



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

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 dismenorria; tratamento da endometriose; tratamento da amenorria 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 natural 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 Dismenorria

Usando-se o esquema posológico recomendado, conseguiu-se de 72 a 92% de eficácia com o uso de DUPHASTON® em mulheres com dismenorria 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 Amenorria Secundária

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

Tratamento de Ciclos Irregulares

Cerca de 92% das mulheres que apresentavam ciclos menstruais irregulares e que fizeram uso da didrogesteronona 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)

Os estudos clínicos Lotus I e Lotus II confirmaram o seguinte (Ref. 19 e 20)

Lotus I: Estudo Multicêntrico Duplo-Cego, Duplo-Dummy Randomizado, Dois Braços comparando a eficácia, segurança e tolerabilidade da didrogesteronona oral 30 mg por dia versus Cápsulas Micronizadas intravaginal de Progesterona 600 mg por dia para o suporte à fase Lútea na Fertilização In-Vitro (LOTUS I).

Lotus II: estudo multicêntrico de dois braços, randomizado, aberto, comparando a eficácia, segurança e Tolerabilidade oral de didrogesteronona 30 mg ao dia versus progesterona intravaginal 8% em Gel, 90 mg por dia para o suporte à fase Lútea na Fertilização In Vitro (LOTUS II).

O objetivo primário da não inferioridade da didrogesteronona oral em comparação com a administração intravaginal de progesterona micronizada definido como a presença de batimentos cardíacos fetais às 12 semanas de gestação (10 semanas de gravidez) foi alcançado nos dois estudos.

Na população de pacientes estudada, as taxas de gravidez em 12 semanas de gestação (semana de gravidez 10) foram 37,6% e 33,1% (LOTUS I) e 36,7% e 34,7% (LOTUS II). A diferença na taxa de gravidez entre os dois grupos foram de 4,7 (IC 95%, -1,2; 10,6) (LOTUS I) e 2,0 (IC 95%, -4,0; 8,0) (LOTUS II).

Dentro da amostra de segurança de 1029 indivíduos (LOTUS I) e 1030 indivíduos (LOTUS II) com pelo menos uma dose da medicação em estudo administrada, a incidência dos efeitos mais frequentes de eventos adversos por sistema foi semelhante entre os dois grupos de tratamento.

Devido à natureza da população / indicação estudadas uma taxa de abortamentos é esperada; especialmente até 12 semanas de gestação (semana 10 da gravidez), uma vez que a taxa de gravidez esperada neste momento é cerca de 35%.

O perfil de segurança observado em ambos os estudos LOTUS é o esperado, tendo em conta o perfil de segurança bem estabelecido da didrogesteronona e população estudada / indicação do tratamento. (Ref. 19 e 20)

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-bind 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-bind, 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. KUPFERMINE, 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.
20. GRIESINGER G, BLOCHEEL C, SUKHIKH GT, PATKI A, DHOREPATIL B, YANG DZ, CHEN ZJ, KAHLER E, PEXMAN-FIETH C, TOURNAYE H. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2018 Dec 1;33(12):2212-2221. doi: 10.1093/humrep/dey306.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A didrogesteronona 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 didrogesteronona não tem atividade estrogênica, androgênica, termogênica, anabólica ou corticoide.

Adolescentes

Dados limitados de ensaios clínicos indicam que a didrogesteronona 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 didrogesteronona nos comprimidos revestidos é rapidamente absorvida. Cerca de 3,2 ng/ml e 57 ng/ml de concentrações plasmáticas máximas são atingidas entre 0,5 e 1,5 horas após a dosagem da droga parental didrogesteronona e seu metabólito ativo 20 α -dihidrodidrogesteronona (DHD), respectivamente. As exposições totais ao fármaco ao longo do tempo (ASC) são cerca de 9,1 e 220 ng.hr/ml para didrogesteronona e DHD, respectivamente.

Após uma única dose, o alimento retarda o pico da concentração plasmática de didrogesteronona com aproximadamente 1 hora, resultando em um pico de concentrações plasmáticas de didrogesteronona aproximadamente 20% mais baixo, sem afetar a extensão da exposição à didrogesteronona e DHD.

O efeito observado da ingestão concomitante de alimentos na concentração plasmática máxima de didrogesteronona não é considerada clinicamente relevante. Portanto, DUPHASTON® pode ser tomado independentemente de alimento.

Distribuição: após a administração oral de didrogesteronona o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 22000L. A didrogesteronona e DHD estão mais que 90% ligados às proteínas plasmáticas.

Metabolismo: após a administração oral, a didrogesteronona é rapidamente metabolizada para DHD. Os níveis do principal metabólito ativo 20- α -dihidrodidrogesteronona (DHD) atingem o pico em momentos semelhantes aos da didrogesteronona. Os níveis plasmáticos de DHD são substancialmente maiores quando comparados com a droga precursora. As razões de ASC (área sob a curva) e C_{máx} de DHD para didrogesteronona são de aproximadamente 25 e 20, respectivamente. A média das meias-vida de eliminação terminal de ambos (didrogesteronona e DHD) é cerca de 15 horas.

Uma característica comum de todos os metabólitos identificados é a conservação da configuração 4,6 dieno-3-ona da droga precursora e a ausência da 17- α -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 corporal total aparente de didrogesteronona do plasma é alta em aproximadamente 20 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: as farmacocinéticas de dose única ou múltipla são lineares para o intervalo de dose oral de 2,5 a 20 mg. A comparação da cinética da dose única e de múltiplas doses mostrou que a farmacocinética da didrogesteronona e da DHD não são alteradas como um resultado de doses repetidas. As condições do estado estacionário são geralmente alcançadas 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 didrogesterona 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;
- O suporte à fase lútea como parte de um tratamento de Tecnologia de Reprodução Assistida (TRA) deve ser descontinuado após o diagnóstico de aborto;
- Nos casos em que é contraindicado o uso de estrogênio mesmo que em combinação com a didrogesterona.

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:

- Porfiria
- 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 didrogesterona em combinação com estrogênios para Terapia de Reposição Hormonal (TRH):

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

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 favorável 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 hysterectomizadas pode prevenir o excesso de risco associado com estrogênio isolado na TRH.

Câncer de mama

Evidências gerais demonstram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres utilizando terapia combinada estrogênio-progestagênio ou em mulheres utilizando estrogênio isolado na TRH, que é dependente da duração do tratamento com TRH.

- **Terapia combinada de estrogênio-progestagênio:** o estudo randomizado, controlado por placebo, o estudo “Women’s Health Initiative” (WHI) e uma metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos são consistentes em identificar um aumento no risco de câncer de mama em mulheres que usam estrogênios-progestagênios combinados para a TRH depois de cerca de 3 (1-4) anos.

Resultados de uma grande metanálise mostraram que após a interrupção do tratamento, o risco excessivo diminuirá com o tempo e o tempo necessário para retorno aos níveis basais depende da duração prévia do uso de TRH. Quando a TRH foi realizada por mais de 5 anos, o risco pode persistir por 10 anos ou mais. A TRH, especialmente o tratamento combinado de estrogênio-progestagênio, 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/m²), 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 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 ou do cirurgião dentista.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados “in vitro” mostram que a maior via metabólica que gera o principal metabólito farmacologicamente ativo 20- α 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 didroprogesterona 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 didroprogesterona pode levar a redução do efeito.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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 uma 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 regridam.

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: hemorragia vaginal, enxaqueca / cefaleia, náusea, vômitos, dor abdominal, 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, em dois ensaios clínicos intervencionais

patrocinados pela empresa no suporte à fase lútea como parte de um tratamento de Tecnologias de Reprodução Assistida (TRA) usando didrogesterona (n = 1036) e de relatos espontâneos. As frequências baseiam-se nas abordagens mais conservadoras:

Reações muito comuns (>1/10)

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: hemorragia vaginal

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia ou enxaqueca;

Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito e dor abdominal;

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 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Dados limitados com relação à superdosagem em humanos são disponíveis. A didrogesterona 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 sobre como proceder.

III) DIZERES LEGAIS



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

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

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

BU 28

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/08/2021.

