LADOGAL[®]
danazol

SANOFI-AVENTIS

USO ADULTO

USO ORAL

Forma farmacêutica e de apresentação

LADOGAL[®] 100mg - cartucho contendo 50 cápsulas.

LADOGAL[®] 200mg - cartucho contendo 30 cápsulas.

Composição

Cada cápsula contém:	LADOGAL[®] 100mg	LADOGAL[®] 200mg
danazol	100mg	200mg
excipientes q.s.p. (amido, lactose, talco, estearato de magnésio).	1 cápsula	1 cápsula

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

LADOGAL[®] é um medicamento que possui em sua fórmula uma substância chamada danazol. Esta substância age no organismo combatendo doenças como endometriose e doenças benignas da mama, aliviando, conseqüentemente, os desagradáveis sintomas decorrentes destas enfermidades.

Cuidados de conservação

LADOGAL[®] deve ser guardado dentro de sua embalagem original devendo-se evitar o calor excessivo (temperatura superior a 40°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade

Impresso na embalagem.

Ao comprar qualquer medicamento verifique o prazo de validade. Não use remédio com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, você poderá prejudicar sua saúde.

Gravidez e lactação

O uso de LADOGAL[®] está contra-indicado durante a gravidez e lactação. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com LADOGAL[®], o medicamento deve ser suspenso e o médico imediatamente informado. Para sua maior segurança utilize o método anticoncepcional recomendado pelo seu médico e inicie o tratamento com LADOGAL[®] no período da menstruação.

Cuidados de administração

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Recomenda-se administrar LADOGAL[®] logo após as principais refeições.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento nem troque de medicamento sem o conhecimento de seu médico, pois isto poderá prejudicar o tratamento de sua doença.

Reações adversas

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis com o uso de LADOGAL[®], em especial sintomas como: aumento de peso, acne, seborréia, crescimento dos pêlos, mudanças na voz e distúrbios da menstruação.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

LADOGAL[®] não deve ser ingerido juntamente com bebidas alcóolicas. Informe seu médico caso esteja fazendo uso de outros medicamentos, principalmente anticonvulsivantes, antidiabéticos, anticoagulantes, anti-hipertensivos e outros.

Contra-indicações e precauções

O uso de LADOGAL[®] está contra-indicado durante a gravidez e amamentação, em pessoas que sofrem de insuficiências renal, hepática ou cardíaca e em portadores de outras doenças metabólicas. Informe seu médico sobre qualquer outra enfermidade para a qual esteja recebendo tratamento específico.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características

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

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 esteróides gonadais através da inibição de enzimas envolvidas na esteroidogênese. 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 tireóideo 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 conseqüente anovulação e amenorréia. 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.
- 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.

INDICAÇÕES

- 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.
- Como medida prévia à ablação endometrial histeroscópica a fim de reduzir o endométrio e facilitar a cirurgia.

CONTRA-INDICAÇÕES

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.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Uso na gravidez: danazol está contra-indicado em decorrência de risco de virilização do feto feminino. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de se administrar danazol, e deve ser usado método contraceptivo não-hormonal eficaz. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, este deve ser suspenso.

Para maior segurança, o tratamento deve ser iniciado durante a menstruação.

Uso em lactantes: danazol está contra-indicado em virtude de risco teórico de efeito androgênico nos lactentes. O tratamento ou a amamentação devem ser suspensos.

Uso em grupos especiais de pacientes: considerando sua farmacologia, suas interações e seus efeitos secundários, danazol deve ser utilizado

com cuidado em caso de doença renal ou hepática, hipertensão e doenças cardiovasculares em geral, processos mórbidos que sejam exacerbados por retenção de líquidos, diabetes mellitus, policitemia, epilepsia, distúrbios das lipoproteínas, história de trombose ou de doença tromboembólica, história de reação androgênica intensa ou persistente sob tratamento com esteróides gonadais, enxaqueca.

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

Aconselha-se controle clínico cuidadoso em todos os pacientes, inclusive avaliação laboratorial periódica da função hepática e do quadro hematológico. Para tratamentos prolongados (> 6 meses) ou conduta repetida do tratamento, é recomendada ultrassonografia hepática bianual. 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.

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.

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

O danazol deve ser sempre utilizado na menor dose que produza eficácia. 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 esteróides 17-alquilados, incluindo adenomas hepáticos benignos, peliose hepática e carcinoma hepático devem ser considerados ao se utilizar o danazol (que é quimicamente relacionado àqueles esteróides).

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- *Tratamento anticonvulsivante:* danazol pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina e alterar a resposta a esse medicamento e à fenitoína; interação similar com fenobarbital é provável.
- *Tratamento antidiabético:* danazol pode provocar resistência à insulina.
- *Tratamento anticoagulante:* danazol pode potencializar a ação da warfarina.
- *Tratamento anti-hipertensivo:* danazol pode reduzir a eficácia de medicamentos anti-hipertensivos.
- *Ciclosporina e tacrolimus:* podem ter seus níveis plasmáticos aumentados pelo danazol, principalmente por um aumento da toxicidade renal desses fármacos.
- *Tratamento com esteróides:* danazol provavelmente provoca interações com

- esteróides gonadais.
- *Alfa-calcidol*: danazol pode aumentar a resposta calcêmica ao alfa-calcidol em pacientes com hipoparatiroidismo primário.

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.

- **Efeitos androgênicos.** Comuns: aumento de peso, acne, aumento do apetite, seborréia, hirsutismo, alopecia, engrossamento da voz. Raros: hipertrofia do clitóris, retenção hídrica.
- **Outros efeitos endócrinos comuns** como alterações do ciclo menstrual, sangramento intermenstrual, amenorréia, rubor, secura vaginal, irritação vaginal, alteração da libido; incomum: redução do tamanho das mamas; muito raro: redução na espermatogênese.
- **Eventos metabólicos**, como resistência à insulina e aumento dos níveis plasmáticos do glucagon e tolerância anormal à glicose. Foi observado em mulheres aumento do colesterol LDL, redução do colesterol HDL afetando todas as subfrações e redução das apolipoproteínas AI e AII. A significância clínica dessas alterações não está determinada. Outros eventos metabólicos incluem: indução de ALA sintetase, redução da globulina T4 ligada à tireóide e aumento da recaptação de T3, sem alteração do TSH e do índice de tiroxina livre.
- **Eventos dermatológicos comuns** compreendem erupções maculopapulares, petequiais, purpúricos e urticariformes, às vezes associadas a edema facial, febre e fotossensibilidade. Os eventos dermatológicos incomuns compreendem urticária. Também foram observados eventos dermatológicos muito raros como nódulos eritematosos inflamatórios, alterações da pigmentação cutânea, e dermatite esfoliativa e eritema multiforme.
- **Eventos musculoesqueléticos comuns** incluem: dor lombar, câibras às vezes com aumento de CPK, tremor, fasciculação, dor muscular e articular, dor e edema articular.
- **Eventos cardiovasculares raros** incluem exacerbação de hipertensão, palpitações, taquicardia. **Eventos trombóticos** também têm sido relatados incluindo do seio sagital, trombose cerebrovascular, assim como trombose arterial. Casos de infarto do miocárdio têm sido relatados.
- **Eventos hematológicos raros** incluem aumento do número de células vermelhas e plaquetárias, policitemia, trombocitopenia e leucopenia. **Eventos muito raros** incluem eosinofilia e peliose esplênica.
- **Eventos hepato-pancreáticos incomuns** incluem aumento discreto dos níveis séricos das transaminases. **Eventos raros** incluem icterícia colestática, adenomas hepáticos benignos e pancreatite. **Eventos muito raros** incluem tumor hepático maligno e peliose hepática sob tratamento prolongado.
- **Eventos oftálmicos raros** incluem distúrbios visuais como visão borrada, dificuldades na acomodação visual, dificuldades em usar lentes de contato e alteração da refração necessitando correção.

- **Eventos comuns do sistema nervoso central incluem labilidade emocional, ansiedade, ânimo deprimido, nervosismo e cefaléia. Eventos raros incluem tontura, vertigem e hipertensão intracraniana benigna. Eventos muito raros incluem piora da epilepsia e aparecimento de enxaqueca.**
- **Outros tipos de eventos comuns incluem náusea; eventos raros: fadiga; eventos muito raros incluem hematúria com o tratamento prolongado de angioedema hereditário, dor epigástrica e pleurítica, síndrome do túnel do carpo e pneumonite intersticial.**

Alterações de exames laboratoriais

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

LADOGAL[®] improvavelmente afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

POSOLOGIA

Via oral: LADOGAL[®] não é recomendado para crianças e idosos.

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 no primeiro dia da 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 três a seis meses.

Doença fibrocística benigna da mama: a dose recomendada é de 100 a 400 mg diários, mantendo-se o tratamento por 3 a 6 meses.

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

SUPERDOSAGEM

Os conhecimentos atuais sugerem que uma sobredose aguda não deve ocasionar reações sérias imediatas. Entretanto, recomenda-se êmese provocada e lavagem gástrica para prevenir contra eventuais efeitos retardados. A paciente deve ser mantida em observação.

PACIENTES IDOSOS

LADOGAL[®] não está recomendado para uso em pessoas idosas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S. 1.1300.1039

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP 5.854

Fabricado por:

Sanofi-Synthelabo Ltd.

Fawdon, Inglaterra

Importado e embalado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papais, 413
Suzano - SP
CEP 08613-010
CNPJ 02.685.377/0008-23
Indústria Brasileira
® Marca Registrada
IB130906C

Atendimento ao Consumidor 0800-703-0014
www.sanofi-aventis.com.br

Nº Lote
Data Fabricação \ vide cartucho
Vencimento