maculopapular, vesicular, papular, púrpuricas, petequial), asociado a veces a edema facial, fiebre o sensibilidad al sol. Muy raramente síndrome de Stevens-Johnson, nódulos eritematosos inflamatorios, eritema multiforme y pigmentación de la piel.

Gastrointestinal: Náusea (2%), vómitos, estreñimiento, indigestión, gastroenteritis y raramente pancreatitis.

Genitourinario: Muy raramente hematuria.

Musculoesquelético: Calambres, espasmos o dolores musculares, temblores del músculo, fasciculaciones, artralgia, engarrotamiento articular, edema de las articulaciones, dolor en la espalda, cuello o extremidades y raramente el síndrome de túnel del carpo que pueden ser secundarios a la retención de líquidos.

SNC: Comúnmente dolor de cabeza, labilidad emocional, irritabilidad, nerviosismo, ansiedad, cambios en el apetito y depresión. Raramente debilidad, desmayo, mareos,

vértigo, fatiga, temblor e hipertensión intracraneal benigna. Muy raramente aparición de migraña y agravamiento de la epilepsia. Raramente se han reportado parestesias, trastornos del sueño, escalofríos, cataratas y síndrome de Guillian-Barre.

Hematológicas: Incremento del conteo de glóbulos rojos y plaquetas; leucocitosis, policitemia, leucopenia y trombocitopenia. Muy raramente se han observado eritrocitosis, eosinofilia reversibles y el peliosis esplénica.

Cardiovascular: Raramente elevación de la presión arterial y exacerbación de la hipertensión existente, palpitaciones y taquicardia. Se han observado también eventos trombóticos, incluyendo trombosis del seno sagital y cerebrovascular así como trombosis arterial. Se han reportado casos de infarto del miocardio.

Oftálmico: Raramente trastornos visuales tales como visión borrosa y dificultad para enfocar, dificultad para utilizar los lentes de contacto y desórdenes de refracción que requieren corrección.

Otros: Incremento de los requerimientos de insulina en los pacientes diabéticos, cambios en la libido, dolor pélvico, dolor epigástrico, neumonitis intersticial, dolor pleurítico, sangrado de las encías, fiebre, quiste de Bartolino y raramente descarga por el pezón.

### **Posología y método de administración:**

Endometriosis: 200 – 800 mg diarios de danazol divididas en dos a cuatro dosis. Se recomienda que el tratamiento sea iniciado con una dosis de 800 mg diariamente divididos en 4 dosis. En algunos pacientes, puede ser posible mantener la mejoría con una dosis reducida una vez que se ha obtenido una respuesta satisfactoria. El tratamiento debe continuar ininterrumpidamente por 3 a 6 meses, pero se puede extender a 9 meses si es necesario. Se han utilizado ciclos más cortos como adyuvante a la cirugía.

Menorragia: Un ciclo de danazol de 200 - 400 mg diario en dosis divididas por hasta 6 meses. La dosis de 200 mg es generalmente suficiente para reducir el flujo de sangre menstrual hasta límites aceptables.

Enfermedad fibroquística de la mama: 100 - 400 mg de danazol diario en dosis divididas. La dosis se debe ajustar según la intensidad del síntoma.

Angioedema hereditario: 200 - 600 mg diario en dosis divididas. La dosis se debe mantener tan baja como sea posible con los ajustes necesarios para cumplir los requisitos individuales de los pacientes. Se debe considerar interrumpir el tratamiento después de un período libre de ataques.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La prolongación del tiempo de protrombina ocurre en los pacientes estabilizados en warfarina. La terapia con DANAZOL puede causar un aumento en los niveles de carbamazepina en los pacientes que toman ambos fármacos.

El danazol puede causar resistencia a la Insulina.

Ciclosporina y Tacrolimus: danazol puede aumentar los niveles plasmáticos de ciclosporina y tacrolimus, pudiendo ocasionar un aumento de la toxicidad renal de estos fármacos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

El uso de DANAZOL se contraindica en el embarazo. Se recomienda realizar inmediatamente una prueba sensible capaz de determinar el embarazo temprano (ej. prueba de la subunidad beta si está disponible) antes del comienzo de la terapia. Se debe utilizar además un método de anticoncepción no hormonal durante la terapia. Si una paciente se embaraza mientras toma DANAZOL, la administración del fármaco debe ser descontinuada y se deben informar a la paciente del riesgo potencial al feto. La exposición al DANAZOL en el útero puede dar lugar a efectos androgénicos sobre el feto femenino; se han recibido

reportes de hipertrofia del clítoris, fusión labial, atresia vaginal, defecto del seno urogenital y genitales ambiguos.

Lactancia: teóricamente tiene un potencial efecto androgénico en lactantes alimentados al seno materno y, por consiguiente, debe discontinuarse el fármaco o la lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

La evidencia disponible sugiere que la sobredosificación aguda es poco probable que dé lugar a reacciones serias inmediatas. Sin embargo, debe considerarse la reducción de la absorción del medicamento mediante carbón activado y el paciente debe ser mantenido en observación por la posibilidad de cualquier reacción tardía.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Mecanismo de acción

DANAZOL suprime el eje pituitario-ovárico. Esta supresión es probablemente una combinación de respuesta de depresión hipotalámico-pituitaria a la disminución de la producción del estrógeno, la alteración del metabolismo de los esteroides sexuales y de la interacción del DANAZOL con los receptores de las hormonas sexuales. El único otro efecto hormonal demostrable es una actividad androgénica débil. DANAZOL deprime la salida de la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Evidencia reciente sugiere un efecto inhibitorio directo en los sitios gonadales y la unión del DANAZOL a los receptores de esteroides gonadales en los órganos diana. Además, el DANAZOL ha mostrado una disminución significativa de los niveles de IgG, IgM e IgA, así como fosfolípido e isótopo de los autoanticuerpos IgG en pacientes con endometriosis y asociados a elevaciones de los autoanticuerpos, sugiriendo que esto podría ser otro mecanismo que facilita la regresión de la enfermedad.

Generalmente, la acción pituitario-represiva del DANAZOL es reversible. El ciclo menstrual y la ovulación vuelven generalmente en el plazo de 60 a 90 días a partir de que la terapia con DANAZOL termina.

En el tratamiento del angioedema hereditario, DANAZOL a dosis efectivas previene los ataques de la enfermedad caracterizada por edema episódico de las vísceras abdominales, extremidades, cara y las vías aéreas las cuales se pueden inhabilitar y, si la vía aérea está implicada, puede ser fatal. Además, DANAZOL corrige parcialmente o totalmente la anomalía bioquímica principal del angioedema hereditario, aumentando los niveles deficientes del inhibidor de esterasa C1 (C1EI). Como resultado de esta acción los niveles séricos del componente C4 del sistema de complemento también se aumentan.

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

Después de la administración oral y de la absorción, DANAZOL se metaboliza ampliamente. Sin embargo, los niveles en plasma de DANAZOL sin cambios se incrementan rápidamente. Indicando un inicio rápido de la absorción. Se ha registrado en varios estudios que los niveles máximos en plasma ocurren en el plazo de 2-8 horas de la administración del medicamento. Se ha observado una considerable diferencia en los niveles máximos en plasma entre los individuos que recibían la misma dosificación y en los estudios de biodisponibilidad, los niveles no aumentan en proporción con la dosis administrada. Cuando la dosis de DANAZOL es doble, el aumento en los niveles del plasma es cerca del 35% al 40%.

La vida media del DANAZOL se ha estimado en 4.5, 6, 14.7 y 29 horas; las amplias diferencias ocurren entre sujetos individuales. Los estudios en la distribución en el tejido han demostrado la presencia continua de radioactividad en los intestinos y el estómago que

sugieren que DANAZOL y sus metabolitos puede pasar la circulación enterohepática. No se ha encontrado radioactividad en ningún otro tejido con excepción de la glándula suprarrenal y de los órganos de excreción.

DANAZOL no tiene ningún efecto significativo en los niveles de la prolactina, en la tiroides o la función suprarrenal. La reducción de los niveles de tiroxina en el suero puede ocurrir y se le atribuyen a la competencia entre la tiroxina y DANAZOL en los sitios de unión en las proteínas plasmáticas unidas a la tiroxina.

En los seres humanos los metabolitos urinarios principales de DANAZOL son el 2-hidroximetiletisterona 2 y etisterona. Otros metabolitos urinarios de menor importancia identificados son  $\Delta$ -2-2hidroximetiletisterona, 6 $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileteterona y  $\Delta$ -6 $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileteterona. Ningunos de estos metabolitos se han encontrado que exhiban actividad anti-gonadotrópica.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de diciembre de 2016.