

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CYCLOMEN[®]
(Capsules de danazol, USP)

Capsules de 50 mg, 100 mg et 200 mg

Inhibiteur des gonadotrophines hypophysaires

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
10 mai 2016

N° de contrôle de la préparation : 191891

Version s-a 4.0 datée du 10 mai 2016

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Cyclomen®
(capsules de danazol, USP)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur des gonadotrophines hypophysaires

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Chez la femme en âge de procréer, le mode d'action principal de Cyclomen (danazol) semble être la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.

D'autres mécanismes d'action sont postulés pour expliquer les effets du danazol :
1) l'inhibition des hausses de la FSH et de la LH à mi-cycle; 2) l'inhibition des enzymes nécessaires à la synthèse des hormones gonadiques; 3) la liaison compétitive du danazol aux récepteurs stéroïdiens des organes cibles.

Le danazol peut également inhiber l'accumulation d'AMP cyclique dans les cellules de granulosa et des cellules lutéales en réponse aux hormones gonadotropes. On a observé un large éventail d'actions sur les protéines plasmatiques, notamment une augmentation de la prothrombine, du plasminogène, de l'antithrombine III, de l'alpha-2-macroglobuline, de l'inhibiteur de la C1 estérase et de l'érythropoïétine et une diminution du fibrinogène et des protéines porteuses des hormones thyroïdiennes et des stéroïdes sexuels. Le danazol accroît la proportion et la concentration de la testostérone libre transportée dans le plasma.

Chez la femme postménopausique, le danazol réduit les concentrations de FSH et de LH. Il a une faible activité androgène liée à la dose. Faiblement androgène, le danazol a aussi fait preuve d'activité antiandrogène, progestative, antiprogestative, œstrogène et antiœstrogène.

Après l'administration orale de danazol à des femmes adultes en bonne santé, l'absorption du médicament dépend de la dose administrée et se montre presque linéaire entre 100 à 400 mg deux fois par jour en prises multiples. L'absorption du danazol dépend de l'état prandial : elle est en effet deux fois plus rapide si le danazol est pris immédiatement après un repas que s'il est pris deux heures avant. Les principaux métabolites du danazol semblent être l'éthistérone et la 17-hydroxyméthyléthistérone. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du danazol est de l'ordre de 24 heures.

Les études de biodisponibilité montrent que les augmentations de concentration sanguine ne sont pas proportionnelles aux augmentations de dose. Lorsque la dose de danazol est doublée, la concentration plasmatique n'augmente que de 35 à 40 % environ.

Utilisé dans le traitement de l'endométriose, le danazol modifie l'endomètre, qui devient inactif et qui s'atrophie (Dmowski et Greenblatt 1971, Greenblatt et coll. 1971, Greenblatt 1972, Child et Tan 2001). Le danazol produit une régression marquée du tissu endométrial ectopique (Friedlander 1973). Une laparoscopie effectuée chez 96 sujets avant et après l'administration du médicament a révélé une régression complète ou partielle des foyers d'endométriose chez 85 des 88 patientes (97 %) recevant 800 mg de danazol par jour et chez 6 des 8 patientes recevant 600 mg par jour. Cette régression est due à la suppression de la fonction ovarienne, qui entraîne l'anovulation et l'aménorrhée associée. On a constaté chez 75 % de 116 patientes des changements dans la cytologie vaginale et le mucus cervical qui reflètent l'effet supprimeur du danazol sur l'action des stéroïdes gonadiques.

Après l'institution du traitement par le danazol, les patientes ont (généralement) une dernière menstruation avant l'état anovulatoire et l'aménorrhée, bien que certaines signalent des tachetures et des saignements occasionnels pendant toute la durée du traitement (Lauersen et coll. 1975, Young et Blackmore 1977). Dans les cas où ils ont été examinés, ces saignements étaient associés à un endomètre atrophique. Des doses quotidiennes de 200 à 600 mg pendant 3 à 6 mois se sont traduites par un soulagement très efficace des signes et symptômes d'endométriose. On a obtenu un soulagement total ou partiel de la dysménorrhée chez 290 patientes sur 309 (94 %), de la douleur pelvienne chez 276 patientes sur 322 (85 %), de la dyspareunie chez 134 patientes sur 160 (84 %) et de l'induration du cul-de-sac chez 217 patientes sur 274 (79 %). Le soulagement de la dysménorrhée et de la douleur pelvienne se produit habituellement au cours des premières semaines de traitement; le soulagement de la dyspareunie et de l'induration du cul-de-sac demande un peu plus de temps (Lauersen et coll. 1975).

En général, l'action du danazol sur la régulation hormonale est réversible. L'ovulation et l'hémorragie cyclique prévisible reprennent habituellement dans les 60 à 90 jours qui suivent l'arrêt du traitement par le danazol. L'arrêt du traitement se traduit par une remontée de la sécrétion de la FSH et de la LH, avec une augmentation correspondante de la fécondité (Greenblatt et coll. 1974, Goebel et Rjosk 1977, Young et Blackmore 1977).

Dans le traitement de la maladie fibrokystique du sein, on ignore comment le danazol agit au niveau des seins. Toutefois, un traitement par ce médicament, pouvant durer jusqu'à 6 mois, entraîne un soulagement de la douleur et de la sensibilité mammaires, avec un degré variable de régression des nodules (Millet et Dirbas, 2002). On n'a démontré ni altération ni amélioration du processus pathologique au niveau des tissus.

Chez la plupart des patientes, la survenue d'une oligoménorrhée ou d'une aménorrhée dépend de la dose. Cependant, l'action du danazol sur la régulation hormonale est généralement réversible et les phénomènes menstruels normaux reprennent dans les deux (2) mois suivant l'arrêt du traitement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Endométriose :

Cyclomen (danazol) est indiqué pour le traitement des symptômes associés à l'endométriose et/ou pour la réduction de l'extension des foyers d'endométriose. Il peut être utilisé, en conjonction avec la chirurgie ou en traitement hormonal unique, chez les patientes ne répondant à aucun autre traitement.

Maladie fibrokystique du sein :

Cyclomen (danazol) est indiqué pour le soulagement symptomatique de la douleur intense et de la sensibilité associées à la maladie fibrokystique du sein. Il devrait être utilisé dans les cas où d'autres mesures thérapeutiques n'ont pas permis d'obtenir un soulagement approprié ou sont déconseillées.

On doit également écarter la possibilité d'un carcinome du sein avant d'entreprendre le traitement.

Le traitement continu ne devrait pas dépasser 3 à 6 mois au maximum.

CONTRE-INDICATIONS

Cyclomen (danazol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 1) hémorragie génitale anormale non diagnostiquée;
- 2) néoplasie génitale;
- 3) fonction hépatique, rénale ou cardiaque considérablement réduite;
- 4) grossesse (Voir MISES EN GARDE);
- 5) allaitement;
- 6) porphyrie – Cyclomen peut induire l'activité de l'ALA synthétase et ne devrait pas être administré en cas de porphyrie intermittente aiguë, avérée ou soupçonnée;
- 7) tumeur dépendant des androgènes;
- 8) thrombose évolutive ou maladie thrombo-embolique ou antécédents de ces manifestations;
- 9) hypersensibilité connue au danazol ou à l'un des ingrédients de la préparation (la liste complète des ingrédients figure à la section PROPRIÉTÉS CHIMIQUES).

MISES EN GARDE

Cyclomen (danazol) peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Dans le cas d'un fœtus de sexe féminin, l'exposition au danazol *in utero* peut s'accompagner d'effets androgènes, dont les manifestations observées jusqu'à présent sont l'hypertrophie clitoridienne, la fusion labiale, l'anomalie du sinus urogénital, l'atrésie vaginale et l'ambiguïté sexuelle. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse sensible (p. ex., dosage de la sous-unité bêta, si possible) immédiatement avant d'entreprendre le traitement, afin de déceler toute grossesse à son début. En outre, la patiente devrait commencer le traitement par le danazol durant une menstruation et utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace durant le traitement. Si la patiente devient enceinte pendant le traitement par Cyclomen, arrêter immédiatement le médicament et prévenir la patiente des risques pour le fœtus.

Le danazol peut avoir, en théorie, des effets androgènes chez l'enfant nourri au sein. Il convient donc de cesser le traitement ou l'allaitement.

Avant de commencer à traiter la maladie fibrokystique du sein par Cyclomen, il convient d'exclure la possibilité d'un carcinome du sein.

Les nodules, la douleur et la sensibilité qui caractérisent la maladie fibrokystique du sein peuvent empêcher de déceler un carcinome sous-jacent avant le début du traitement (Baker 1979). Comme on l'a constaté lors des études cliniques avec Cyclomen, la douleur et la sensibilité des seins sont en général notablement soulagées par le premier mois de traitement et disparaissent en 2 ou 3 mois. La régression des nodules peut prendre jusqu'à 6 mois de traitement ininterrompu (Blackmore 1977). Par conséquent, si un nodule persiste ou grossit pendant le traitement, il faut envisager la possibilité d'un carcinome et l'exclure (Asch et Greenblatt 1977, Aksu et coll. 1978).

Il convient d'essayer de déterminer la dose efficace la plus faible au plan clinique. Certains cas d'endométriose peuvent résister à une forme d'hormonothérapie et répondre à une autre. Cyclomen peut avoir des avantages dans de tels cas. On dispose de données limitées à l'appui de l'utilisation de Cyclomen dans des cas de résistance au traitement de ce type (Greenblatt 1974).

On doit mettre fin au traitement par Cyclomen lorsque se manifestent des effets indésirables d'importance clinique, et plus particulièrement :

- une virilisation : Il faut surveiller étroitement les patientes pour détecter tout signe de virilisation. Dans de rares cas, il arrive que certains de ces signes (gravité de la voix, hypertrophie clitoridienne, hirsutisme assez important) ne soient pas réversibles. Si cela se produit, on doit envisager l'arrêt du traitement pour éviter toute progression de ces signes en raison du risque d'effets androgènes irréversibles.

- un œdème papillaire, des céphalées, des troubles de la vue ou d'autres signes ou symptômes d'hypertension intracrânienne;
- un ictère ou une autre manifestation indiquant un trouble hépatique important. Les patients doivent être conseillés de signaler immédiatement les symptômes suggérant une atteinte hépatique (comme l'anorexie, les nausées, les vomissements, la fièvre, les malaises, la fatigue, les douleurs dans le quadrant supérieur droit, la jaunisse, les urines foncées ou les démangeaisons).
- une thrombose ou une thromboembolie.

Souligner aux patientes que le traitement par le danazol entraîne, dans les concentrations d'hormones, des changements considérables qui peuvent entraîner des effets secondaires tels que l'acné, un gain pondéral, des menstruations irrégulières ou une aménorrhée et des signes de virilisation. Leur expliquer en outre que l'arrêt du traitement peut être suivi d'une reprise des symptômes initiaux.

L'expérience de l'utilisation du danazol pendant plus de six mois est limitée. Il convient d'être prudent s'il faut répéter le traitement, car on ne dispose d'aucune donnée d'innocuité quant aux traitements répétés au cours du temps. Des traitements par d'autres stéroïdes alkylés à la position 17 se sont accompagnés de toxicité grave (ictère cholestatique, péliose hépatique, adénomes hépatiques bénins, hyperplasie nodulaire focale hépatocellulaire, tumeurs hépatiques malignes). Par conséquent, il convient d'attirer l'attention du médecin sur la possibilité qu'une toxicité semblable se manifeste durant un traitement par le danazol, surtout si l'administration dépasse les durées recommandées. La péliose hépatique et l'adénome hépatique sont parfois silencieux, jusqu'à ce qu'ils soient compliqués par une hémorragie intra-abdominale aiguë pouvant mettre en danger la vie de la patiente. Des cas de lésions hépatocellulaires au foie incluant des cas de l'insuffisance hépatique mortelle et ictère hépatocellulaire ont été rapportés chez des patients traités avec du danazol après la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

On a regroupé les données de deux études épidémiologiques rétrospectives pour examiner la relation entre l'endométriose, les traitements de l'endométriose et le cancer ovarien. Les résultats préliminaires indiquent que l'utilisation du danazol pourrait augmenter le risque initial de cancer ovarien chez les patientes traitées pour endométriose (Ness 2003.)

On a signalé des cas extrêmement rares de réactions indésirables graves et de décès chez des patientes prenant du danazol. Toutefois, aucun rapport de cause à effet avec l'administration du danazol n'a été confirmé ni réfuté. Il y avait un cas de leucémie aiguë, un cas mortel de carcinome primitif du foie et quelques cas de péliose et d'hépatome, ainsi qu'une association du danazol avec plusieurs cas d'adénomes hépatiques bénins, de tumeurs hépatiques malignes (Cofavreux et coll. 2001), d'hypertension intracrânienne bénigne, de thrombo-embolie, de manifestations

thrombotiques et thrombophlébitiques, dont une thrombose du sinus sagittal et des accidents vasculaires cérébraux mortels ou mettant la vie de la patiente en danger.

PRÉCAUTIONS

Compte tenu de sa pharmacologie et de ses interactions et effets secondaires connus, le danazol doit être utilisé avec des précautions particulières dans les cas de maladie hépatique ou rénale; d'hypertension ou d'autres maladies cardiovasculaires; de tout état susceptible d'être exacerbé par une rétention liquidienne; de diabète; de polyglobulie; d'épilepsie; de trouble lipoprotéique; d'antécédents de thrombose ou de maladie thromboembolique; d'antécédents de réaction androgène marquée ou persistante à un traitement antérieur par des stéroïdes gonadiques; de migraines (Voir ci-dessous les précautions supplémentaires concernant quelques-unes de ces affections).

Le traitement devrait être limité à 3 ou 6 mois au maximum.

Le danazol peut causer une inconstance dans les résultats des tests de la fonction thyroïdienne (Pannall et Mass 1977, Thorell et coll. 1979, Barbieri 1980, Graham et Gambrell 1980). On a noté chez des patientes prenant le danazol la combinaison rare d'une thyroxine sérique faible ou inférieure à la normale avec une forte réduction de la globuline liant la thyroxine et un index de thyroxine libre normal (Pannall et Mass 1977, Barbieri 1980). On a montré, chez l'homme et chez la femme, qu'une dose quotidienne de 600 mg de danazol administrée pendant 15 jours n'avait aucun effet notable sur la concentration de TSH basale, ni sur sa réponse à la thyroïdolibérine (Franchimont et Cramilion 1977).

L'observation de valeurs normales pour la concentration de thyroïdostimuline et l'index de thyroxine libre durant un traitement par le danazol indique que la patiente est euthyroïdienne. On pense que les résultats anormaux aux tests de la fonction thyroïdienne sont dus à une réduction de type androgénique du taux de globuline liant la thyroxine plutôt qu'à une baisse réelle de la fonction thyroïdienne ou à une interférence avec l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (Graham et Grambell 1980).

On a aussi observé des changements dans la concentration plasmatique de plusieurs autres protéines pendant l'administration du danazol. On a constaté que les concentrations de préalbumine, d'inhibiteur de la C1 estérase, d'haptoglobines, de transferrine, d'antithrombine III, de prothrombine et de plasminogène augmentaient toutes à la suite de l'administration de danazol. Les concentrations de globuline liant la T₄, de protéine de zone grossesse et de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont diminué des deux tiers ou plus à l'administration du danazol. La fixation de la T₃ a augmenté. Le contenu en estradiol du plasma a diminué en conséquence (Laurell et Rannevik 1979). L'importance de ces changements sur le plan clinique reste à déterminer.

On a signalé chez certaines patientes une altération momentanée des lipoprotéines sous la forme d'une diminution des lipoprotéines de haute densité et, parfois, d'une augmentation des lipoprotéines de basse densité durant un traitement par Cyclomen. Les prescripteurs doivent peser le risque d'athérosclérose et de coronaropathie en fonction des bienfaits du traitement.

Étant donné les anomalies hépatiques et hématologiques signalées chez certaines patientes traitées par Cyclomen, il est recommandé d'effectuer périodiquement des tests hématologiques et de la fonction hépatique (voir la section Réactions indésirables).

En cas de renouvellement du traitement, il est recommandé d'effectuer une échographie hépatique tous les 6 mois.

On a fait état de trois cas mortels d'hépatite fulminante chez des patientes suivant un traitement par le danazol. On a montré qu'une de ces patientes était infectée par le virus de l'hépatite B, tandis que les symptômes et l'évolution clinique de la maladie présentés par les deux autres patientes étaient compatibles avec une hépatite non A, non B.

Si les anomalies des tests biochimiques et/ou les manifestations cliniques correspondantes persistent, il convient de peser soigneusement les risques du traitement par le danazol en fonction de ses avantages potentiels et d'envisager l'arrêt du traitement s'il y a lieu.

Après un traitement de la maladie fibrokystique du sein par le danazol, la patiente devrait par prudence continuer d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à la reprise de menstruations d'abondance et de durée normales.

Cyclomen peut potentialiser les effets des anticoagulants coumariniques. Lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec Cyclomen, on recommande de prêter une attention particulière aux posologies et, s'il y a lieu, de les ajuster.

Le danazol peut augmenter la concentration plasmatique de la carbamazépine et influencer sur la réponse à cet agent et à la phénytoïne. Il est probable qu'une interaction semblable se produit avec le phénobarbital.

L'administration de la cyclosporine et du tacrolimus en concomitance avec le danazol peut se traduire par des concentrations plasmatiques de ces médicaments plus élevées que prévu et augmenter la toxicité des médicaments pour les reins. On a signalé, chez certaines patientes sous danazol, une concentration plasmatique élevée de glucagon. Pour maintenir une glycémie normale chez les patientes diabétiques prenant de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux, il pourrait s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie de ces médicaments, car le danazol peut entraîner une résistance à l'insuline.

Le danazol peut réduire l'efficacité des antihypertenseurs et peut, selon toute probabilité, interagir avec un traitement par des stéroïdes gonadiques.

Le danazol peut amplifier la réponse de la calcémie à l'alpha calcidol dans le traitement de l'hypoparathyroïdie primitive.

Durant un traitement par le danazol, il peut se produire des changements dans les valeurs des tests de laboratoire, en particulier les valeurs suivantes : créatine phospho-kinase (CPK), tolérance au glucose, glucagon, globuline liant la thyroxine (TBG), protéine porteuse des stéroïdes sexuels, autres protéines plasmatiques, lipides, lipoprotéines et 17-cétostéroïdes urinaires.

Statines : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lorsque le danazol est administré en concomitance avec des statines dont la biotransformation dépend de la CYP3A4, telles que la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine.

Grossesse : (Voir MISES EN GARDE et CONTRE-INDICATIONS.)

Allaitement : (Voir MISES EN GARDE et CONTRE-INDICATIONS.)

Usage en pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du danazol n'ont pas été établies chez l'enfant.

Conduite d'un véhicule ou de machines : Il est peu probable que le danazol diminue la capacité à conduire un véhicule ou des machines.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent se manifester chez les patientes prenant du danazol : acné, œdème (de la face), léger hirsutisme, diminution du volume mammaire, gravité de la voix, peau et cheveux gras, gain pondéral, séborrhée et, rarement, hypertrophie clitoridienne.

On a aussi signalé des manifestations d'hypo-œstrogénie telles que : bouffées de chaleur, transpirations, vaginite, y compris démangeaisons, sécheresse vaginale, sensations de brûlure et saignements vaginaux, nervosité et labilité émotionnelle.

On a signalé des anomalies fonctionnelles hépatiques, mises en évidence par une élévation réversible des enzymes sériques. On a fait état de rares cas d'ictère cholestatique. On recommande de surveiller la fonction hépatique des patientes sous Cyclomen au moyen de tests de laboratoire et d'observations cliniques (Voir PRÉCAUTIONS). On a également observé de rares cas d'adénome hépatique bénin, de tumeur hépatique maligne et de péliose hépatique lors de l'utilisation prolongée (> 6 mois). Des cas de lésions hépatocellulaires, d'insuffisance hépatique, d'ictère hépatocellulaire et d'hyperplasie nodulaire focale hépatocellulaire ont été rapportés.

De rares cas de pancréatite ont aussi été rapportés.

On a aussi signalé avec Cyclomen les réactions ci-après, sans qu'aucune relation de cause à effet n'ait été confirmée ou réfutée:

allergiques : urticaire, prurit et, rarement, congestion nasale;

peau et muqueuses : éruptions cutanées (maculopapuleuses, vésiculaires, papuleuses, purpuriques, pétéchiâles), acné, hyperpigmentation, chute des cheveux, nodules érythémateux inflammatoires, changements de la pigmentation cutanée, dermatite exfoliatrice, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et, rarement, photosensibilité;

gastro-intestinales : nausées, vomissements, constipation, gastro-entérite et, rarement, pancréatite;

génito-urinaires : hématurie, aménorrhée prolongée après traitement, perturbation du cycle menstruel, taches intermenstruelles et/ou anovulation prolongée;

musculo-squelettiques : crampes ou spasmes musculaires, accompagnés parfois d'une élévation du taux de créatine phospho-kinase, douleurs musculaires, arthralgies, blocages ou gonflements articulaires, dorsalgies, douleurs dans le cou ou les extrémités, fasciculations, douleurs dans les membres et, rarement, syndrome du canal carpien;

cardiovasculaires : exacerbation de l'hypertension, palpitations, tachycardie; manifestations thrombotiques, notamment thrombose du sinus sagittal, thrombose vasculaire cérébrale et thrombose artérielle; cas d'infarctus du myocarde.

SNC : céphalées, nervosité et labilité émotionnelle, étourdissements et évanouissements, vertiges, dépression, fatigue, frissons, paresthésies, troubles visuels, y compris des hallucinations visuelles suivies de crises d'épilepsie, œdème papillaire, névrite rétrobulbaire et, rarement, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, anxiété, troubles du sommeil, tremblements, faiblesse, changements de l'appétit (y compris une augmentation de l'appétit), aggravation de l'épilepsie, provocation de migraines et syndrome de Guillain-Barré;

ophtalmiques : troubles visuels, tels que vision trouble, difficultés d'accommodation, difficultés à supporter des lentilles cornéennes et nécessité de changer momentanément la correction réfractive;

hématologiques : augmentation du nombre des globules rouges et des plaquettes, thrombocytopénie, leucopénie et, rarement, éosinophilie, péliose splénique, leucocytose ou polyglobulie, thrombophlébite;

autres : hyperglucagonémie, augmentation des besoins d'insuline chez les patientes diabétiques, baisse du taux de cholestérol HDL touchant toutes les sous-fractions, augmentation du taux de cholestérol LDL avec changements variables du cholestérol total, diminution des apolipoprotéines AI et AII (on ignore l'importance clinique de ces changements); induction de l'ALA (acide δ -aminolévulinique) synthétase, changements dans la libido, hausse de la pression artérielle et, rarement, écoulements des mamelons, cataractes, saignement des gencives, fièvre, douleur pelvienne, douleur épigastrique et pleurétique et pneumonie interstitielle; et, dans de très rares cas, diminution de la spermatogénèse.

SURDOSAGE

Selon les données disponibles, il est peu probable qu'un surdosage aigu entraîne une réaction immédiate grave. Toutefois, en pareil cas, on devrait envisager d'éliminer le médicament de l'estomac en provoquant des vomissements ou en aspirant le contenu avec une pompe stomacale, ou de réduire l'absorption du médicament en administrant du charbon activé. Garder la patiente sous surveillance dans l'éventualité d'une réaction retardée.

En présence d'un surdosage présumé, on doit communiquer avec un centre antipoison.
--

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le danazol est uniquement destiné à l'administration orale.

On doit administrer le danazol dans le cadre d'un traitement continu, en prenant soin d'ajuster la posologie en fonction de la gravité de la maladie et de la réponse de la patiente. Il peut être possible de réduire la posologie après avoir obtenu une réponse satisfaisante.

Le traitement devrait commencer durant une menstruation. Sinon, effectuer les tests appropriés pour vérifier que la patiente n'est pas enceinte au moment de commencer le traitement par Cyclomen (danazol). Les patientes devraient utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace pendant toute la durée du traitement. À la dose de 100 mg de Cyclomen, les patientes en proportions approximativement égales signalent un cycle menstruel régulier, un cycle menstruel irrégulier ou une aménorrhée. Aux doses plus fortes, un cycle menstruel irrégulier ou l'aménorrhée sont signalés plus fréquemment.

Le traitement continu ne devrait pas dépasser trois à six mois, au maximum.

Endométriose :

L'efficacité clinique a été obtenue avec des doses quotidiennes totales de Cyclomen allant de 200 à 800 mg en deux à quatre prises, sans interruption pendant 3 à 6 mois.

Augmenter la dose si on n'obtient pas l'état anovulatoire et l'aménorrhée à une dose faible et si les symptômes ne sont pas soulagés dans les 30 à 60 jours. Chez les patientes présentant une symptomatologie initiale intense, la dose d'attaque habituelle est de 800 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 800 mg. Il est essentiel que le traitement se poursuive sans interruption pendant 3 à 6 mois, mais on peut le prolonger jusqu'à 9 mois, au besoin. On a eu recours à un traitement de plus courte durée comme mesure d'appoint à la chirurgie. Si les symptômes se manifestent de nouveau après la fin du traitement, celui-ci peut être recommencé.

Maladie fibrokystique du sein :

La dose quotidienne totale de Cyclomen varie entre 100 et 400 mg administrés en 2 prises, selon la réponse de la patiente. La douleur et la sensibilité répondent d'ordinaire au traitement après 30 à 40 jours. Habituellement, les nodules ne commencent à régresser que 60 à 90 jours après le début du traitement. Le traitement devrait être poursuivi sans interruption, si possible jusqu'à la disparition complète des symptômes, mais sans dépasser 6 mois. Les études cliniques ont montré que 50 % environ des patientes peuvent présenter des signes de récurrence des symptômes dans l'année qui suit. Dans ce cas, le traitement peut être repris.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température se situant entre 15 et 30°C. Protéger de l'humidité.

PRÉSENTATION

Cyclomen (danazol) est présenté sur plaquettes alvéolaires, comme suit :

Capsules roses de gélatine dure contenant 50 mg de danazol, avec « D50 » sur le capuchon et sur le corps; plaquettes de 100.

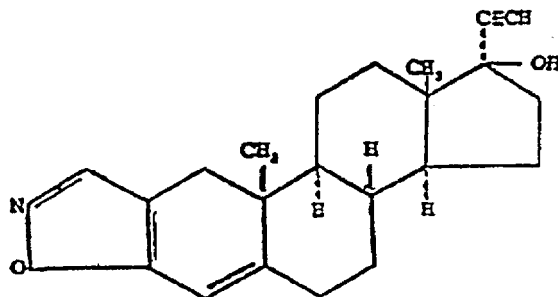
Capsules bicolores (capuchon gris/corps blanc) opaques de gélatine dure contenant 100 mg de danazol, avec « D100 » sur le capuchon et sur le corps; plaquettes de 100.

Capsules bicolores (capuchon orange/corps blanc) de gélatine dure contenant 200 mg de danazol avec « D200 » sur le capuchon et sur le corps; plaquettes de 100.

Cyclomen est un médicament inscrit à l'Annexe F.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Le danazol est un stéroïde de synthèse, dérivé de l'éthistérone. C'est une poudre cristalline blanche à jaune pâle, qui fond vers 225° C avec une légère décomposition. Sa formule structurale est la suivante :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{27}NO_2$

Poids moléculaire : 337,5

Nom chimique : 17 α -pregna-2,4-dien-20-yno[2,3,-d]isoxazol-17-ol

Composition :

Capsules de 50 mg : Chaque capsule contient 50 mg de danazol et des ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, oxyde rouge de fer, gélatine, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, talc et bioxyde de titane.

Capsules de 100 mg : Chaque capsule contient 100 mg de danazol et des ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, oxyde ferrosferrique, gélatine, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, talc et bioxyde de titane.

Capsules de 200 mg : Chaque capsule contient 200 mg de danazol et des ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, gélatine, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, talc et bioxyde de titane.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie chez l'animal :

Les études de laboratoire ont montré que le danazol avait une activité antigonadotrope marquée, sans activité hormonale sexuelle apparente, lorsqu'on l'a administré par la voie orale dans le cadre d'une variété de bio-essais. On a montré que le danazol n'avait d'activité ni œstrogénique ni progestative, mais présentait une activité androgène restreinte minime. Les expériences *in vitro* ont montré que le danazol inhibait la biosynthèse de la progestérone et de l'estradiol 17 β par des cellules de granulosa porcines cultivées et de la progestérone par des cellules lutéales porcines cultivées (Tsang et coll. 1979). On a montré en outre que cette inhibition de la stéroïdogenèse par le danazol comportait une étape en aval de l'interaction avec les récepteurs des gonadotrophines et de la formation de l'adénosine-3',5' monophosphate cyclique (Menon et coll. 1980), très probablement l'inhibition d'enzymes intervenant dans la biosynthèse des stéroïdes (Barbieri et coll. 1977, Tsang et coll. 1979).

L'activité inhibitrice hypophysaire a été démontrée chez les rates et les guenons rhésus, ainsi que chez les rats mâles. Chez les rates capables de se reproduire, l'administration quotidienne de danazol pendant 2 semaines par la voie orale a entraîné une réduction liée à la dose du poids des ovaires et du pourcentage des jours d'œstrus vaginal.

L'administration quotidienne, sous cutanée ou orale, de danazol pendant 2 semaines a inhibé l'hypertrophie ovarienne de compensation chez des rates ovariectomisées d'un seul côté. L'administration orale quotidienne à des guenons rhésus matures ayant un cycle régulier, commencée le jour 1 du cycle menstruel, a produit une réduction liée à la dose du nombre de guenons ayant des menstruations et du nombre des cycles menstruels durant le traitement. Le danazol oral empêchait activement la gravidité chez les rates accouplées à des doses inhibant la fonction hypophysaire et constituait un contraceptif oral efficace chez les guenons rhésus à la dose de 200 à 400 mg par jour.

Chez les rats mâles intacts, le danazol a réduit le poids des testicules, de la prostate ventrale et des vésicules séminales lors d'études d'administration de courte durée (2 semaines) et d'administration orale pendant un an au maximum. Chez des rats mâles castrés ou hypophysectomisés, le danazol administré par voie orale a montré une activité androgène minime. Administré en concomitance avec des androgènes on une gonadotrophine, le danazol a inhibé l'action stimulante des fortes doses de ces agents, mais n'a pas inhibé les effets des doses inférieures d'androgènes.

Absence d'effets œstrogéniques :

Administré par la voie orale à des rates immatures à des doses comprises entre 3,12 et 800 mg/kg/jour en trois prises, le danazol a produit une augmentation faiblement liée à la dose du poids de l'utérus. La réponse utérine était caractéristique d'un androgène. Le danazol n'a pas produit de kératinisation de l'épithélium vaginal lorsqu'on l'a administré à des rates ovariectomisées à une dose comprise entre 20 et 1 200 mg/kg/jour en 2 prises. Administré seul par voie orale à des guenons rhésus ovariectomisées pendant 20 jours à

des doses atteignant 800 mg/kg, le danazol n'a produit aucun saignement de retrait de type œstrogène.

Absence d'activité progestative par la voie orale :

Le danazol n'avait pas d'activité progestative lorsqu'on l'a administré par voie orale à des lapines immatures à des doses atteignant 800 mg/kg/jour en 5 prises (dosage de Clauberg). Le danazol a fait preuve d'une activité antiprogestative reliée à la dose chez le lapin en inhibant la réponse endométriale à la progestérone administrée en même temps. L'administration de danazol en même temps que du mestranol à des guenons rhésus ovariectomisées n'a pas modifié le saignement de retrait par rapport à celui faisant suite au traitement par le mestranol seul, indiquant une absence d'activité progestative.

Évaluation des effets androgéniques/anaboliques :

L'administration orale de danazol à des rats mâles châtrés a entraîné une stimulation minime de la prostate ventrale et des vésicules séminales et une augmentation reliée à la dose du poids du muscle releveur anal. On a observé un ratio des activités myotrophique/androgénique élevé lors d'une étude d'un an, au cours de laquelle le danazol était administré chaque jour à la dose de 80 mg/kg. Le danazol n'a produit aucun effet masculinisant chez les rates gravides, bien qu'il ait inhibé le saignement de retrait des œstrogènes chez des guenons rhésus ovariectomisées.

Autres observations pharmacologiques chez l'animal :

On n'a observé aucun effet cardiovasculaire chez le chien après l'administration orale d'une dose unique de 100 mg/kg. On n'a pas non plus observé d'effet sur le poids des thrombus ni sur le temps de saignement chez le lapin après l'administration en dérivation extra-corporelle de 400 mg/kg/jour de danazol pendant quatorze jours; par contre, le β -estradiol a provoqué une augmentation de 96 % du poids des thrombus et une diminution notable du temps de saignement. Le danazol n'a eu aucun effet sur le système nerveux central de souris recevant une dose orale unique allant jusqu'à 300 mg/kg.

Élimination chez l'animal :

On a étudié le devenir métabolique du danazol chez le rat et le singe en utilisant un composé radio-marqué (Davison et coll. 1976). Le médicament était largement métabolisé, avec 60 sous-produits urinaires environ, décelés par des techniques de chromatographie sur couche mince. On n'a retrouvé que de petites quantités de danazol inchangé dans les excréta des animaux de laboratoire. Le principal métabolite du danazol est le 2-hydroxyméthyléthistérone. On a isolé et identifié des quantités moindres de Δ^1 -2-hydroxyméthyléthistérone et d'éthistérone. On a identifié des traces de trois autres métabolites : le 2-kétoéthistérone, le 6β -hydroxy-2-hydroxy-méthyléthistérone et le Δ^1 - 6β -hydroxy-2-hydroxyméthyléthistérone. Ensemble, les métabolites représentaient environ 11 % de la radioactivité de la dose.

Chez le rat, la plus grande partie de la radioactivité était excrétée dans les matières fécales, tandis que chez le singe, elle était excrétée à parts approximativement égales dans les urines et dans les fèces. La radioactivité fécale n'est pas due au médicament non absorbé, mais à l'excrétion dans la bile. Chez le rat, près de 70 % de la radioactivité administrée étaient récupérés dans la bile dans les 12 heures. Chez le singe, 40 % en moyenne de la radioactivité administrée étaient retrouvés dans la bile après 8,5 heures; l'urine recueillie au cours de la même période contenait 24 % de la radioactivité de la dose.

Pharmacologie clinique :

Des études de laboratoire, reliées à l'efficacité du médicament, avaient pour but d'évaluer la capacité du danazol à modifier d'autres paramètres hormonaux pouvant être eux-mêmes influencés par des changements dans l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique. Les résultats de mesures sériées des hormones folliculo-stimulante (FSH) et lutéinisante (LH) dans le sérum ont révélé un blocage complet de la montée ovulatoire à mi-cycle à des doses comprises entre 200 et 800 mg par jour (Greenblatt et coll. 1971, Guillebaud et coll. 1977). Les mesures des œstrogènes et de la progestérone sériques ont montré que ces stéroïdes étaient maintenus à une concentration basale faible durant l'administration du danazol (Wood et coll. 1975, Chimbira et coll. 1980). Chez l'homme, on a noté une diminution des androgènes plasmatiques (Sherins et coll. 1971). Lors de deux études mesurant la fonction surrénale, le danazol n'a eu aucun effet indésirable (Franchimont et Cramilion 1977, Wentz et coll. 1975).

Lors d'une étude antérieure portant chez des hommes en bonne santé, on avait noté qu'après trois semaines de traitement par 200 mg/jour de danazol, la concentration plasmatique basale de cortisol et les réponses des concentrations de cortisol et de déhydroépiandrostérone (D) à l'ACTH étaient normales, tandis que les concentrations basales de D étaient inférieures, après trois semaines de traitement, aux valeurs avant traitement (Sherins et coll. 1971).

In vivo, le danazol est largement métabolisé (Davison et coll. 1976). Pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques du médicament, on a étudié 24 femmes adultes en bonne santé recevant une dose orale de 200 mg de danazol. Les données de concentration plasmatique moyenne étaient adaptées par ordinateur à un modèle d'organisme ouvert à un compartiment. La concentration de danazol dans le plasma est donnée par l'équation suivante :

$$C = A e^{-K_e (T - T_0)} - e^{-K_a (T - T_0)}$$

où A est une constante valant 61,69 ng/mL, K_e est la constante d'élimination apparente de première ordre ($0,024 \text{ h}^{-1}$), K_a est la constante de vitesse d'absorption apparente de premier ordre ($2,199 \text{ h}^{-1}$), T est le temps écoulé depuis la prise du médicament, T_0 est le délai (0,698 h) d'amorce du processus d'absorption. Pour le danazol, la demi-vie d'élimination apparente de première ordre était de 29 heures. Après une dose unique de

200 mg de danazol, la concentration plasmatique maximum moyenne était voisine de 60 ng/mL. À l'état stationnaire, après l'administration de 200 mg par jour en deux prises égales, la concentration plasmatique maximum moyenne de danazol était à peu près le triple de cette valeur, soit 183 ng/mL (Potts et coll. 1980).

La bioéquivalence des formulations des capsules de 50 mg, 100 mg et 200 mg est démontrée (Lloyd-Jones et coll. 1977, Peterson et coll. 1978). Le délai nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique stationnaire de danazol dépend de la dose administrée. Avec des doses de 100 mg de danazol deux fois par jour, l'état stationnaire était atteint en 7 jours; avec des doses de 200 mg de danazol deux fois par jour, il faut au moins 14 jours pour atteindre une concentration plasmatique stationnaire (Davison et coll. 1975, Williams, et coll. 1978).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë du danazol était extrêmement faible chez plusieurs espèces animales :

<u>ESPÈCE</u>	<u>VOIE</u>	<u>DL₅₀</u>
Souris	orale	> 16 000 mg/kg
Souris	s.c.	> 8 000 mg/kg s.c.
Rat	orale	> 16 000 mg/kg
Lapin	orale	> 5 000 mg/kg
Chien	orale	> 5 000 mg/kg

Toxicité subaiguë et chronique :

Lorsqu'on a administré chaque jour pendant un an à des rats albinos, mâles et femelles, une dose orale unique de 5, 25, 125 ou 625 mg/kg de danazol, on n'a détecté ni effet pharmacologique manifeste ni mort liée aux effets du médicament, dans aucun groupe. L'administration de danazol chaque jour à des singes rhésus à des doses orales de 5, 20 ou 80 mg/kg pendant 53 semaines et à doses orales comprises entre 320 et 1 280 mg/kg pendant 7 semaines, était bien tolérée. Le danazol a été administré chaque jour par voie orale à des rats albinos et à des singes rhésus, mâles et femelles, à doses de 20, 100 ou 500 mg/kg, sous forme de capsules, pendant 22-1/2 et 24 mois, respectivement.

On n'a observé aucune manifestation toxicologique notable chez le rat relativement au comportement, à l'examen oculaire, à la pression artérielle, à la consommation d'aliments, aux taux de croissance ou de survie, à l'hématologie, aux paramètres biochimiques sanguins et urinaires, à l'incidence et aux types des néoplasmes ni à l'histochimie. On a noté des changements atrophiques des organes sexuels des mâles dans tous les groupes de l'étude, y compris les groupes témoin GT et placebo, mais l'incidence était la plus élevée dans le groupe 500 mg/kg, suggérant un effet relié au médicament, dû à l'activité antigonadotrope de base du médicament. On a aussi observé une augmentation reliée à la dose du poids du foie, plus accentué chez les mâles.

Toutefois, les études microscopiques n'ont pas permis d'identifier, dans des organes cibles, des changements spécifiques qu'on puisse attribuer exclusivement au médicament.

On n'a observé aucune manifestation toxicologique notable chez le singe relativement aux paramètres suivants : vitesse de croissance, consommation d'aliments, examen ophtalmoscopique, changements osseux, fréquence respiratoire, pression artérielle, température du corps, hématologie, analyse d'urine, études ECG, mécanisme de coagulation du sang. Parmi les nombreux paramètres biochimiques standard du sang, cinq seulement semblent avoir été affectés par l'administration de danazol : légère dépression des protéines totales et de l'albumine, dépression légère à marquée de la phosphatase alcaline, dépression légère à modérée du cholestérol total et élévation légère à modérée de la SGPT dans les groupes 100 et 500 mg/kg. La mesure de la fonction thyroïdienne a révélé une concentration normale de T₄ libre et une légère élévation reliée à la dose des concentrations de T₃, T₄ et de PBI (iode lié aux protéines). Toutefois, aucune des valeurs élevées n'atteignait un niveau thyrotoxique et l'étude microscopique des thyroïdes n'a révélé aucun effet relié au médicament. On a observé des changements tissulaires, reliés aux propriétés d'inhibition hypophysaire du médicament, dans les glandes mammaires et les organes sexuels. Il n'y avait aucun de ces changements à 20 mg/kg ou les changements étaient minimes. On a noté chez les mâles, mais non chez les femelles, une augmentation de poids des surrénales et de l'hypophyse. Dans les groupes 100 et 500 mg/kg, on a noté une augmentation du poids du foie relié la dose, une prééminence des canaux biliaires et une hypertrophie des cellules de centro-lobulaires. On n'a observé aucun signe macroscopique ou microscopique de changement néoplasique.

Études de la reproduction :

Six études toxicologiques ont évalué les effets potentiels du danazol sur le processus de reproduction et le développement du fœtus.

Ces études étaient les suivantes :

Tératologie : Administration orale à des rates albinos gravides.

Administration orale à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande gravides.

Administration orale à des guenons rhésus gravides.

Périnatales : Étude postnatale chez le rat albinos.

Deux études de fertilité et de performance de reproduction chez le rat albinos.

Le danazol ne s'est montré tératogène chez aucune des trois espèces utilisées. On n'a observé aucun syndrome constant d'altération anatomique pouvant être défini comme tératogène. Particulièrement significative était l'absence de tout effet tératogène chez la guenon rhésus. Dans cette expérience sur des primates, la thalidomide, utilisée comme témoin positif, était à la fois tératogène et embryotoxique.

Les résultats préliminaires chez des guenons juvéniles (*Macacca mulatta*), traitées par le danazol pendant un an et observées par la suite pendant plusieurs années, indiquent que le danazol n'a pas d'effet de longue durée sur la fonction reproductrice des femelles. Toutefois, cette étude ne permet pas d'exclure une réduction de la performance de reproduction chez les mâles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aksu, M, Tsingounis, V et Greenblatt, R. Treatment of Benign Breast Disease with Danazol: A Follow-Up Report. *J Rep Med* 21(3):181-184, 1978.
2. Andreou ER, Ledger S. Potential Drug Interaction between Simvastatin and Danazol causing Rhabdomyolysis. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10:172-174.
3. Asch, R et Greenblatt, R. (Augusta, Georgia): The Use of an Impeded Androgen-Danazol -- In The Management of Benign Breast Disorders. *Am J Obst & Gyn* 121:130-134, 1977.
4. Baker, HW. Clinical Trial of danazol for benign breast disease. *Am Surgeon* 45:(11) 727-729, 1979.
5. Barbieri, RL et Ryan, KJ. Danazol: Endocrine Pharmacology and Therapeutic Applications. *A J Obst and Gyn* 141(4):453-463, 1981.
6. Barbieri, RL., et al. Danazol in the Treatment of Endometriosis: Analysis of 100 Cases With a 4-Year Follow-Up. *Fert and Ster* 37:737-746,1982.
7. Barbieri, RL., et al. Danazol Inhibits Steroidogenesis. *Fertility and Ster* 28:809-813, 1977.
8. Barbieri, RL, Lee, H et Ryan, K. Danazol Binding to Rat Androgen, Glucocorticoid, Progesterone and Estrogen Receptors: Correlation with Biologic Activity. *Fertility and Sterility* 31:1:182-186, 1979.
9. Barbieri, RL. Danazol and thyroid function. *Letter Ann Intern Med* 2Z:1, 1980.
10. Blackmore, W. (Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer, N.Y.): Danazol in the Treatment of Benign Breast Disease. *J Int Med Res* 5(3):101-108, 1977.
11. Buttram, VC. ~. Treatment of Endometriosis with Danazol: Report of a 6-Year Prospective Study. *Fert and Ster* 43:353-360, 1985.
12. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: Aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61:1735-1750.
13. Chimbira TH, Cope E, Anderson ABM, Bolton FG. The Effect of Danazol on Menorrhagia, Coagulation Mechanisms, Haematological Indices and Body Weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86:46-50.
14. Confavreux C, Seve P, Broussole C, Renaudier P, Ducerf C. Danazol-induced hepatocellular carcinoma. *QJM* 2003; 96(4): 317-318.
15. Davison, C, Banks, W et Fritz, A. The Absorption, Distribution and Metabolic Fate of Danazol in Rats, Monkeys and Human Volunteers. *Arch Int Pharmacodynam Ther* 221:294-310, 1976.
16. Davison, C., et al. Internal Report, Sterling-Winthrop Research Institute, 1975.

17. Dmowski, WP et Greenblatt, RB. (Medical College of Georgia, Augusta, Georgia): Gynecologic Aspects of Precocious Puberty, *Medical Aspects of Human Sexuality*, 77-101, 1971.
18. Fahraeus, I. Profound Alterations of the lipoprotein Metabolism During Danazol Treatment in Premenopausal Women. *Fert and Ster* 42:52-57, 1984.
19. Franchimont, P et Cramilion, C. The Effect of danazol on anterior pituitary function. *Fertil & Steril* 28:814-817, 1977.
20. Fraser, IS et Allen, JK. Danazol and Cholesterol Metabolism. *Lancet* 1(8122):931, 1979.
21. Friedlander, RL. (Albany Medical College, Albany, N.Y.): The Treatment of Endometriosis with Danazol. *J of Reproductive Medicine* 10:197-199, 1973.
22. Goebel, R. et Rjosk, HK. Initial Experiences with the Antigonadotrophin Danazol. *Gynäkologie and Geburtshilfe* 341-345, 1977.
23. Graham, RL et Gambrell, RD. Changes in Thyroid Function Tests During Danazol Therapy. *Obst and Gyn* 55(3):395-397, 1980.
24. Greenblatt, RB, Borenstein, R et Hernandez-Ayup, S. (Augusta, Georgia): Experiences with Danazol (an anti-gonadotropin) in the treatment of Infertility. *Am J Obst & Gyn* 118:783-787, 1974.
25. Greenblatt, RB, Dmowski, WP, Mahesh, VB et Scholer, HFL. (Medical College of Georgia, Augusta, Georgia): Clinical Studies with an Antigonadotropin-Danazol. *Fertility and Sterility* 22:102-112, 1971.
26. Greenblatt, RB. New Developments in Steroid Contraception. Dans : Proceedings of the First International Symposium on Medical and Social Problems of Birth control. Édité par G. Pescetto et L. De Cecco, Minerva Medica 309-327, 1972.
27. Guillebaud, J., et al. Endocrine Effects of Danazol in Menstruating Women. *J Int Med Res* 5(3):57-66, 1977.
28. Holt, JP et Keller, O. Danazol Increases Serum Enzyme levels. *Fert and Ster* 41:70-74, 1984.
29. Hughes, MJ, Rifkind, AB. Danazol, a new steroidal inducer of δ -aminolevulinic acid synthetase. *J Clin Endocrinol Metab* 52:549-552, 1981.
30. Konishi H, Takeneka A, Minouchi T, Yamaji A. Impairment of CYP3A4 Capacity in Patients Receiving Danazol Therapy. *Horm Metab Res* 2001; 33:628-630.
31. Lauersen, N., et al. (New York, N.Y.): Danazol: An Antigonadotropic Agent in the Treatment of Pelvic Endometriosis. *Am J Obst & Gyn* 123:742-747, 1975.
32. Laurell, CB et Rannevik G. A comparison of plasma protein changes induced by danazol, pregnancy, and estrogens. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 49:719-725, 1979.

33. Laurell, CB et Rannevik G. Comparison of plasma protein changes induced by danazol and pregnancy. *Postgraduate Medical Journal* 55(5): 40-43, 1979.
34. Lloyd-Jones, JG., et al. Danazol plasma concentration in man. *J Int Med Res* 5(3):18-24, 1977.
35. Luciano, AA., et al. Effects of danazol on plasma lipid and lipoprotein levels in healthy women and in women with endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 145: 422-426, 1983.
36. Luciano, AA., et al. Danazol: Endocrine consequences in healthy women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 141: 723-727, 1981.
37. Menon, M, Azhar, S et Menon, KMJ. Evidence that danazol inhibits gonadotropin-induced ovarian steroidogenesis at a point; distal to gonadotropin-receptor interaction and adenosine 3', 5' cyclic monophosphate formation. *Am J Obst & Gyn* 136:524-530, 1980.
38. Millet VA, Dirbas FM. Clinical management of breast pain. A review. *Obstet Gynecol Survey* 2002; 57:451-461.
39. Nagata, Y., et al. Therapeutic Effect and Side Effects of Danazol in Endometriosis. *Asia-Oceania J of Obst and Gyn* 8(3):229-236, 1982.
40. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer. Thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:280-294.
41. Neuvonen PJ, Niemi M. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(6):565-81.
42. Pannall, PR et Mass, DA. Danazol and thyroid function tests *Lancet* 1:102-103, 1977.
43. Pearson, K et Zimmerman, HJ. Danazol and liver Damage. *Lancet* 1:645-646, 1980.
44. Peress, MR. Persistent Amenorrhea Following Discontinuation of Danazol Therapy. *Fert and Ster* 41(2):322-323, 1984.
45. Peterson, J., et al. Internal Report, The Bioequivalence of Danazol Formulations in Human Subjects. Sterling-Winthrop Research Institute, 1978.
46. Potts, GO, Schane, HP et Edelson, J. Pharmacology and Pharmacokinetics of Danazol. *Drugs* 19:321-330, 1980.
47. Rannevik, G. Hormonal, Metabolic and Clinical Effects of Danazol in The Treatment of Endometriosis. *Postgrad M J* 55(5):14-20, 1979.
48. Sherins, RJ, Gandy, HM, Thorslund, TW et Paulsen, CA. (Division of Research, Dept. of Institutions, State of Wash.): Pituitary and Testicular Function Studies. I. Experience with a new Gonadal Inhibitor. 17 α -Pregn-4-en-20-yno-(2, 3-d) isoxazol-17-0L(Danazol). *J Clin Endocrinol Metab* 32:522-531, 1971.
49. Sikka, A., et al. Carpal tunnel syndrome associated with danazol therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 147(1): 102-103, 1983.

50. Thorell, JI *et al.* Effect of Danazol on Thyroid Function in Women. *Post Med J* 55(5):33-36, 1979.
51. Tsang, BK, Henderson, KM et Armstrong, DT. Effect of danazol on estradiol-17 β and progesterone secretion by porcine ovarian cells *in vitro*. *Am J Obst & Gyn* 133(3):256-259, 1979.
52. Wenz, AC, Jones, GS, *et al.* Adrenal Function During chronic Danazol Administration. *Fertility and Sterility* 26(11):1113-1115, 1975.
53. Williams *et al.* Treatment with danazol and plasma glucagon concentration. *British Medical Journal* 291:1155-1156, 1985.
54. Williams, TA, *et al.* A Radioimmunoassay for danazol (17 α -pregna-2,4-dien-20-yno[2, 3-d]isoxazol-17-0L). *Steroids* 31(2):205-217, 1978.
55. Wood, GP, *et al.* Hormonal Changes Associated with Danazol Therapy. *Obst & Gyn* 45(3):302-304, 1975.
56. Wynn, V. Metabolic Effects of Danazol. *J Int Med Res* 5(3): 25-35, 1977.
57. Young, M et Blackmore, W. (Winthrop Laboratories N.Y.): The Use of Danazol in the Management of Endometriosis. *J Int Med Res* 5(3):86-95, 1977.

À LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CYCLOMEN® (capsules de danazol, USP)

Ce feuillet est destiné spécifiquement aux consommatrices. Il s'agit d'un résumé qui ne contient pas tout ce qui concerne CYCLOMEN. Si vous avez des questions concernant le médicament, posez-les à votre médecin ou au pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- Le traitement de l'endométriose
- Le soulagement des douleurs intenses et de la sensibilité associées à la maladie fibrokystique du sein

Effets de ce médicament :

La muqueuse de l'utérus est appelée « endomètre ». Une partie de l'endomètre est éliminée durant la menstruation (règles). En cas d'endométriose, un tissu similaire à l'endomètre se trouvant l'extérieur de l'utérus, c'est-à-dire autour de l'utérus, des ovaires, des intestins et d'autres organes du bassin. Comme dans le cas de l'endomètre normal, ce tissu peut être éliminé durant la menstruation. Certaines femmes atteintes d'endométriose présentent des symptômes tels que des menstruations douloureuses, des douleurs pelviennes et des douleurs durant les rapports sexuels et à la défécation.

Utilisé pour traiter l'endométriose, CYCLOMEN modifie l'endomètre de façon à le rendre inactif et à le rétrécir. Le soulagement des symptômes douloureux commence quelques semaines après le début du traitement par CYCLOMEN.

Utilisé pour traiter une maladie fibrokystique du sein bénigne, CYCLOMEN soulage la douleur et la sensibilité des seins et peut également provoquer la contraction des nodules. La douleur et la sensibilité devraient commencer à s'atténuer après un mois de traitement environ. Les nodules ne commencent à rétrécir que 2 à 3 mois après le début du traitement.

Après avoir commencé à prendre CYCLOMEN, vous aurez probablement encore une menstruation. Vous

n'avez plus de menstruation tant que vous prendrez CYCLOMEN. Toutefois, vous pourrez avoir occasionnellement des tachetures ou un saignement vaginal. Lorsque vous arrêterez de prendre CYCLOMEN, vos menstruations reprendront, habituellement dans les deux à trois mois.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas utiliser CYCLOMEN si :

- vous avez des saignements vaginaux anormaux, non diagnostiqués par votre médecin
- vous avez des tumeurs génitales ou mammaires
- vous avez des problèmes hépatiques, rénaux ou cardiaques
- vous êtes enceinte
- vous allaitez un enfant
- vous présentez une porphyrie
- vous présentez une tumeur dépendant des androgènes (hormone sexuelle masculine)
- vous avez tendance à former des caillots sanguins ou vous avez ou avez eu des problèmes de formation de caillots dans les vaisseaux sanguins
- vous avez d'une allergie connue à CYCLOMEN ou à tout ingrédient non médicinal du produit (voir ci-dessous)

Ingrédient actif : Danazol

Ingrédients non médicinaux :

Amidon de maïs, oxyde rouge de fer (capsules de 50 mg et 200 mg), oxyde ferrosferrique (capsules de 100 mg), oxyde de fer jaune (capsules de 200 mg), gélatine, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, talc et bioxyde de titane

Formes posologiques :

Capsules de 50 mg, 100 mg ou 200 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- CYCLOMEN administré à une femme enceinte peut être nocif pour l'enfant à naître.
- L'utilisation de CYCLOMEN pour traiter l'endométriose peut augmenter le risque de cancer ovarien ou induire des tumeurs hépatiques.

À LIRE ATTENTIVEMENT

AVANT d'utiliser CYCLOMEN, avertissez votre médecin ou le pharmacien si vous avez :

- une maladie hépatique, rénale ou cardiaque
- une hypertension artérielle
- de l'athérosclérose (durcissement des artères)
- du diabète
- de l'épilepsie
- des caillots sanguins
- des migraines
- subi une greffe d'organes
- subi une intervention chirurgicale récente.

Consultez votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants durant votre traitement par CYCLOMEN :

- apparition de traits masculins (virilisation) tels que la raucité de la voix, la croissance des poils du corps et l'épaississement du clitoris. Dans de rares cas, ces effets peuvent ne pas être réversibles;
- maux de tête ou changements de la vision dus à la pression accrue des fluides à l'intérieur de la boîte crânienne;
- jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), perte d'appétit, nausées, vomissements, fièvre, malaises, fatigue inhabituelle, démangeaisons, urine de couleur plus foncée que d'habitude, douleur dans la région supérieure droite du ventre ou inconfort. CYCLOMEN peut causer des problèmes de foie, y compris une insuffisance hépatique mortelle;
- caillot sanguin dans une jambe (endolorissement et enflure du mollet) ou dans les poumons (douleur aiguë à la poitrine, toux sanglante ou essoufflement soudain).

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent interagir avec CYCLOMEN :

- les anticoagulants coumariniques (warfarine) (utilisés pour empêcher la formation des caillots sanguins),
- la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital (utilisés pour traiter l'épilepsie)
- la cyclosporine et le tacrolimus (utilisés pour lutter contre le rejet d'organe après une greffe)
- l'insuline ou les hypoglycémiantes oraux (utilisés pour traiter le diabète)
- les antihypertenseurs (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)

- les statines (utilisés pour abaisser le taux sanguin de cholestérol), par exemple la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Pour être efficace, un traitement par CYCLOMEN doit être continu, sans oublier des doses. Le traitement par CYCLOMEN doit être commencé durant une menstruation. Il est important d'utiliser une méthode de contraception non hormonale (par exemple, diaphragme avec gelée contraceptive, DIU, condoms) pendant utilisation de CYCLOMEN.

Endométriose : la dose totale usuelle est de 200 à 800 mg par jour. La dose quotidienne est administrée en 2 à 4 prises pendant 3 à 6 mois. Dans les cas graves, la dose d'attaque est de 800 mg par jour. La dose maximum recommandée est de 800 mg par jour.

Maladie fibrokystique du sein : la dose totale usuelle est de 100 à 400 mg par jour. La dose quotidienne est administrée en 2 prises pendant 6 mois.

Si, après avoir arrêté CYCLOMEN, les symptômes recommencent, parlez-en à votre médecin; il se peut que vous puissiez recommencer le traitement.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de CYCLOMEN, prenez-la le plus tôt possible. Toutefois, si vous vous en apercevez peu de temps avant de prendre la dose suivante, sauter la dose oubliée et continuer de prendre régulièrement votre médicament. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

CYCLOMEN peut modifier les concentrations des hormones sexuelles. De ce fait, vous pouvez observer des effets secondaires suivants : acné, œdème (gonflement, en particulier des mains, des pieds et du

À LIRE ATTENTIVEMENT

visage), croissance légère des poils, diminution du volume des seins, raucité de la voix, peau ou cheveux gras, gain pondéral, augmentation de la taille du clitoris, bouffées de chaleur, transpiration, démangeaisons et sécheresse vaginales, sensation de brûlure dans le vagin, tachetures ou saignements vaginaux, nervosité, sautes d'humeur, hallucinations ou troubles visuels et convulsions.

Autres effets secondaires rares : ictère (jaunissement de la peau), tumeurs hépatiques, troubles hépatiques et pancréatiques, éruptions cutanées.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Système nerveux : maux de tête persistants		✓	
	Appareil digestif : troubles pancréatiques (douleur abdominale persistante)		✓	
Très rare	Poumons : pneumonie	✓		
	Peau et tissu sous-cutané : éruption cutanée sévère	✓		
	Sang et lymphes : douleur abdominale persistante		✓	
Fréquence inconnue	Lésions hépatiques avec des symptômes tels que : perte d'appétit, des nausées, des vomissements, de la fièvre, des malaises, une fatigue inhabituelle, des démangeaisons, un jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), urine de couleur plus foncée que d'habitude, une douleur dans la région supérieure droite du ventre ou un inconfort.		✓	

À LIRE ATTENTIVEMENT

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets inattendus pendant que vous prenez CYCLOMEN, contactez votre médecin ou le pharmacien.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 10 mai 2016

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678- 6789
 - par la poste au :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701C
 - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet .

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

CYCLOMEN devrait être entreposé dans un endroit sécuritaire, à température ambiante (15-30⁰C).

Tenir hors de la portée des enfants.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse Internet suivante : www.sanofi.ca ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc. au 1-800-265-7927.