

MODELO DE BULA

Duphaston® didrogesterona

FORMA FARMACÊUTICA, APRESENTAÇÕES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

DUPHASTON® (didrogesterona) 10 mg é apresentado em cartuchos contendo 14 e 28 comprimidos revestidos para serem administrados por via oral.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de DUPHASTON® (didrogesterona) contém:

didrogesterona 10,0 mg
Excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(lactose monoidratada, hipromelose, amido de milho, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol 400, dióxido de titânio).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

DUPHASTON® (didrogesterona) é um progestágeno ativo por via oral com mecanismo de ação muito similar ao da progesterona normalmente encontrada em seu organismo, que é um hormônio produzido pelos ovários. A ação deste medicamento está condicionada ao seu uso correto, conforme suas indicações e posologia prescrita, sendo que seus efeitos benéficos poderão ser observados no decorrer do tratamento. O início da ação farmacológica de DUPHASTON® é aproximadamente 2,5 horas após a administração.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

DUPHASTON® (didrogesterona) é indicado nos casos em que há deficiência de progesterona e como complemento na terapia hormonal na menopausa.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRA-INDICAÇÕES

DUPHASTON® (didrogesterona) é *contra-indicado* nos casos de:

- *Hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da formulação;*
- *Neoplasia (tumor) diagnosticada ou suspeita dependente de progestágeno;*
- *Sangramento vaginal não diagnosticado;*
- *Se usado para prevenir hiperplasia endometrial (em mulheres usando estrógenos): observar as contra-indicações do uso de estrógenos em combinação com progestágenos, como a didrogesterona.*

ADVERTÊNCIAS

Antes de iniciar o tratamento com DUPHASTON® (didrogesterona) para sangramento anormal, um estudo da origem do sangramento deve ser esclarecido.

Sangramentos de escape podem ocorrer em alguns pacientes.

O tratamento com DUPHASTON® é pouco associado com alterações nas funções do fígado e, ocasionalmente pode ser acompanhado de sintomas clínicos. Assim, DUPHASTON® deve ser usado

SOLVAY FARMA LTDA. Administração: Edifício e Condomínio Plaza Centenário
Av. das Nações Unidas, 12.995 – 29º andar - CEP 04578-000 Brooklin Novo - São Paulo - SP – Brasil
Fone: (0xx11) 5508-1900 - Fax: (0xx11) 5508-1906
Matriz e Fábrica: Rua Salvador Branco de Andrade, 93 - CEP 06760-100 - Taboão da Serra - SP – Brasil
Fone: (0xx11) 4788-8900 - Fax: (0xx11) 4788-8908



com precaução em pacientes com doença aguda do fígado ou com um histórico de doença hepática, desde que os testes da função hepática não tenham retornado ao normal. Em casos de comprometimento hepático grave o tratamento deve ser descontinuado.

PRECAUÇÕES

Condições que necessitam de acompanhamento médico

Se alguma das seguintes condições estiver presente, ocorreu previamente e/ou se agravou durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser supervisionada de perto. Deve-se considerar que estas condições podem ocorrer ou ser agravadas durante o tratamento com DUPHASTON® (didrogesterona) em particular:

1. Porfiria [alteração em enzimas da via metabólica de proteínas (porfirinas) ligada ao ferro (heme)]
2. Depressão

Outras condições

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

Lactose monoidratada: se você possui intolerância a algum tipo de açúcar, contatar o seu médico antes de tomar esse medicamento.

Se DUPHASTON® for administrado em associação com estrógenos (por exemplo, na terapia hormonal), o tratamento não deve ser iniciado ou re-iniciado após sua interrupção sem uma história pessoal e familiar completas, exame físico (incluindo exame ginecológico e das mamas) guiado pela história, contra-indicações e advertências, com frequência e natureza adaptados às necessidades individuais.

Exame regular das mamas, incluindo mamografia, devem ser realizados de acordo com as diretrizes para pacientes saudáveis e de acordo com as necessidades individuais. A paciente deve ser avisada sobre quais alterações nas mamas devem ser informadas ao médico.

Ensaios clínicos e epidemiológicos indicaram que mulheres que tomaram estrógenos, combinações de estrógenos-progestágenos ou tibolona como terapia de reposição hormonal para menopausa por um número de anos têm um relativo aumento no risco de câncer de mama. A terapia de reposição hormonal para menopausa está associada a um aumento no risco relativo de ocorrência de tromboembolismo venoso. Em um grande ensaio clínico em mulheres saudáveis (Estudo WHI – Women’s Health Initiative), foi observado um aumento no risco de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) durante o tratamento com estrógenos equinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona.

Gravidez e lactação

Estima-se que aproximadamente 35 milhões de mulheres foram tratadas com didrogesterona. Apesar de ser difícil estimar o número de gestações, por aproximação pode-se dizer que fetos em útero foram expostos à didrogesterona em cerca de nove milhões de gravidezes. Esta grande exposição na gravidez deve-se ao fato da didrogesterona ter indicações relacionadas à gravidez em grande parte do mundo. De um sistema de vigilância espontâneo, até o momento não há evidências de que a didrogesterona não possa ser usada durante a gravidez.

A didrogesterona é excretada no leite de mães amamentando. Algum risco para o lactente não pode ser excluído. A didrogesterona não deve ser usada durante a amamentação.

Não há evidências de que a didrogesterona diminua a fertilidade.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO NA FAIXA ETÁRIA DE 0 a 18 ANOS.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

A didrogesterona não apresenta influência na habilidade de dirigir e operar máquinas, ou afeta de forma negligenciável.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO.

Não foram realizados estudos de interação.

INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**ASPECTO FÍSICO**

DUPHASTON[®] (didrogesterona) contém comprimidos revestidos de coloração branca.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Os comprimidos de DUPHASTON[®] (didrogesterona) são redondos, biconvexos e com vinco em uma das faces, contendo a inscrição "S" na face lisa e a inscrição "155" nos dois lados do vinco da outra face.

POSOLOGIA

DUPHASTON[®] (didrogesterona) é usado nos tratamentos da:

Terapia Hormonal

- 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[®].

Cólicas menstruais

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.

Sangramento uterino 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.

Ausência de menstruação

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.

Síndrome pré-menstrual

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

Ciclos menstruais irregulares

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.

SOLVAY FARMA LTDA. Administração: Edifício e Condomínio Plaza Centenário
Av. das Nações Unidas, 12.995 – 29º andar - CEP 04578-000 Brooklin Novo - São Paulo - SP – Brasil
Fone: (0xx11) 5508-1900 - Fax: (0xx11) 5508-1906
Matriz e Fábrica: Rua Salvador Branco de Andrade, 93 - CEP 06760-100 - Taboão da Serra - SP – Brasil
Fone: (0xx11) 4788-8900 - Fax: (0xx11) 4788-8908



Infertilidade por deficiência dos hormônios produzidos pelos ovários

10 mg ao dia, do 14^o ao 25^o 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.

INSTRUÇÕES DE USO

A dose diária de DUPHASTON[®] (didrogesterona) deve ser ajustada de acordo com a doença a ser tratada como descrito no item "Posologia".

Não tome mais do que a dose normal prescrita pelo seu médico.

DUPHASTON[®] não é recomendado para uso em pacientes abaixo de 18 anos de idade por haver dados insuficientes de segurança e eficácia.

Conduta em casos de esquecimento de dose (dosagem omitida)

Caso você se esqueça de tomar uma dose de DUPHASTON[®] (didrogesterona) no horário estabelecido pelo seu médico, tome-a assim que possível. Entretanto, se já estiver próximo do horário da dose seguinte, ignore a dose esquecida e tome somente a próxima dose no horário habitual, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico.

Nunca tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

As reações adversas mais freqüentes são: ocorrência de sangramentos de escape, dor de cabeça e enxaqueca.

As reações adversas menos freqüentes são: alterações na função do fígado com coloração amarelada da pele (icterícia), fraqueza, mal-estar e dor abdominal, reações alérgicas da pele como erupção cutânea e coceira, dor ou aumento na sensibilidade das mamas.

As reações adversas muito raras são: reações de hipersensibilidade, angioedema, edema (inchaço) e anemia hemolítica.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Poucos dados são disponíveis com relação à superdosagem em humanos.

A didrogesterona foi bem tolerada após dosagem oral (dose máxima diária tomada até esta data em humanos de 360 mg).

Não há relatos registrados de efeitos colaterais decorrentes de superdosagem. Se uma superdosagem for descoberta nas primeiras 2 a 3 horas e o tratamento for desejável, a lavagem gástrica é recomendável.

Não existem antídotos específicos e o tratamento deverá ser sintomático.

Em caso de ingestão de grandes quantidades deste medicamento procure um médico imediatamente tendo em mãos a embalagem ou bula do medicamento.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

DUPHASTON[®] (didrogesterona) deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura entre 15°C e 30°C e protegido da luz e umidade.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.”

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A didrogesterona é um progestagênio ativo por via oral que produz um endométrio completamente secretório em um útero previamente estimulado por estrógeno, oferecendo assim proteção contra o risco aumentado de hiperplasia endometrial e/ou carcinogênese induzidas pelo estrógeno.

DUPHASTON[®] (didrogesterona) está indicado em todos os casos de deficiência de progesterona endógena. DUPHASTON[®] não tem atividade estrogênica, androgênica, termogênica, anabólica ou corticóide.

Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral de didrogesterona marcada, em média 63% da dose é excretada na urina. Dentro de 72 horas a excreção é completa. A didrogesterona é completamente metabolizada. O principal metabólito da didrogesterona é a 20-alfa-diidrodidrogesterona (DHD) e está presente na urina predominantemente como ácido glicurônico conjugado. Uma característica comum dentre todos os metabólitos isolados é a manutenção da configuração 4,6-dieno-3-ona do composto de origem e a ausência de 17 alfa-hidroxilação. Isto explica a ausência de efeitos estrogênicos e androgênicos da didrogesterona.

Após a administração oral de didrogesterona, as concentrações plasmáticas de DHD são substancialmente mais altas do que da droga de origem. As razões de AUC e C_{max} da DHD em relação à didrogesterona são da ordem de 40 e 25, respectivamente.

A didrogesterona é rapidamente absorvida. Os valores de T_{max} de didrogesterona e DHD variam entre 0,5 e 2,5 horas.

As meias-vidas terminais médias de didrogesterona e da DHD variam entre 5 a 7 horas e 14 a 17 horas, respectivamente.

A didrogesterona não é excretada na urina sob a forma de pregnanediol, como a progesterona. Portanto, a análise da produção de progesterona endógena baseada na excreção de pregnanediol permanece possível.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Terapia Hormonal

Os estudos avaliando a eficácia de didrogesterona para a proteção endometrial na terapia hormonal mostraram eficácia que variou de 90 a 99,7 %^{1,2}.

Tratamento da Dismenorréia

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

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^{5,6}.

Tratamento da Amenorréia Secundária

O índice global de sucesso com o uso de DUPHASTON® para o tratamento da amenorréia secundária em estudos controlados variaram entre 73 e 93 %^{7,8,9}.

Tratamento de Ciclos Irregulares

Cerca de 92 % das mulheres que apresentavam ciclos menstruais irregulares e que fizeram uso da didrogesterona com o intuito de regularizar os ciclos, obtiveram sucesso¹⁰.

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^{11,12}.

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 aborto¹³.

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 %^{14,15,16,17}.

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.

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, P.H.M; RIOUX, J.E. *Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17β-estradiol combined with sequential 5-20 mg dydrogesterone*. Climacteric, v. 5, p. 26-35, 2002.
- 3 – OHLENROTH, G; HATZMANN, W. *Die Therapie der juvenilen Dysmenorrhö mit 6-Dehydro-retro-Progesteron*. Med. Welt 33/17, p. 645-646, 1982.
- 4 – HOULNE, P; PAUCHET, H. *Étude clinique en double aveugle portant sur l'utilisation de la dydrogestérone dans les dysménorrhées sévères*. Gynecologie, v. 31, p. 81-85, 1980.
- 5 – KAISER, E; WAGNER, A. TH. *Die Behandlung der Endometriose mit Dydrogesteron*. 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, January 1976.

- 7 – BATTINO, S; BEM-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, Endometrial Thickness, v. 87, nº 5, Part 1, May 1996.
- 9 – A. SIMON, J. *Progestogens in the Treatment of Secondary Amenorrhea*. The Journal of Reproductive Medicine, 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. 1, nº 2, p. 36-39, 1997.
- 11 – KERR, G.D; DAY, J.B; MUNDAY, R.M; BRUSH, M.G; WATSON, M; TAYLOR, R.W. *Dydrogesterone in the treatment of the premenstrual syndrome*. The Practitioner, v. 224, p. 852-855, August 1980.
- 12 – HOFFMANN, V; PEDERSEN, P.A; PHILIP J; FLY, P; PEDERSEN, C. *The effect of dydrogesterone on premenstrual symptoms*. 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, 15(S5):44, 2001.
- 14 – KUPFERMINC, M.J; LESSING, L.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, nº 3, p. 271-273, 1990.
- 15 – KARAMARDIAN, M.L.; GRIMES, A. D. *Luteal phase deficiency: Effect of treatment on pregnancy rates*. Am J Obstet Gynecol, p. 1391- 1398, November 1992.
- 16 – BALASCH, J; VANRELL, A.J; MÁRQUEZ, M; BURZACO, I; GONZÁLES-MERLO, J. *Dehydrogesterone versus vaginal progesterone in the treatment of the endometrial luteal phase deficiency*. Fertility and Sterility, v.37, nº 6, p. 751-754, June 1982.
- 17 – VANRELL, A; BALASCH, J. *Insuficiencia luteínica: II. Tratamiento*. Ver. Esp. Obst y Gin., v. 39, p.799-804, 1980.

INDICAÇÕES

Terapia Hormonal

Para contrabalançar os efeitos do estrogênio sobre o endométrio durante a terapia hormonal em mulheres com menopausa natural ou cirurgicamente induzida com útero intacto.

Deficiência de Progesterona

Tratamento de deficiências de progesterona, tais como: tratamento da dismenorréia; tratamento da endometriose; tratamento da amenorréia secundária; tratamento de ciclos irregulares; tratamento da síndrome pré-menstrual; tratamento de aborto habitual ou ameaça de aborto, associados com deficiência de progesterona comprovada; tratamento de infertilidade devido a insuficiência lútea.

CONTRA-INDICAÇÕES

DUPHASTON[®] (didrogesterona) é contra-indicado nos casos de:

- Hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da formulação;
- Neoplasia diagnosticada ou suspeita dependente de progestágeno;
- Sangramento vaginal não diagnosticado;

- Se usado para prevenir hiperplasia endometrial (em mulheres usando estrógenos): observar as contra-indicações do uso de estrógenos em combinação com progestágenos, como a didrogesterona.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

DUPHASTON[®] (didrogesterona) deve ser administrado por via oral.

POSOLOGIA

Terapia Hormonal

- Em combinação com terapia estrogênica contínua, um comprimido de 10 mg de DUPHASTON[®] (didrogesterona) 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[®].

Dismenorréia

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

Endometriose

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

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 11^o ao 25^o dia do ciclo.

Amenorréia

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

Síndrome pré-menstrual

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

Ciclos irregulares

- 10 mg duas vezes ao dia, do 11^o ao 25^o 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 20^a semana de gravidez.

Infertilidade por deficiência luteínica

- 10 mg ao dia, do 14^o ao 25^o 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.

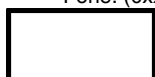
DUPHASTON[®] não é recomendado para uso em crianças abaixo de 18 anos de idade por haver dados insuficientes de segurança e eficácia.

ADVERTÊNCIAS

Advertências e precauções especiais de uso

Antes de iniciar o tratamento com DUPHASTON[®] (didrogesterona) para sangramento anormal, a etiologia do sangramento deve ser esclarecida.

SOLVAY FARMA LTDA. Administração: Edifício e Condomínio Plaza Centenário
Av. das Nações Unidas, 12.995 – 29^o andar - CEP 04578-000 Brooklin Novo - São Paulo - SP – Brasil
Fone: (0xx11) 5508-1900 - Fax: (0xx11) 5508-1906
Matriz e Fábrica: Rua Salvador Branco de Andrade, 93 - CEP 06760-100 - Taboão da Serra - SP – Brasil
Fone: (0xx11) 4788-8900 - Fax: (0xx11) 4788-8908



O tratamento com DUPHASTON® tem sido associado de forma infreqüente com alteração na função hepática, ocasionalmente acompanhada de sintomas clínicos. Assim, DUPHASTON® deve ser usado com precaução em pacientes com doença hepática aguda ou com um histórico de doença hepática, desde que os testes de função hepática não tenham retornado ao normal. Em casos de comprometimento hepático grave o tratamento deve ser descontinuado.

Sangramentos de escape podem ocorrer em algumas pacientes.

Condições que necessitam acompanhamento médico

Se alguma das seguintes condições estiver presente, ocorreu previamente e/ou se agravou durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser supervisionada de perto. Deve-se considerar que estas condições podem ocorrer ou ser agravadas durante o tratamento com Duphaston® (didrogesterona) em particular:

1. Porfíria
2. Depressão

Outras condições

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

Quando se usa didrogesterona na indicação “Para prevenir hiperplasia endometrial em mulheres usando estrógeno”, ver também as advertências em informação do produto da preparação de estrógeno.

Para o tratamento dos sintomas da deficiência de estrógeno em mulheres na pós-menopausa, o tratamento com terapia de reposição hormonal (TRH) deve ser iniciado somente se estes sintomas afetarem adversamente a qualidade de vida. Periodicamente, pelo menos anualmente, uma avaliação cuidadosa das vantagens e desvantagens da TRH deve ser realizada e o tratamento deve ser continuado apenas se as vantagens excederem as desvantagens.

Exame médico / Acompanhamento

- Antes de iniciar a TRH ou, quando se faz uso dela após uma interrupção, deve-se realizar uma história médica completa (incluindo histórico da família). Exame físico (incluindo exame ginecológico e de mamas) deve ser realizado conforme a história, contra-indicações e advertências. Durante o período regular de tratamento são recomendados check-ups, sendo a freqüência e natureza adaptadas para o indivíduo. As mulheres devem ser informadas sobre quais alterações nas mamas devem ser relatadas para o seu médico.
- Exame regular das mamas, incluindo mamografia, deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais para mulheres saudáveis, levando em consideração a necessidade médica individual de cada mulher.

Hiperplasia endometrial

- Uso prolongado de estrógenos sem adição de progestágenos aumenta a chance de hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial em mulheres com útero. Este risco pode ser prevenido em grande parte pela combinação da terapia estrogênica com um progestágeno como a didrogesterona por pelo menos 12 dias por ciclo.

Câncer de mama

- Um estudo randomizado e controlado por placebo, o “Women’s Health Initiative Study” (WHI) e estudos epidemiológicos, incluindo o “Million Women Study (MWS) têm mostrado que em mulheres que tenham tomado estrógenos, combinações de estrógenos com progestágenos ou tibolona como terapia de reposição hormonal (TRH) por um certo número de anos, existe um aumento relativo no risco de câncer de mama. Para todas as TRH este aumento no risco ocorre dentro de poucos anos de uso e aumenta com o período de tratamento contínuo. O risco retorna dentro de poucos anos (um máximo de 5) após o tratamento ser descontinuado para o nível anterior ao tratamento. O MWS mostrou que o risco relativo de câncer de mama em mulheres que foram tratadas com estrógenos eqüinos conjugados (CEE) ou estradiol (E2) foi maior quando um progestágeno foi adicionado. Este risco foi independente do esquema de dosagem usado (seqüencial ou administração contínua de progestágeno) e do tipo de progestágeno.

Tromboembolismo venoso (TEV)

- A terapia de reposição hormonal é associada com um risco relativo mais alto de ocorrência de um tromboembolismo venoso (TEV), seja trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. Um estudo randomizado controlado e estudos epidemiológicos relatam 2 a 3 vezes mais risco de ocorrer tromboembolismo venoso entre usuárias de TRH comparado com mulheres que não fazem TRH. A chance de ocorrência é maior durante o primeiro ano de TRH do que depois.
- Fatores de risco gerais para a ocorrência de TEV são:
 - ✓ Uma história pessoal positiva
 - ✓ Uma história familiar positiva
 - ✓ Obesidade (Índice de massa corporal > 30 kg/m²)
 - ✓ Lupus eritematoso sistêmico (LES)
- Não há consenso com respeito a um possível papel de varicosidades no tromboembolismo venoso.
- Pacientes com história prévia de TEV de repetição ou trombofilia conhecida têm uma chance aumentada de TEV. Reposição hormonal pode aumentar o risco ainda mais. Na presença de um histórico pessoal prévio ou familiar claro de TEV ou abortamento espontâneo de repetição, uma investigação deve ser realizada primeiro para excluir uma predisposição trombofílica. Até uma minuciosa avaliação dos fatores trombofílicos deve ser realizada ou terapia anticoagulante, o uso de TRH nestes pacientes é contra-indicado. Em mulheres que já estão em terapia anticoagulante, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa das vantagens e desvantagens do tratamento.
- A chance de TEV pode aumentar temporariamente durante imobilização prolongada, traumatismos graves ou cirurgias extensas. Como em todas as pacientes pós-operadas, deve-se ter cuidadosa atenção com medidas de prevenção de TEV após a cirurgia. Se após cirurgia eletiva (no abdômen ou ortopédica dos membros inferior em particular) uma imobilização prolongada for esperada, deve-se considerar a interrupção da TRH de 4 a 6 semanas antes da

operação e somente recomeçar a TRH quando a mulher estiver totalmente mobilizada novamente.

- Se o TEV ocorrer após o início da terapia, a administração do medicamento deve ser descontinuada. Pacientes devem ser informados de que eles devem contatar imediatamente o médico se potenciais sintomas tromboembólicos ocorrerem (por exemplo: inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, falta de ar).

Doença cardíaca coronariana

- Estudos controlados randomizados não fornecem qualquer evidência de um efeito favorável da combinação continuada de estrógenos conjugados com acetato de medroxiprogesterona sobre o risco de doença cardíaca coronariana. Dois grandes estudos clínicos (WHI e HERS - Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) mostraram um possível aumento no risco de morbidade cardiovascular durante o primeiro ano de uso e ausência de indicações de um efeito favorável geral.

Acidente cerebrovascular (AVC)

- Em um grande estudo clínico randomizado (estudo WHI) em mulheres saudáveis, como um resultado secundário, um aumento no risco de acidente cerebrovascular isquêmico (AVCI) foi relatado durante o tratamento combinado contínuo de estrógenos conjugados com acetato de medroxiprogesterona.

Gravidez categoria B e lactação

Estima-se que aproximadamente 35 milhões de mulheres foram tratadas com didrogesterona. Apesar de ser difícil estimar o número de gestações, por aproximação pode-se dizer que fetos em útero foram expostos à didrogesterona em cerca de 9 milhões de gravidezes. Esta grande exposição na gravidez deve-se ao fato da didrogesterona ter indicações relacionadas à gravidez em grande parte do mundo. De um sistema de vigilância espontâneo, até o momento não há evidências de que a didrogesterona não possa ser usada durante a gravidez ^{18,19,20,21,22}.

Não existem outros dados epidemiológicos relevantes da didrogesterona disponíveis. Contudo, um recente estudo caso-controle nos Estados Unidos investigando 502 casos com hipospadias e 1286 controles saudáveis sugeriram um aumento de pelo menos duas vezes no risco de hipospadias de segundo/terceiro grau entre meninos nascidos de mães que tomaram progestágenos (predominantemente progesterona) pouco antes ou durante o início da gravidez (OR 2.2, 95% CI 1.0-5.0). A casualidade não é clara como a indicação de progesterona na gravidez pode ser fator potencial de risco para hipospadias. Para a didrogesterona, o risco de hipospadias é desconhecido.

Estudos em animais não indicaram direta ou indiretamente efeitos nocivos em relação à gravidez, desenvolvimento do embrião/feto ou pós-natal. Dados de segurança em animais são limitados com respeito aos efeitos na parturição.

A didrogesterona é excretada no leite de mães amamentando. Algum risco para o lactente não pode ser excluído. A didrogesterona não deve ser usada durante a amamentação.

Não há evidências de que a didrogesterona diminua a fertilidade.

Referências bibliográficas

- 18 – AYDAR, C. K; GREENBLATT, B. R. *6-dehydro-retroprogesterone (Duphaston) an interesting progesterone-like compound*. Internat J. of Fertility, v. 9, nº 4, p. 585-595, Oct. Dec. 1964.
- 19 – ULLERY, C.J; JACOBA C. DENEFF, C. J; HOLZAEPFEL, H. J. *Dydrogesterone Therapy: Clinical Observations and Laboratory Findings in 61 patients*. *Obstetrics and Gynecology*, v. 22, nº 1, p. 38-45, July 1963.
- 20 – SUREAU, C.MM. *Étude clinique de la 5-dehydro-retroprogésterone*. *Societe Nationale de Gynecologie et d'obstetrique de France*, p. 263-269, June 1964.
- 21 – BACKER, H.M. *Isopregnenone (Duphaston) A New progestational Agent*. *Obstetrics and Gynecology*, v. 19. nº 16, p. 724-729, June 1962.
- 22 – TAUSK, M. *Progesterone, Progestational Drugs and Antifertility Agents*. *International Encyclopedia of Pharmacology*, General Summary, Chapter 35, p. 471-492.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

A didrogesterona não apresenta influência na habilidade de dirigir e operar máquinas, ou afeta de forma negligenciável.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

Na foram realizados estudos de interação.

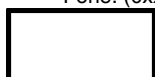
REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas em estudos clínicos e/ou experiência pós-marketing com terapia por didrogesterona são:

- Distúrbios do sistema hematológico e linfático – relatos isolados ou muito raros (<1/10. 000) de anemia hemolítica.
- Distúrbios do sistema imunológico – relatos isolados ou muito raros (<1/10. 000) de reações de hipersensibilidade.
- Distúrbios do sistema nervoso – comum (>1/100, <1/10) cefaléia ou enxaqueca.
- Distúrbios hepatobiliares – incomum (>1/1.000, <1/100) alterações na função hepática,(com icterícia, astenia ou mal-estar, e dor abdominal).
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo - incomum (>1/1.000, <1/100) reações alérgicas cutâneas (ex.: rash, prurido, urticária). Relatos isolados ou muito raros (<1/10. 000) de angioedema.
- Distúrbios do sistema reprodutor e mamas - comum (>1/100, <1/10) sangramentos de escape e incomum (>1/1.000, <1/100) dor ou sensibilidade nas mamas.
- Distúrbios gerais - relatos isolados ou muito raros (<1/10. 000) de edema.

Outras reações adversas obtidas do mercado com freqüência desconhecida em associação ao tratamento com didrogesterona:

SOLVAY FARMA LTDA. Administração: Edifício e Condomínio Plaza Centenário
Av. das Nações Unidas, 12.995 – 29º andar - CEP 04578-000 Brooklin Novo - São Paulo - SP – Brasil
Fone: (0xx11) 5508-1900 - Fax: (0xx11) 5508-1906
Matriz e Fábrica: Rua Salvador Branco de Andrade, 93 - CEP 06760-100 - Taboão da Serra - SP – Brasil
Fone: (0xx11) 4788-8900 - Fax: (0xx11) 4788-8908



Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

- Aumento no tamanho de neoplasias dependentes de progestágenos (Ex. meningioma) (Ver Contra-indicações).

Distúrbios psiquiátricos

- Humor deprimido

Efeitos indesejáveis que estão associados ao tratamento com estrógenos-progestágenos (ver Advertências):

- Câncer de mama
- Hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial
- Tumores dependentes de hormônio sexual (maligno / benigno)
- Trombose venosa
- Infarto do miocárdio, acidente cardiovascular

SUPERDOSAGEM

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 há relatos registrados de efeitos nocivos decorrentes de superdosagem. Se uma superdosagem for descoberta nas primeiras 2 a 3 horas e o tratamento for desejável, a lavagem gástrica é recomendável. Não existem antídotos específicos e o tratamento deverá ser sintomático.

ARMAZENAGEM

DUPHASTON[®] (didrogesterona) deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura entre 15°C e 30°C e protegido da luz e umidade.

Registro M.S.: 1.0082.0154

Farmacêutico responsável: Rogério Márcio Massonetto - CRF SP nº. 22.965

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fabricado por:

Solvay Biologicals B.V.
Veerweg 12-8121 AA
Olst, Overijssel, Holanda

Embalado e distribuído por:

Solvay Farma Ltda.
Rua Salvador Branco de Andrade, 93
Taboão da Serra – SP – Indústria Brasileira
CNPJ: 60.499.639/0001-95

SAC
0800-0141500
www.solvayfarma.com.br