

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Danatrol 50 mg capsule rigide
Danatrol 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Danatrol 50 mg capsule rigide
Una capsula rigida contiene 50 mg di danazolo.
Eccipienti con effetti noti: Lattosio

Danatrol 200 mg capsule rigide
Una capsula rigida contiene 200 mg di danazolo.
Eccipienti con effetti noti: Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Endometriosi: trattamento dei sintomi ad essa correlati e/o per ridurre l'estensione dei foci di endometriosi.

Danatrol può essere utilizzato sia in associazione a chirurgia sia, come sola terapia ormonale, in quei pazienti che non rispondono ad altri trattamenti.

Mastopatia fibrocistica: sollievo sintomatico di sensibilità e dolore grave.

Danatrol deve essere utilizzato soltanto in quei pazienti che non rispondono ad altre misure terapeutiche o per i quali tali misure sono sconsigliabili.

Angioedema ereditario.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il ciclo di trattamento deve essere continuo, senza interruzioni.

La posologia deve essere aggiustata a seconda della gravità e della risposta individuale; una volta ottenuta una risposta soddisfacente il dosaggio può essere ridotto. Deve comunque sempre essere ricercata la dose minima efficace di danazolo.

Nelle donne in età fertile, iniziare la terapia durante il periodo mestruale, preferibilmente il primo giorno del ciclo, per evitare di esporre donne gravide agli effetti del farmaco. In caso di dubbio, prima di iniziare la terapia, occorre eseguire un test idoneo ad escludere una possibile gravidanza. Le donne fertili devono fare ricorso a un metodo contraccettivo sicuro non ormonale durante l'intero ciclo di trattamento.

A) Nelle pazienti di sesso femminile (adulte).

Endometriosi: 200-800 mg al giorno, in dosi frazionate. Se la sintomatologia non è controllata ai dosaggi inferiori (200-400 mg al giorno) in un periodo di 30-60 giorni, il dosaggio può essere aumentato, ma non deve superare gli 800 mg al giorno.

Durata normale del trattamento: dai 3 ai 6 mesi.

Mastopatia fibrocistica: 100-400 mg al giorno, in dosi frazionate. Se i sintomi non vengono controllati ai dosaggi inferiori in un periodo di 30-60 giorni, il dosaggio può essere aumentato.

Durata normale del trattamento: dai 3 ai 6 mesi.

B) Nei pazienti di entrambi i sessi.

Angioedema ereditario: la dose media iniziale per gli adulti è di 400-600 mg al giorno. Dopo un periodo di 2 mesi libero da attacchi, il dosaggio può essere ridotto a 300 mg od anche a 200 mg al giorno, in dosi frazionate.

Per tutte le condizioni suddette si consigliano 2 somministrazioni al giorno.

L'uso di Danatrol non è raccomandato nei bambini e negli anziani.

Danatrol capsule rigide è un medicinale per uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Gravidanza (vedere 4.6 "Gravidanza e allattamento");
- Allattamento (vedere 4.6 "Gravidanza e allattamento");
- Emorragie genitali anomale non diagnosticate;
- Grave compromissione della funzionalità epatica, renale o cardiaca;
- Porfiria;
- Tumori androgeno dipendenti;
- Trombosi o forme tromboemboliche in fase attiva o anamnesi positiva per pregressi fenomeni di tale tipo;
- Somministrazione concomitante con simvastatina (vedere 4.5 "Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Il trattamento con danazolo deve essere interrotto qualora sopraggiunga qualsiasi evento avverso di rilevanza clinica, in particolare in presenza di:

- virilizzazione (la mancata sospensione del trattamento con danazolo aumenta il rischio di effetti androgeni irreversibili)
- papilledema, mal di testa, disturbi della vista o altri segni o sintomi di aumento della pressione intracranica
- ittero o altro segno di significativa disfunzione epatica
- trombosi o tromboembolismo.

Nel caso sia necessario ripetere il trattamento, si deve osservare la massima cautela, poiché non sono disponibili dati di sicurezza relativi a serie ripetute di trattamenti. Il rischio di esposizione a lungo termine agli steroidi alchilati in posizione 17, che include l'insorgenza di adenomi epatici benigni, di iperplasia nodulare focale epatica, di peliosi epatica e di carcinoma epatico, deve essere considerato quando viene usato il danazolo, che è chimicamente correlato a tali composti.

I dati provenienti da due studi epidemiologici controllati sono stati valutati globalmente per esaminare la relazione tra endometriosi, trattamenti per endometriosi e cancro all'ovaio. Questi risultati preliminari suggeriscono che l'uso di danazolo potrebbe aumentare il rischio di cancro all'ovaio nelle pazienti trattate per endometriosi.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

Precauzioni di impiego

In relazione all'attività farmacologica, alle interazioni note e agli effetti collaterali, deve essere usata particolare attenzione nei pazienti con:

- disfunzioni epatiche o renali,
- ipertensione o altre disfunzioni cardiovascolari,
- condizioni passibili di aggravamento in seguito a ritenzione idrica,
- diabete mellito,
- policitemia,
- epilessia,
- alterazioni lipoproteiche,
- anamnesi di reazioni androgene evidenti o persistenti comparse in seguito a precedenti terapie con ormoni steroidei sessuali,
- emicrania.

Si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico in tutti i pazienti che deve essere completato da appropriati esami di laboratorio comprendenti il controllo periodico della funzione epatica e del quadro ematologico.

Il monitoraggio deve essere particolarmente accurato quando sia indispensabile un trattamento a lungo termine (> 6 mesi) o una serie ripetuta di trattamenti; in tal caso si raccomanda, inoltre, una ultrasonografia epatica almeno semestrale.

Prima dell'inizio della terapia, deve venire esclusa, almeno con un esame clinico accurato, la presenza di carcinoma ormono-dipendente. Così come è necessario controllare l'eventuale presenza di noduli al seno ed il loro aumento durante il trattamento con danazolo.

La terapia con danazolo deve essere iniziata durante il periodo mestruale. Si deve fare ricorso a un metodo contraccettivo sicuro non ormonale (vedere 4.6 "Fertilità, gravidanza e Allattamento").

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci anticonvulsivanti: danazolo può aumentare i livelli ematici della carbamazepina e influire sulla risposta dell'organismo a tale farmaco e alla fenitoina. E' possibile che un tale tipo di interazione si verifichi anche con il fenobarbital.

- Farmaci antidiabetici: danazolo può determinare resistenza all'insulina.
- Anticoagulanti orali: danazolo può potenziare l'azione del warfarin.
- Antipertensivi: danazolo può diminuire l'efficacia degli antipertensivi.
- Ciclosporina e tacrolimus: danazolo può aumentare i livelli di ciclosporina e tacrolimus potenziando la tossicità di tali farmaci, particolarmente a carico del rene e del fegato.
- Terapia steroidea concomitante: è probabile che si verifichi interazione tra danazolo e terapia con steroidi sessuali.
- Altre interazioni: danazolo può potenziare la risposta calcemica all'alfa calcidolo nell'ipoparatiroidismo primario.
- Interazioni con test di laboratorio: il trattamento con danazolo può interferire con la determinazione del testosterone o delle proteine plasmatiche (vedere 4.8 "Effetti indesiderati").
- Anche se mancano osservazioni in tale senso con danazolo, terapie protrate con altri steroidi 17-alchilati sono state accompagnate da seri effetti tossici.
- Statine: la somministrazione concomitante di danazolo e statine metabolizzate dal CYP3A4 aumenta il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. La somministrazione concomitante di danazolo e simvastatina è controindicata (vedere 4.3 "Controindicazioni").

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: poiché danazolo è controindicato in gravidanza per il rischio di virilizzazione del feto di sesso femminile, opportune precauzioni devono venire prese nelle donne in età fertile per escludere la possibilità di una gravidanza e ciò deve essere fatto prima di iniziare la terapia con danazolo. La terapia con danazolo deve iniziare durante il periodo mestruale. Si deve fare ricorso a un metodo contraccettivo sicuro non ormonale. Nel caso una paziente rimanga incinta durante il trattamento, la somministrazione di danazolo deve essere sospesa.

Allattamento : in teoria danazolo ha un potenziale effetto androgeno nei bambini allattati e quindi la terapia con danazolo o l'allattamento al seno devono essere interrotti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie cardiache

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- ipertensione, palpitazioni e tachicardia

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- infarto miocardio

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- policitemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento della conta eritrocitaria e piastrinica

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

- peliosi splenica, eosinofilia

Patologie del sistema nervoso

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- mal di testa

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- ipertensione benigna intracranica, vertigini, capogiri, iperestesie

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

- sindrome di Guillain-Barrè, aggravamento dell'epilessia, sindrome del tunnel metacarpale, induzione dell'emicrania

Patologie dell'occhio

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- cataratta, disturbi visivi quali annebbiamento della visione, difficoltà nella messa a fuoco, difficoltà nell'utilizzare le lenti a contatto e disturbi della rifrazione necessitanti di correzione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

- polmonite interstiziale, dolore pleuritico

Patologie gastrointestinali

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- nausea, vomito

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- pancreatite, stipsi, sanguinamento delle gengive

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

- dolore epigastrico

Patologie renali e urinarie

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

- ematuria in seguito a uso prolungato in caso di angioedema ereditario

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- rash maculopapuloso, petecchiale o purpurico che può essere accompagnato da febbre, edema facciale, fotosensibilità, acne, seborrea, irsutismo, perdita dei capelli.

Non comuni ($\geq 1/1000$; $\leq 1/100$):

- orticaria,

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

- dermatite esfoliativa, eritema multiforme, noduli infiammatori eritematosi, alterata pigmentazione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- mal di schiena, crampi muscolari (talvolta con aumento dei livelli di creatinfosfochinasi), tremori muscolari, fascicolazione, dolore agli arti, dolore e gonfiore alle giunture.

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- nei bambini potrebbe verificarsi precoce saldatura delle epifisi ossee.

Patologie endocrine

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- modificazione del timbro della voce.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- aumento di peso, aumento dell'appetito

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- aumentata resistenza all'insulina, innalzamento del glucagone plasmatico e anomalie nei test di tolleranza al glucosio. Sono stati osservati aumento delle lipoproteine a basse densità (LDL), diminuzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL) che si ripercuote su tutte le sub-frazioni lipoproteiche e diminuzione delle apolipoproteine AI e AII. Altri effetti metabolici comprendono induzione della sintetasi dell'acido aminolevulinico (ALA) e riduzione della globulina legante gli ormoni tiroidei e T4 con aumento della captazione del T3, senza interferenza sull'ormone stimolante la tiroide o sull'indice di tiroxina libera.

Patologie vascolari

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- eventi trombotici, come trombosi del seno sagittale, trombosi cerebrovascolare, così come trombosi arteriosa

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- vampate di calore, sudorazione

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- ritenzione dei liquidi, affaticamento

Patologie epatobiliari

Non comuni ($\geq 1/1000$; $\leq 1/100$):

- aumenti isolati nei livelli delle transaminasi sieriche

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- ittero colestatico, adenomi epatici benigni

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

- tumore epatico maligno e peliosi epatica, osservati in seguito a trattamento a lungo termine.

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- lesioni epatocellulari, insufficienza epatica, ittero epatocellulare, iperplasia nodulare focale epatica.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- amenorrea, disturbi del ciclo mestruale, spotting intermestruale, secchezza vaginale, bruciore e prurito vaginale, modificazioni della libido.

Non comuni ($\geq 1/1000$; $\leq 1/100$):

- riduzione del volume mammario

Rari ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- ipertrofia del clitoride

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

- riduzione della spermatogenesi

Disturbi psichiatrici

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- labilità emotiva, ansia, umore depresso, nervosismo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I dati disponibili suggeriscono che, in caso di sovradosaggio acuto, è improbabile si verifichino serie reazioni immediate. Tuttavia si deve sollecitamente ridurre l'assorbimento del farmaco, ricorrendo a carbone attivato; il paziente inoltre deve essere tenuto sotto osservazione in caso di reazioni ritardate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, antigonadotropine e sostanze similari, codice ATC: G03XA01

Le proprietà farmacologiche di danazolo comprendono: affinità relativamente marcata per i recettori androgeni, meno marcata nei confronti dei recettori per il progesterone e una affinità minima per i recettori degli estrogeni.

Danazolo ha una debole azione androgena, tuttavia sono state osservate anche attività anti-androgena,

progestinica, anti-progestinica, estrogena e anti-estrogena.

Danazolo ostacola la sintesi degli steroidi sessuali, probabilmente per inibizione dell'enzima deputato alla

scissione della catena laterale del colesterolo e degli altri enzimi coinvolti nella genesi degli steroidi.

Danazolo può anche inibire l'accumulo dell'AMP ciclico nelle cellule granulose e luteiniche in risposta agli ormoni gonadotropici.

Sono stati osservati inibizione del flusso a metà ciclo dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e

dell'ormone luteinizzante (LH) e riduzione della pulsatilità dell'LH. Danazolo può ridurre i livelli medi plasmatici di queste gonadotropine dopo la menopausa.

E' stata osservata un'ampia gamma di attività sulle proteine plasmatiche comprendente aumenti di protrombina, plasminogeno, antitrombina III, alfa-2 macroglobulina, inibizione della C1 esterasi, eritropoietina e riduzione del fibrinogeno e delle globuline leganti gli ormoni tiroidei e gli ormoni sessuali.

Danazolo innalza proporzione e concentrazione del testosterone libero nel plasma.

L'effetto di interruzione di danazolo dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è reversibile: l'attività ciclica ricompare normalmente entro 60-90 giorni dopo il trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le prove di biodisponibilità dimostrano che i tassi ematici non aumentano proporzionalmente all'aumento delle dosi. Raddoppiando la quantità somministrata, i tassi ematici aumentano del 35-40%.

L'assorbimento è influenzato dall'assunzione di cibo, essendo approssimativamente doppio se danazolo viene assunto subito dopo il pasto, rispetto a quando viene assunto due ore prima.

I principali metaboliti di danazolo sono etisterone e 17-idrossimetiletisterone.

L'emivita media di eliminazione plasmatica di danazolo è nell'ordine di 24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Non è stato possibile determinare la DL50, nè per via orale, nè per via sottocutanea, in ratti e topi, in quanto anche alla dose massima somministrata, 5000 mg/kg, nessuno degli animali trattati è deceduto durante il periodo di osservazione.

Tossicità cronica

Studi di tossicità cronica della durata di 12-24 mesi in diverse specie animali (ratto, cane, scimmia) hanno dimostrato che il farmaco è generalmente ben tollerato con dosaggi da 5 a 625 mg/kg per os. In queste tre specie animali non si è evidenziato nessun effetto cancerogeno e non si è osservato un incremento della mortalità legato alla somministrazione di alte dosi di farmaco. DANATROL non induce effetti embriotossici o teratogeni in ratti, conigli e scimmie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Capsule rigide di 50 mg:

amido di mais, lattosio, talco, magnesio stearato, gelatina, titanio diossido, ossido di ferro rosso.

Capsule rigide di 200 mg:

amido di mais, lattosio, talco, magnesio stearato, gelatina, titanio diossido, ferro ossido rosso, ferro ossido giallo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Danatrol 50 mg capsule rigide, Blister 30 capsule.
Danatrol 200 mg capsule rigide, Blister 30 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Danatrol 50 mg Capsule rigide : AIC 025021066
Danatrol 200 mg Capsule rigide : AIC 025021054

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19.5.1983
Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: