



Abbott Laboratórios do  
Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000  
F: (11) 5536-7345

## BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**DUPHASTON®**  
**didrogesterona**

#### APRESENTAÇÕES

DUPHASTON® (didrogesterona) comprimido revestido de 10 mg: embalagem com 14 ou 28 comprimidos.

#### VIA ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de DUPHASTON® 10 mg contém:

didrogesterona ..... 10,0 mg

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol 400 e dióxido de titânio.

### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

DUPHASTON® (didrogesterona) é indicado para o tratamento da:

##### **Deficiência de Progesterona**

Tratamento de deficiências de progesterona, tais como: tratamento da dismenorreia; tratamento da endometriose; tratamento da amenorreia secundária; tratamento de ciclos irregulares; tratamento do sangramento uterino disfuncional, tratamento da síndrome pré-menstrual; tratamento de aborto habitual ou ameaça de aborto; tratamento de infertilidade devido à insuficiência lútea. Suporte ou suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização obtidos por tecnologias de reprodução assistida (FIV – Fertilização In Vitro).

##### **Terapia de Reposição Hormonal**

Para contrabalançar os efeitos do estrogênio isolado sobre o endométrio durante a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres com distúrbios devido à menopausa naturalmente ou cirurgicamente induzida com útero intacto.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### **Terapia de Reposição Hormonal**

Os estudos avaliando a eficácia de didrogesterona para a proteção endometrial na terapia hormonal mostraram eficácia que variou de 90 a 99,7 %. (Ref. 1 e 2)

##### **Tratamento da Dismenorreia**

Usando-se o esquema posológico recomendado, conseguiu-se de 72 a 92 % de eficácia com o uso de DUPHASTON® em mulheres com dismenorreia moderada e severa após 3º ciclo de uso. (Ref. 3 e 4)

##### **Tratamento da Endometriose**

Mulheres com diagnóstico de endometriose (leve a severa) que usaram DUPHASTON® com a posologia recomendada apresentaram melhora dos sintomas e das lesões, em 75 % a 90 % dos casos. (Ref. 5 e 6)

##### **Tratamento da Amenorreia Secundária**

O índice global de sucesso com o uso de DUPHASTON® para o tratamento da amenorreia secundária em estudos controlados variou entre 73 e 93 %. (Ref. 7, 8 e 9)

##### **Tratamento de Ciclos Irregulares**



Abbott Laboratórios do  
Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000  
F: (11) 5536-7345

Cerca de 92% das mulheres que apresentavam ciclos menstruais irregulares e que fizeram uso da didrogesteron com o intuito de regularizar os ciclos, obtiveram sucesso. (Ref. 10)

#### **Tratamento da Síndrome Pré-menstrual**

Resultados de estudos controlados por placebo mostraram que 51 a 72 % das mulheres que apresentavam sintomas de síndrome pré-menstrual e que usaram DUPHASTON® apresentaram melhora importante nos sintomas. (Ref. 11 e 12)

#### **Tratamento do aborto habitual e ameaça de aborto na deficiência de progesterona**

O uso de DUPHASTON® para os casos de aborto habitual e ameaça de aborto mostra uma redução significativa de 27 e 30 %, respectivamente, na taxa de aborto. (Ref. 13)

#### **Tratamento da Infertilidade devido a Insuficiência Luteínica**

Mulheres com diagnóstico comprovado de deficiência luteínica que usaram DUPHASTON® apresentaram sucesso no tratamento em 68,7 % dos casos. As taxas de gravidez em mulheres com este diagnóstico variaram entre 29,6 %, 31,0 % e 50,0 %. (Ref. 14, 15, 16 e 17)

#### **Tratamento do sangramento uterino disfuncional**

Uso de DUPHASTON® 10mg duas vezes ao dia do 16º ao 25º dia do ciclo reduziu a média de intervalo de 40 para 28 dias e a duração do sangramento menstrual de 6 a 5 dias. (Ref.18)

#### **Suporte ou suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização obtidos por tecnologias de reprodução assistida (FIV – Fertilização In Vitro)**

Uso de DUPHASTON® 10mg três vezes ao dia, iniciando-se no dia da aspiração folicular até a 12ª semana de gestação, apresentou taxas de gravidez de 37,6% , uma diferença de 4,7%; 95% IC: -1,2– 10,6%, quando comparado ao grupo que utilizou a Progesterona Micronizada via vaginal na dose de 200 mg três vezes ao dia. (Ref.19)

#### **Referências bibliográficas**

1. BERGERON, C.; FOX, H. Low incidence of endometrial hyperplasia with acceptable bleeding patterns in women taking sequential hormone replacement therapy with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*, v. 14, p. 275-281, 2000.
2. FERENCZY, A.; GELFAND, M. M.; VAN DE WEIJER, H. M.; RIOUX, J. E. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 beta-estradiol combined with sequential 5-20 mg dydrogesterone. *Climateric*, v. 5, p. 26-35, 2002.
3. OHLENROTH, G.; HATZMANN, W. Die therapie der juvenilen dysmenorrhö mit 6-dehydro-retroprogesteron (The treatment of juvenile dysmenorrhoea with 6-dehydro-retroprogesterone). *Med Welt* 33/17, p. 645-646, 1982.
4. HOULNE, P.; PAUCHET, H. Double-blind clinical study relating to the use of dydrogesterone in severe dysmenorrhoea. *Gynecologie*, v. 31, p. 81-85, 1980.
5. KAISER, E.; WAGNER, TH. A. Die behandlung der endometriose mit dydrogesteron (Treatment of endometriosis with dydrogesterone). *TW Gynäkologie*, v. 2, p. 386-388, 1989.
6. JOHNSTON, W. I. H. Dydrogesterone and endometriosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 83, p. 77-80, 1976.
7. BATTINO, S.; BEN-AMI, M.;GESLEVICH, Y.; WEINER, E.; SHALEV, E. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in women with secondary amenorrhea. *Gynecol Obstet Invest*, v. 42, p. 113-116, 1996.
8. NAKAMURA, S.; DOUCHI, T.; OKI, T.; IJUIN, H.; YAMAMOTO, S.; NAGATA, Y. Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstetrics & Gynecology*, v. 87, n. 5, part I, p. 722-725, 1996.
9. SIMON, J. A. Progestogens in the treatment of secondary amenorrhea. *The Journal of Reproductive Medicine*, v. 44, n. 2, p. 185-189, 1999.
10. SALDANHA, E. F.; TANK, D. K.; CHAINANI, M. S. Dydrogesterone in the management of dysfunctional uterine bleeding. *International Journal of Gynecology & Obstetrics India*, v. I, n. 2, p. 36-39, 1997.
11. KERR, G. D.; DAY, J. B.; MUNDAY, M. R.; BRUSH, M. G.; WATSON, M.; TAYLOR, R. W. Dydrogesterone in the treatment of the premenstrual syndrome. *The Practitioner*, v. 224, p. 852-855, 1980.

12. HOFFMANN, V.; PEDERSEN, P. A.; PHILIP, J.; FLY, P.; PEDERSEN, C. The effect of dydrogesterone on premenstrual symptoms. A double-blind, randomized, placebo-controlled study in general practice. *Scand J Prim Health Care*, v. 6, p-179-183, 1988.
13. EL-ZIBDEH, M. Y. Randomized clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, human chorionic gonadotropin (hCG) or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. *Gynecol Endocrinol*, v. 15(S5), p. 44, 2001.
14. KUPFERMINC, M. J.; LESSING, J. B.; AMIT, A.; YOVEL, I.; DAVID, M. P.; PEYSER, M. R. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction*, v. 5, n. 3, p. 271-273, 1990.
15. KARAMARDINA, L. M.; GRIMES, D. A. Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol*, v. 167, no. 5, p. 1391-1398, 1992.
16. BALASCH, J.; VANRELL, J. A.; MÁRQUEZ, M.; BURZACO, I.; GONZÁLEZ-MERLO, J. Dehydrogesterone versus vaginal progesterone in the treatment of the endometrial luteal phase deficiency. *Fertility and Sterility*, v. 37, n. 6, p. 751-754, 1982.
17. VANRELL, J. A.; BALASCH, J. Insuficiencia luteínica: II. Tratamiento. *Revista Española de Obstetricia y Ginecología*, v. 39, p. 799-804, 1980.
18. TABASTE, JL, SERVAUD M, STEINER E, DABIR P, BENE B, POUZET M. Action de la dydrogestérone dans les troubles des règles post-pubertaires. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1984; 79:19-25.
19. TOURNAYE H, SUKHIKH GT, KAHLER E, GRIESINGER G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2017 May 1;32(5):1019-1027. doi: 10.1093/humrep/dex023.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A didrogesterona é um progestagênio ativo por via oral que produz um endométrio completamente secretório em um útero sensibilizado por estrogênio, e assim, oferecendo proteção contra o aumento do risco de hiperplasia endometrial e/ou carcinogênese induzido pelo estrogênio.

DUPHASTON® é indicado em todos os casos de deficiência de progesterona endógena. A didrogesterona não tem atividade estrogênica, androgênica, termogênica, anabólica ou corticoide.

#### Adolescentes

Dados limitados de ensaios clínicos indicam que a didrogesterona é eficaz no alívio de sintomas de dismenorreia, síndrome pré-menstrual, sangramento uterino disfuncional e ciclos irregulares na população de pacientes com menos de 18 anos de idade de uma maneira semelhante como na população adulta

#### Propriedades Farmacocinéticas

**Absorção:** após administração oral, a didrogesterona é rapidamente absorvida com um  $T_{m\acute{a}x}$  entre 0,5 e 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta da didrogesterona (oral em dose de 20 mg x 7,8 mg de infusão intravenosa) é de 28%.

A tabela a seguir fornece os parâmetros farmacocinéticos da didrogesterona (D) e 20- $\alpha$ -diidrodidrogesterona (DHD) após a administração unitária da dose de 10 mg de didrogesterona:

	<b>D</b>	<b>DHD</b>
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	2,1	53,0
<b>ASC<sub>inf</sub></b> (ng.h/mL)	7,7	322,0

**Distribuição:** após a administração intravenosa de didrogesterona o volume de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 1400L. A didrogesterona e DHD estão mais que 90% ligadas às proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:** Após a administração oral, a didrogesterona é rapidamente metabolizada para DHD. Os níveis de pico do principal metabólito ativo 20- $\alpha$ -diidrodidrogesterona (DHD) está cerca de 1,5 h após a dose. Os níveis plasmáticos de DHD são substancialmente maiores quando comparados com a droga precursora. As razões de ASC



Abbott Laboratórios do  
Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000  
F: (11) 5536-7345

(área sob a curva) e  $C_{\text{máx}}$  de DHD para didrogesteronona estão na ordem de 40 e 25, respectivamente. A média das meias-vida terminal da didrogesteronona e DHD varia entre 5 a 7 horas e de 14 a 17 horas, respectivamente.

Uma característica comum de todos os metabólitos identificados é a conservação da configuração 4,6 dieno-3-ona da droga percursora e a ausência da 17- $\alpha$ -hidroxilação. Isto explica a ausência de efeitos estrogênicos e androgênicos da didrogesteronona.

**Eliminação:** após a administração oral de didrogesteronona, em média 63% da dose é excretada pela urina. A depuração plasmática total é de 6,4 L/min, sendo a excreção completada dentro de 72 horas. A DHD está presente na urina principalmente como um ácido glicurônico conjugado.

**Dependência de dose e tempo:** doses farmacocinéticas simples ou múltiplas são lineares em uma dose oral entre 2,5 e 10 mg. A comparação da cinética da dose simples e de múltiplas doses mostrou que a farmacocinética da didrogesteronona e da DHD não são alteradas como um resultado de doses repetidas. O estado estacionário foi alcançado após 3 dias de tratamento.

#### **Dados de Segurança pré-clínicos**

Dados não clínicos obtidos a partir de estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico não revelaram riscos especiais para humanos.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos mostraram um aumento da incidência de mamilos proeminentes (entre os dias 11 e 19 de idade) e de hipospádia na descendência masculina em altas dosagens não comparáveis à exposição humana. O risco real de hipospádia em humanos não pode ser determinada em estudos animais devido a grandes diferenças das espécies no metabolismo entre ratos e humanos.

Dados limitados de segurança animal sugerem que a didrogesteronona tem prolongado efeitos no parto, o que é consistente com sua atividade progestogênica.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- Neoplasia suspeita ou diagnosticada dependente de progestagênio (ex: meningioma);
- Sangramento vaginal não diagnosticado;
- Nos casos em que é contraindicado o uso de estrogênio mesmo que em combinação com a didrogesteronona.

**Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Advertências e precauções especiais para uso**

Antes de iniciar o tratamento com DUPHASTON® para sangramento anormal, a etiologia do sangramento deve ser esclarecida. Hemorragias e sangramentos de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se a hemorragia ou sangramento de escape aparecer após algum tempo de tratamento, ou continuar após a descontinuação do tratamento, o motivo deve ser investigado, a qual pode incluir biópsia endometrial para excluir uma malignidade endometrial.

##### **Condições que necessitam acompanhamento médico**

Se qualquer uma das condições seguintes estiver presente, tenha ocorrido previamente e/ou se agravou durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser supervisionada atentamente. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer ou se agravarem durante o tratamento com DUPHASTON®, em particular e devendo considerar a interrupção tratamento:

- Porfíria
- Depressão
- Valores da função hepática anormais causados por doença hepática aguda ou crônica

##### **Outras condições**

DUPHASTON® contém lactose monoidratada.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento.

**As seguintes advertências e precauções aplicam-se quando se usa a didrogesteronona em combinação com estrogênios para Terapia de Reposição Hormonal (TRH):**

Veja também as “Advertências e Precauções” na bula do produto com estrogênio.



Abbott Laboratórios do  
Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000  
F: (11) 5536-7345

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) deve ser iniciada somente para sintomas que afetem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente, e a TRH deve ser continuada apenas se o benefício exceder o risco.

Evidências sobre os riscos associados à TRH no tratamento da menopausa precoce são limitadas. Devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, contudo, o equilíbrio entre benefícios e riscos para estas mulheres pode ser mais favoráveis do que em mulheres mais velhas.

#### **Exame médico / Acompanhamento**

Antes de iniciar a TRH ou quando seu uso é retomado após uma interrupção, deve-se realizar um histórico médico completo (incluindo histórico da família). Exame físico (incluindo exame ginecológico e de mamas) deve ser realizado conforme histórico, contraindicações e advertências para uso. Durante o tratamento são recomendados exames periódicos, cuja frequência e natureza são adaptadas individualmente. As mulheres devem ser informadas sobre quais alterações nas mamas devem ser relatadas para o seu médico.

Exames apropriados de imagem, incluindo mamografia, devem ser realizados de acordo com as práticas atualmente aceitas, e modificadas para as necessidades médicas individual de cada mulher.

#### **Hiperplasia endometrial e carcinoma**

Em mulheres com útero intacto o risco de hiperplasia e carcinoma endometrial é aumentado quando estrogênios são administrados isoladamente por períodos prolongados.

A adição de um progestagênio como a didrogesterona ciclicamente por pelo menos 12 dias por um ciclo de 28 dias/mês ou terapia contínua combinada de estrogênio-progestagênio em mulheres não histerectomizadas pode prevenir o excesso de risco associado com estrogênio isolado na TRH.

#### **Câncer de mama**

A evidência geral sugere um aumento no risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênio-progestagênio combinado e, possivelmente, também estrogênio isolado na TRH, que é dependente da duração da TRH.

Terapia combinada de estrogênio-progestagênio: Um estudo randomizado placebo-controlado, o “Women’s Health Initiative Study” (WHI) e estudos epidemiológicos são consistentes na busca de um aumento no risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios-progestagênios combinados para a TRH que torna-se aparente depois de cerca de 3 anos. O excesso de risco torna-se aparente dentro de poucos anos de uso, mas retorna para o nível pré-tratamento dentro de poucos anos (no máximo de 5 anos) após o tratamento ser descontinuado. A TRH, especialmente o tratamento com estrogênio-progestagênio combinado, aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama.

#### **Câncer de ovário**

O câncer ovariano é muito mais raro que o câncer de mama. Evidências epidemiológicas de uma grande meta-análise sugerem um risco ligeiramente aumentado em mulheres tomando estrogênio isolado ou uma combinação estrogênio-progestagênio para TRH, que se torna evidente dentro de 5 anos de uso e diminui ao longo do tempo após a interrupção do tratamento. Em alguns outros estudos, incluindo o estudo WHI sugerem que o uso da TRH combinada pode estar associada a um risco similar ou levemente menor.

#### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

A TRH está associada a um risco de 1,3 a 3 vezes mais alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência de tal evento é maior no primeiro ano de TRH do que nos anos posteriores.

Pacientes com estado trombofílicos conhecido têm um risco aumentado de TEV e a TRH pode aumentar esse risco. A TRH é, portanto, contraindicada para estes pacientes.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem: uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia importante, imobilização prolongada, obesidade (Índice de Massa Corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidez / período pós-parto, lupus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não há um consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.

Como em todas as pacientes em pós-operatórios, medidas profiláticas precisam ser consideradas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Se imobilização prolongada é seguida de uma cirurgia eletiva, recomenda-se a suspensão temporária



Abbott Laboratórios do  
Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000  
F: (11) 5536-7345

da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente tenha recuperado totalmente a sua mobilidade.

Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com um parente de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, a triagem pode ser oferecida após aconselhamento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma proporção de defeitos trombofílicos é identificada pela triagem). Se um defeito trombofílico é identificado em um membro da família ou se o defeito é grave (por exemplo: antitrombina, deficiência de proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.

Mulheres que já estejam em tratamento crônico com anticoagulantes requerem uma avaliação cuidadosa dos riscos-benefícios no uso de TRH.

Se o TEV desenvolve-se depois de iniciada a terapia, a administração do medicamento deve ser descontinuada. As pacientes devem ser avisadas a contatar seu médico imediatamente se elas sentirem um sintoma potencialmente tromboembólico (por exemplo: inchaço doloroso de uma perna, dor torácica súbita, dispneia).

#### **Doença arterial coronariana (DAC)**

Não há evidência em estudos clínicos controlados randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente que receberam TRH combinada de estrogênio e progestagênio ou terapia com estrogênio isolado.

Terapia combinada de estrogênio e progestagênio: o risco relativo de DAC durante o uso da TRH combinada é levemente aumentado. Como o limiar de risco absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos extras de DAC devido a terapia combinada de estrogênio e progestagênio é bem pequeno em mulheres saudáveis próximas da menopausa, mas aumentará com a idade mais avançada.

#### **Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico**

TRH combinada de estrogênio e progestagênio e terapia com estrogênios isolados estão associadas com um aumento de 1,5 vezes no risco de ataque isquêmico. O risco relativo não se alterou com a idade ou tempo desde a menopausa. Entretanto, como o risco limiar de ataque é fortemente dependente da idade, o risco de ataque em mulheres que utilizam a TRH geralmente aumentará com a idade.

#### **Gravidez**

Estima-se que mais de 10 milhões de grávidas foram expostas à didrogesterona. Até o momento, não existem indicações de um efeito nocivo do uso da didrogesterona durante a gravidez.

Alguns progestagênios têm relatado na literatura para ser associado com um aumento no risco de hipospádia. No entanto, devido a fatores de confusão durante a gravidez, nenhuma conclusão definitiva pode ser retirada em relação à contribuição de progestagênios à hipospádia. Estudos clínicos, nos quais um número limitado de mulheres foi tratado com didrogesterona no início da gravidez, não mostraram nenhum aumento no risco. Outros dados epidemiológicos não estão disponíveis até o presente momento.

Efeitos em estudos embrionário-fetal e desenvolvimento pós-natal não clínicos estavam em linha com o perfil farmacológico. Efeitos indesejáveis ocorreram apenas em exposições que excederam a exposição máxima humana consideravelmente, indicando pouca relevância para o uso clínico.

A didrogesterona pode ser usada durante a gravidez se claramente indicada.

#### **Categoria de risco na gravidez: B**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Lactação**

Não existem dados sobre a excreção da didrogesterona no leite materno. Experiência com outros progestagênios indica que progestagênios e os metabólitos passam para o leite materno em pequenas quantidades. Se existe um risco para a criança, este não é conhecido. Portanto, a didrogesterona não deve ser usada durante a amamentação.

#### **Fertilidade**

Não há evidências de que a didrogesterona diminua a fertilidade em doses terapêuticas.

#### **Efeitos na habilidade de conduzir veículos e operar máquinas**

DUPHASTON® não apresenta influência significativa na habilidade de conduzir e operar máquinas.

Raramente, a didrogesterona pode causar sonolência leve e/ou tonturas, especialmente nas primeiras horas após a ingestão. Portanto, cuidados devem ser tomados ao conduzir ou utilizar máquinas.



Abbott Laboratórios do  
Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000  
F: (11) 5536-7345

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados “in vitro” mostram que a maior via metabólica que gera o principal metabólito farmacologicamente ativo 20- $\alpha$ diidroprogesterona (DHD) é catalisada pela aldo-ceto redutase 1 C (AKR 1C) no citosol humano. Próximo ao metabolismo citosólico há transformações metabólicas pelas isoenzimas citocromo P450 (CYPs), quase exclusivamente via CYP3A4, resultando em diversos metabólitos menores. O principal metabólito ativo DHD é substrato da transformação metabólica pelo CYP3A4.

Portanto, o metabolismo da progesterona e DHD podem ser aumentados pelo uso concomitante de substâncias que sabidamente induzem enzimas CYP, tais como anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e preparações à base de plantas contendo, por exemplo, Erva-de-São-João (*Hipericum perforatum*), sálvia ou *Ginkgo biloba*.

Embora o ritonavir e nelfinavir sejam conhecidos como fortes inibidores da enzima citocromo, por outro lado apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides.

Clinicamente, o aumento do metabolismo da progesterona pode levar a redução do efeito.

Estudos “in vitro” mostraram que a progesterona e DHD não inibem ou induzem as enzimas CYP em drogas metabolizadas em concentrações clinicamente relevantes.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e umidade.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 60 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

**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.**

DUPHASTON® 10 mg: comprimidos revestidos redondos, biconvexos, de cor branca, com vinco em um das faces e a inscrição “155” dos dois lados do vinco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses, esquema de tratamento e duração do tratamento deve ser adaptada conforme a severidade da disfunção e a resposta clínica.

Modo usar:

- Tomar os comprimidos de DUPHASTON® com água.
- DUPHASTON® pode ser administrado com ou sem alimentos.
- Caso a paciente tenha que tomar mais de 1 comprimido, distribuí-lo uniformemente ao longo do dia. Por exemplo, tomar 1 comprimido de manhã e outro à noite.
- Sugere-se que a paciente tome os comprimidos no mesmo horário todos os dias.
- O sulco do comprimido não deve ser usado para fracionar a dose.

### Terapia de Reposição Hormonal - TRH

- Em combinação com terapia estrogênica contínua, um comprimido de 10 mg de DUPHASTON® diariamente durante 14 dias consecutivos por ciclo de 28 dias;
- Em combinação com terapia estrogênica cíclica, um comprimido de 10 mg de DUPHASTON® diariamente durante os últimos 12 - 14 dias da terapia estrogênica.

Se as biópsias endometriais ou ultrassom revelarem resposta inadequada à progesterona, deverão ser prescritos 20 mg de DUPHASTON®.

### Dismenorreia

- 10 mg duas vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo.

#### **Endometriose**

- 10 mg duas a três vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo ou continuamente.

#### **Amenorreia secundária**

- Um estrógeno uma vez ao dia, do 1º ao 25º dia do ciclo, junto com 10 mg de DUPHASTON® duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo.

#### **Ciclos irregulares**

- 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo.

#### **Sangramento disfuncional (para deter o sangramento)**

- 10 mg duas vezes ao dia por 5 a 7 dias.

#### **Sangramento disfuncional (para prevenir o sangramento)**

- 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo.

#### **Síndrome pré-menstrual**

- 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo.

#### **Ameaça de aborto**

- 40 mg de uma só vez, e então 10 mg a cada 8 horas até que os sintomas regredam.

#### **Aborto habitual**

- 10 mg duas vezes ao dia até a 20ª semana de gravidez.

#### **Infertilidade por deficiência luteínica**

- 10 mg ao dia, do 14º ao 25º dia do ciclo. O tratamento deverá ser mantido por pelo menos 6 ciclos consecutivos. É recomendável continuar esse tratamento durante os primeiros meses de qualquer gravidez usando as doses indicadas para o aborto habitual.

#### **Suporte ou suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização obtidos por tecnologias de reprodução assistida (FIV – Fertilização In Vitro)**

- 10mg três vezes ao dia, via oral, iniciando-se no dia da aspiração folicular até a 12ª semana de gestação.

Não há evidências relevantes para o uso de didrogesteron antes do início da menstruação. A segurança e eficácia de DUPHASTON® em adolescentes entre 12-18 anos de idade não foi estabelecida.

Em caso de esquecimento a paciente deve ser orientada a esperar até o horário de tomada da próxima dose. A paciente deve ser orientada a não tomar mais do que a dose normal prescrita.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas relatadas mais comuns das pacientes tratadas com didrogesteron em estudos clínicos de indicações de tratamento sem estrogênio são: enxaqueca / cefaleia, náusea, distúrbios menstruais e dor ou sensibilidade nas mamas.

As seguintes reações adversas foram observadas com a frequência indicada abaixo durante estudos clínicos usando didrogesteron (n=3483) em indicações sem o tratamento com estrogênio e de relatos espontâneos:

#### **Reações comuns (≥1/100 e <1/10)**

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia ou enxaqueca;

Distúrbios gastrointestinais: náusea;





Abbott Laboratórios do  
Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000  
F: (11) 5536-7345

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: distúrbios menstruais (incluindo metrorragia, menorragia, oligo/amenorreia, dismenorreia e ciclos irregulares), dor ou sensibilidade nas mamas.

**Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )**

Distúrbios psiquiátricos: humor deprimido;

Distúrbios do sistema nervoso: tontura;

Distúrbios gastrointestinais: vômito;

Distúrbios hepatobiliares: função hepática anormal (com icterícia, astenia ou mal-estar, e dor abdominal);

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: dermatite alérgica (ex. rash, prurido e urticária);

Investigações: aumento de peso.

**Reações raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )**

Neoplasias benignas, malignas, não especificadas (incluindo cistos e pólipos): aumento no tamanho de neoplasias dependentes de progestagênio (por exemplo, meningioma\*);

Distúrbios do sistema hematológico e linfático: anemia hemolítica\*;

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade;

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência;

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: angioedema\*;

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: inchaço das mamas;

Distúrbios gerais e de local de administração: edema.

\* Reações adversas de relatos espontâneos que não foram observadas em estudos clínicos foram atribuídas à frequência "rara" baseada no fato de que o limite superior do intervalo de confiança de 95% da estimativa de frequência não é maior do que  $3/x$ , onde  $x = 3483$  (número total de indivíduos observados em estudos clínicos).

**Reações adversas na população adolescente**

Com base em relatos espontâneos e dados limitados de estudos clínicos, o perfil de reações adversas em adolescentes é esperado que seja semelhante ao observado em adultos.

**Reações adversas que estão associadas ao tratamento de estrogênio-progestagênio:**

- Câncer de mama, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, câncer de ovário;

- Tromboembolismo venoso;

- Infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico.

**Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Dados limitados com relação à superdosagem em humanos são disponíveis. A didrogesteronona foi bem tolerada após dosagem oral (dose máxima diária tomada até esta data em humanos de 360 mg).

Não existem antídotos específicos e o tratamento deverá ser sintomático. Esta informação também é aplicável para superdose em crianças.

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

## III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0347

**Farm. Resp.:** Graziela Fiorini Soares  
CRF-RJ nº 7475

**Registrado e Importado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735 – São Paulo – SP  
CNPJ: 56.998.701/0001-16  
INDÚSTRIA BRASILEIRA



Abbott Laboratórios do  
Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000  
F: (11) 5536-7345

**Fabricado por:** Abbott Biologicals B.V.  
Olst, Holanda

**BU 24**

**ABBOTT CENTER**

Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/08/2018.**

