



LADOGAL
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
cápsulas
100 mg e 200 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

LADOGAL®
danazol

APRESENTAÇÕES

Cápsulas 100 mg: embalagem com 50.

Cápsulas 200 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

LADOGAL 100 mg:

Cada cápsula contém 100 mg de danazol.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio.

LADOGAL 200 mg:

Cada cápsula contém 200 mg de danazol.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao:

- Tratamento da endometriose, como terapia isolada ou em associação a medidas cirúrgicas.
- Tratamento da mastalgia cíclica grave (displasia mamária benigna, doença fibrocística da mama), com ou sem nódulos, resistente a analgésicos simples.
- Tratamento da mastite cística crônica (cistos benignos múltiplos ou recorrentes), permitindo redução da necessidade da aspiração cirúrgica.
- E como medida prévia à ablação endometrial histeroscópica a fim de reduzir o endométrio e facilitar a cirurgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de danazol em endometriose pode ser comprovada em um estudo (Morgante G et al, 1999) no qual 28 pacientes portadoras de endometriose moderada a severa foram submetidas a tratamento com o danazol. Essas pacientes foram divididas e 2 grupos e apenas um grupo foi submetido a uso do danazol por 6 meses, sendo observado nesse grupo uma redução dos eventos de dor pélvica com poucos ou nenhum efeito colateral. Outro estudo de Ladogal (Audebert AJ et al, 1979) comprova também sua eficácia: no estudo em questão foram incluídas 62 pacientes inférteis por endometriose diagnosticada por laparoscopia, sendo que 39 pacientes foram tratadas com laparoscopia cirúrgica e com danazol (pelo motivo de sua severidade de endometriose) e as outras somente com Ladogal. Comprova-se a eficácia com um índice de gravidez de 46,7% nesse grupo como um todo.

Com relação à eficácia de danazol em pacientes com doenças benignas da mama, por exemplo mastalgia, foi demonstrado em um estudo (Ortiz-Mendoza CM et al, 2004) com 63 mulheres portadoras de mastalgia moderada a severa que, após o uso de danazol, 71,4% das pacientes não apresentaram qualquer evidência da mastalgia, mesmo sendo essas as que apresentam os piores quadros. Após esse período de tratamento, 71,4% das pacientes relataram que a mastalgia estava controlada. Um outro estudo (Maddox PR et al, 1989), demonstrou que danazol é eficaz no controle da mastalgia severa persistente. Nesse estudo, envolvendo 34 mulheres, foi administrado danazol somente na fase lútea das pacientes. Mostrou-se que, além da eficácia, baixas doses do danazol apresentam também baixos efeitos colaterais.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características

LADOGAL (danazol) é o 17-alfa-pregna-2,4-dien-20-ino-(2,3-d)-isoxazol-17-ol, um derivado esteroide sintético da etisterona.

Farmacodinâmica

As principais propriedades farmacológicas do danazol são as seguintes:

- afinidade relativamente intensa quanto aos receptores androgênicos, afinidade menos marcante quanto aos receptores progestogênicos e baixa afinidade em relação aos receptores estrogênicos. O danazol é um androgênico fraco, mas pode também exercer ações antiandrogênicas, progestogênicas, anti-progestogênicas, estrogênicas e antiestrogênicas.
- O danazol exerce efeito supressivo sobre o eixo hipotálamo-hipofisário- gonadal, possivelmente interferindo com a síntese de esteroides gonadais através da inibição de enzimas envolvidas na esteroidogênese. O danazol pode também inibir o acúmulo de AMP-cíclico promovido por hormônios gonadotróficos nas células granulosas e lúteas. Os efeitos do danazol são reversíveis, e a atividade cíclica em geral reaparece cerca de 60 a 90 dias após a suspensão do tratamento. O danazol inibe os picos de FSH e LH característicos da parte média do ciclo menstrual, e reduz a natureza pulsátil da liberação de LH. Após a menopausa, danazol pode provocar redução nos níveis plasmáticos médios dessas gonadotrofinas.
- O danazol exerce uma ampla gama de ações sobre as proteínas plasmáticas, tais como aumento de protrombina, plasminogênio, antitrombina III, macroglobulina alfa-2, inibidor da esterase C1 e eritropoietina, redução do fibrinogênio e das globulinas de ligação dos hormônios tireoideo e sexual. O danazol aumenta a proporção e a concentração da testosterona plasmática livre.
- Como resultado de suas ações farmacológicas, danazol provoca atrofia do endométrio, regressão de tecidos endometriais ectópicos e supressão das funções ovarianas, com consequente anovulação e amenorreia. Entretanto, algumas pacientes podem ainda apresentar 1 ou 2 sangramentos menstruais após o início do tratamento, e algumas persistem com sangramento (mesmo que mínimo) durante todo o período de tratamento, na dependência da posologia adotada.

Farmacocinética

- A absorção de LADOGAL após administração oral é dose-dependente, havendo tendência à correlação linear com doses diárias entre 200 e 800 mg em múltiplas tomadas. A absorção é influenciada pelo estado prandial, sendo aproximadamente 2 vezes maior quando o danazol é tomado logo após as refeições. Os principais metabólitos do danazol parecem ser a etisterona e a 17-hidroximetiletisterona. O tempo médio da meia-vida de eliminação do danazol é de cerca de 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gravidez, amamentação, insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves; porfiria; tumor androgênio-dependente; sangramento vaginal anormal ainda não diagnosticado, trombose ativa ou doença tromboembólica e histórico de ambos eventos.

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas que sofrem de insuficiência hepática, renal ou cardíaca grave.

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

O danazol deve ser interrompido na eventualidade de qualquer reação adversa clinicamente significativa, particularmente em caso de: virilização (a não interrupção do tratamento com danazol aumenta os riscos de irreversibilidade dos efeitos androgênicos), edema papilar, cefaléia, distúrbios visuais ou outros sinais ou sintomas de pressão intracraniana aumentada, icterícia ou qualquer indicação de distúrbio hepático importante; trombose ou tromboembolismo.

A experiência com administração a longo prazo de danazol é limitada. Em caso de necessidade de repetir o tratamento, agir com precaução.

Os riscos de exposição prolongada a esteroides 17-alquilados, incluindo adenomas hepáticos benignos, peliose hepática e carcinoma hepático devem ser considerados ao se utilizar o danazol (que é quimicamente relacionado àqueles esteroides).

Dados de dois casos-controles de estudos epidemiológicos foram agrupados para pesquisar a relação entre endometriose, tratamento de endometriose e câncer de ovário. Resultados preliminares sugerem que o uso de danazol pode aumentar o risco basal de câncer ovariano em pacientes tratadas de endometriose.

PRECAUÇÕES

Considerando sua farmacologia, suas interações e seus reações adversas conhecidas, danazol deve ser utilizado com cuidado em caso de doença renal ou hepática, hipertensão e doenças cardiovasculares, qualquer situação que pode ser exacerbada pela retenção de líquidos, diabetes mellitus, policitemia, epilepsia, distúrbios das lipoproteínas, história de reação androgênica intensa ou persistente sob tratamento com esteróides gonadais, enxaqueca.

Aconselha-se controle clínico cuidadoso em todas as pacientes.

Para tratamentos prolongados (mais de 6 meses) ou conduta repetida do tratamento, é recomendada ultrassonografia hepática bianual.

A monitorização laboratorial também deve ser considerada, incluindo a medição periódica da função hepática e situação hematológica.

Antes do início do tratamento, a presença de carcinoma hormônio-dependente deve ser excluída ao menos por exame clínico cuidadoso assim como se nódulos mamários persistirem ou aumentarem durante o tratamento com danazol.

O danazol deve ser iniciado durante a menstruação. Deve ser usado um método contraceptivo não-hormonal eficaz.

A diminuição da dose efetiva de danazol deve ser sempre almejada.

Gravidez: uma vez que o danazol está contraindicado na gravidez em decorrência de risco de virilização do feto feminino, medidas adequadas devem ser tomadas em mulheres em idade fértil para excluir a possibilidade de gravidez no início do tratamento..

O danazol deve ser iniciado durante a menstruação.

Deve ser usado método contraceptivo não-hormonal eficaz. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, este deve ser suspenso.

Lactação: danazol tem risco teórico potencial de efeito androgênico nos lactentes e portanto o tratamento ou a amamentação devem ser suspensos.

Pacientes idosos: LADOGAL não está recomendado para uso em pessoas idosas.

Pacientes pediátricos: LADOGAL não é recomendado para crianças.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

LADOGAL improvavelmente afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

- Tratamento anticonvulsivante: danazol pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina e alterar a resposta a esse medicamento e à fenitoína. A interação similar com fenobarbital é provável.
- Tratamento antidiabético: danazol pode provocar resistência à insulina.
- Tratamento com anticoagulantes orais: danazol pode potencializar a ação da varfarina.
- Tratamento anti-hipertensivo: danazol pode reduzir a eficácia de medicamentos anti-hipertensivos.
- ciclosporina e tacrolimo: podem ter seus níveis plasmáticos aumentados pelo danazol, levando a um aumento da toxicidade renal desses fármacos.
- Tratamento com esteroides concomitantes: danazol provavelmente provoca interações com esteroides gonadais.
- alfacalcidol: danazol pode aumentar a resposta calcêmica ao alfacalcidol em pacientes com hipoparatiroidismo primário.
- estatinas: o risco de miopia e rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de danazol com estatinas metabolizadas pela CYP3A4 tais como, simvastatina, atorvastatina e lovastatina.

Medicamento-exame laboratorial

O tratamento com danazol pode interferir com a dosagem de testosterona ou proteínas plasmáticas.

Medicamento-álcool

LADOGAL não deve ser ingerido juntamente com bebidas alcóolicas

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LADOGAL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) . .

Prazo de validade:

LADOGAL 100 mg e 200 mg: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

LADOGAL 100 mg: cápsula gelatinosa dura de coloração branca e cinza, contendo pó inodoro, branco ou quase branco.

LADOGAL 200 mg: cápsula gelatinosa dura de coloração branca e marrom, contendo pó inodoro branco ou quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se administrar LADOGAL logo após as principais refeições. LADOGAL deve ser administrado com líquido, por via oral.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta de cada paciente, e pode ser reduzida ao se alcançar resposta favorável.

Em mulheres em idade fértil, o tratamento deve ser iniciado durante a menstruação a fim de afastar possibilidade de gravidez. Manter método contraceptivo não-hormonal durante o tratamento com danazol.

Endometriose: a dose recomendada é de 200 a 800 mg diários. Um método de tratamento contínuo normalmente tem a duração de 3 a 6 meses.

Doença fibrocística benigna da mama: a dose recomendada é de 100 a 400 mg diários . Um método de tratamento contínuo normalmente tem a duração de 3 a 6 meses.

Preparação para ablação histeroscópica do endométrio: 400 a 800 mg diários, por 3 a 6 semanas.

Não há estudos dos efeitos de LADOGAL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

LADOGAL não é recomendado para crianças e idosos.

Pacientes em tratamento de epilepsia, diabetes ou hipertensão podem ter necessidade de ajuste das doses dos seus medicamentos, ao iniciar ou suspender o uso de danazol.

Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Na maioria dos casos, os efeitos colaterais com danazol são previsíveis e reversíveis, e reações sérias são raras. Os eventos citados a seguir foram associados ao danazol, mas nem sempre uma relação causal foi efetivamente estabelecida.

Quando aplicável, as seguintes taxas de frequência do Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) são utilizadas: Reação muito comum ($\geq 10\%$); Reação comum (≥ 1 e $< 10\%$); Reação incomum ($\geq 0,1$ e $< 1\%$); Reação rara ($\geq 0,01$ e $< 0,1\%$); Reação muito rara $< 0,01\%$; Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

- Raros: policitemia, trombocitopenia e leucopenia.

- Muito raros: eosinofilia e peliose esplênica.

Distúrbios do metabolismo e nutricional

Resistência à insulina aumentada e tolerância anormal à glicose.

- Comum: aumento do apetite.
- Raro: retenção hídrica.

Distúrbios psiquiátricos

- Comuns: labilidade emocional, ansiedade, ânimo deprimido, nervosismo, alteração da libido.

Distúrbios do sistema nervoso

- Comuns: cefaleia, tremores, fasciculação.
- Raros: tontura, hipertensão intracraniana benigna.
- Muito raros: piora da epilepsia, aparecimento de enxaqueca, síndrome do túnel do carpo.

Distúrbios oftálmicos

- Raros: distúrbios visuais como visão borrada, dificuldades na acomodação visual, dificuldades em usar lentes de contato e alteração da refração necessitando correção.

Distúrbios do ouvido e labirinto

- Raro: vertigem.

Distúrbios cardíacos

- Raros: palpitação, taquicardia.

Casos de infarto do miocárdio foram relatados.

Distúrbios vasculares

- Comum: rubor.
- Raro: hipertensão.

Eventos trombóticos também foram relatados incluindo do seio sagital, trombose cerebrovascular, assim como trombose arterial.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal

- Comum: alteração da voz.
- Muito raros: pneumonite intersticial, dor pleurática.

Distúrbios gastrointestinal

- Comum: náusea.
- Raro: pancreatite.
- Muito raro: dor epigástrica.

Distúrbios hepatobiliares

- Raros: icterícia colestática, adenomas hepáticos benignos.
- Muito raros: tumor hepático maligno e peliose hepática observados no tratamento prolongado.
- Desconhecidos: lesão hepatocelular, insuficiência hepática, icterícia hepatocelular.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- Comuns: erupções que podem ser maculopapulares, petequiais ou purpúricas e podem ser acompanhadas de febre. Também tem sido reportados edema facial e fotossensibilidade. Acne, seborreia, hirsutismo e perda de cabelo.
- Incomum: urticária.
- Muito raros: nódulos eritematosos inflamatórios, alterações da pigmentação cutânea, dermatite esfoliativa e eritema multiforme.

Distúrbios musculoesquelético e no tecido conjuntivo

- Comuns: dor lombar, cãibras às vezes com aumento dos níveis de CPK, dor nos membros, dor e edema articular.

Distúrbios renal e urinário

- Muito raro: hematúria com o tratamento prolongado de angioedema hereditário.

Distúrbio do sistema reprodutivo e das mamas

- Comuns: alterações do ciclo menstrual, sangramento intermenstrual, amenorreia, secura vaginal, irritação vaginal.
- Incomum: redução do tamanho das mamas.

- Raro: hipertrofia do clitóris.
- Muito raro: redução na espermatogênese.

Distúrbios gerais

- Raro: fadiga.

Laboratorial

Foram relatados aumento do nível plasmático do glucagon, aumento do colesterol LDL, redução do colesterol HDL afetando todas as sub-frações e redução das apolipoproteínas AI e All. Outros eventos metabólicos incluem indução de ALA sintetase e redução da globulina ligada à tireoide e T4 com aumento da recapatão de T3, mas sem alteração do TSH ou do índice de tiroxina livre.

- Comum: ganho de peso.
- Incomum: aumento discreto dos níveis séricos das transaminases.
- Raro: aumento do número de células vermelhas e plaquetas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os conhecimentos atuais sugerem que uma sobredose aguda não deve ocasionar reações sérias imediatas. Entretanto, recomenda-se êmese provocada e lavagem gástrica e pode ser considerada a redução da absorção do medicamento por carvão ativado e a paciente deve ser mantida em observação em caso de reações retardadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S. 1.1300.1039

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Synthelab Limited.

Edgefield Avenue, Fawdon, Newcastle Upon Tyne, NE3 3TT.

Reino Unido

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaai, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB120213C

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/05/2013	0395124/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 50 200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30
27/02/2014	0152950/14-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/07/2012	0611452/12-1	Inclusão de local de fabricação do fármaco	10/02/2014	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - PRAZO DE VALIDADE DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 50 200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30
15/05/2014	0376879/14-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/05/2014	0376879/14-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/05/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 50 200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30

18/11/2014		Notificação de alteração de texto de bulha – RDC 60/12	09/09/2014	0747083/14-5	Alteração nos cuidados de conservação	10/11/2014	6. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? / 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 50 200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30
------------	--	--	------------	--------------	---------------------------------------	------------	--	--------	--