

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duphaston 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de didrogesteron.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 111,1 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película, redondo, biconvexo, ranhurado, branco, com a gravação "155" em cada metade da ranhura, num lado do comprimido.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Endometriose;
- Dismenorreia;
- Infertilidade por insuficiência luteínica;
- Ameaça de aborto;
- Aborto habitual.

Associado ciclicamente à estrogénioterapia em mulheres com útero intacto, Duphaston pode ser administrado em caso de:

- Perturbações da peri- e pós-menopausa, a fim de prevenir a hiperplasia do endométrio;
- Hemorragia uterina disfuncional;
- Amenorreia secundária.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As dosagens, regime posológico e duração de tratamento podem ser adaptadas à gravidade dos sintomas e resposta clínica.

Peri- e Pós-menopausa

Em associação com terapêutica estrogénica cíclica (28 dias):

1-2 comprimidos de Duphaston, diariamente, durante os últimos 12-14 dias do ciclo. Habitualmente, alguns dias após a administração do último comprimido de Duphaston ocorrerá uma hemorragia de privação.

Hemorragia uterina disfuncional

A hemorragia parará com 2 comprimidos de Duphaston, diariamente, durante 5 a 7 dias.

Hemorragias graves ulteriores podem ser prevenidas pela prescrição profilática de 1 comprimido de Duphaston, diariamente, do 11º ao 25º dia do ciclo menstrual.

Em caso de metropatia hemorrágica cística administra-se 1 comprimido de Duphaston, diariamente, do 11º ao 25º dia do ciclo menstrual.

A hemorragia de privação ocorrerá se o endométrio tiver sido adequadamente preparado com estrogénios endógenos ou exógenos.

Amenorreia secundária

Administrar 1 ou 2 comprimidos de Duphaston, diariamente, durante 14 dias na segunda metade teórica do ciclo menstrual, para produzir uma transformação secretora adequada do endométrio, que foi devidamente preparado com estrogénios endógenos ou exógenos.

Regularização do ciclo menstrual

1 comprimido de Duphaston por dia, a iniciar na segunda metade do ciclo menstrual, até ao primeiro dia do ciclo seguinte. O dia em que se inicia e o número de dias de tratamento dependem da duração do ciclo individual.

Endometriose

1 a 3 comprimidos de Duphaston, diariamente, do 5º ao 25º dia do ciclo menstrual ou durante todo o ciclo.

Aconselha-se o início do tratamento com a dosagem mais elevada.

Dismenorreia

1 a 2 comprimidos de Duphaston, diariamente, do 5º ao 25º dia do ciclo menstrual.

Aconselha-se o início do tratamento com a dosagem mais elevada.

Infertilidade por insuficiência luteínica

1 comprimido de Duphaston, diariamente, a iniciar na segunda metade do ciclo menstrual até ao primeiro dia do ciclo seguinte.

O tratamento deve ser mantido durante, pelo menos, três ciclos menstruais consecutivos.

Ameaça de aborto

Pode ser administrada uma dose inicial até 4 comprimidos de Duphaston seguida de 2 ou 3 comprimidos por dia até os sintomas desaparecerem.

Aborto habitual

1 comprimido de Duphaston, diariamente, até à 12ª semana de gestação; a dosagem pode, em seguida, ser progressivamente diminuída. O tratamento deverá preferencialmente iniciar-se antes da concepção. Se, no decurso do tratamento, se manifestar uma ameaça de aborto, o tratamento prossegue tal como descrito para a situação de ameaça de aborto.

Antes da menarca, a utilização de didrogesterona não tem relevância.

A segurança e eficácia de didrogesterona em adolescentes com 12-18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis são descritos na secção 4.8 e 5.1, mas não pode ser efetuada uma recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Para administração de dosagens superiores a 10 mg, as tomas dos comprimidos devem ser repartidas uniformemente ao longo do dia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Neoplasias dependentes do progestagénio diagnosticadas ou suspeita da sua existência (por ex. meningioma);
- Hemorragia vaginal idiopática;
- É necessário considerar as contra-indicações normais para a utilização dos estrogénios quando estes são usados em associação com a didrogesterona;
- Alterações graves da função hepática; tumores hepáticos (anteriores ou atuais); síndrome de Dubin-Johnson; síndrome de Rotor; icterícia;
- Perturbações raras suscetíveis de serem influenciadas por hormonas sexuais (estrogénio-progestativas) e que se manifestam ou se agravam durante a gravidez ou quando se administram essas hormonas; prurido intenso, icterícia obstrutiva, herpes gestacional, porfiria e otosclerose.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de iniciar o tratamento com didrogesterona para a hemorragia uterina disfuncional, a etiologia da hemorragia deve ser clarificada.

Durante os primeiros meses de tratamento pode ocorrer hemorragia de privação e pequenas hemorragias. Se a hemorragia de privação ou ligeiras perdas de sangue ocorrerem algum tempo após o início da terapêutica, ou caso se mantenham após a interrupção do tratamento, deve investigar-se a sua causa, podendo efetuar-se uma biópsia do endométrio para excluir doença maligna do endométrio.

No caso de aborto habitual ou ameaça de aborto deve-se determinar previamente a viabilidade do feto e durante o tratamento a continuação da gravidez deve ser avaliada e/ou se o embrião continua vivo.

Um tratamento progestagénio pode ocultar o início do climatério (ciclo menstrual irregular).

Condições que necessitam de vigilância

Se alguma das seguintes condições está presente, ocorreu previamente, e/ou se agravou durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a doente deve ser cuidadosamente monitorizada. Deve ser tido em consideração que estas condições podem recorrer ou agravar durante o tratamento com didrogesterona, devendo considerar-se a descontinuação do tratamento:

- porfiria
- depressão
- valores da função hepática alterados por doença hepática aguda ou crónica

Outras condições

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

As seguintes advertências e precauções têm aplicação quando se utiliza a didrogesterona em associação com estrogénios na terapêutica hormonal de substituição (THS):

Ver também as advertências e precauções na informação dos medicamentos à base de estrogénios.

Para o tratamento dos sintomas pós menopáusicos, a THS só deve ser iniciada quando os sintomas afetarem seriamente a qualidade de vida. Em todas as situações, deve ser efetuada uma avaliação cuidadosa, pelo menos anualmente, dos riscos e dos benefícios, e a THS só deverá continuar enquanto os benefícios superarem os riscos.

Os riscos associados à THS no tratamento da menopausa prematura têm evidência limitada. Contudo, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres jovens, o balanço dos riscos e benefícios para estas mulheres pode ser mais favorável que em mulheres mais velhas.

Exame médico/monitorização

Antes de se iniciar ou retomar a THS, deve ser elaborada a história clínica pessoal e familiar completa. O exame físico (incluindo a zona pélvica e mama) deve ser orientado pela história clínica e pelas contraindicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, recomendam-se avaliações periódicas, com frequência e natureza adaptadas a cada mulher. As mulheres deverão ser orientadas sobre as alterações da mama que deverão reportar ao seu médico ou enfermeiro (ver "Cancro da mama" abaixo).

Devem ser realizados exames complementares de diagnóstico, incluindo ferramentas de imagiologia apropriadas, como por ex. mamografia, de acordo com as práticas de rastreio atualmente aceites e adaptadas às necessidades clínicas da doente.

Hiperplasia e carcinoma do endométrio

Em mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia e de carcinoma do endométrio está aumentado quando os estrogénios são administrados em monoterapia durante períodos prolongados.

A adição de um progestagénio, tal como a didrogesterona, ciclicamente durante pelo menos 12 dias por mês/ciclo de 28 dias ou terapêutica em associação com estrogénio-progestagénio continuada, nas mulheres não-histerectomizadas pode prevenir o risco adicional associado à THS em monoterapia com estrogénios.

Cancro da mama

A evidência global demonstra um risco aumentado de cancro da mama em mulheres a efetuar THS em associação com estrogénio-progestagénio ou THS em monoterapia com estrogénios, o que depende da duração da THS.

Terapêutica em associação com estrogénio-progestagénio: o ensaio aleatorizado, controlado por placebo, estudo Women's Health Initiative (WHI), e uma meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos, são consistentes na deteção de um aumento do risco de cancro da mama nas mulheres a tomar THS em associação com estrogénio-progestagénio, que se torna evidente após aproximadamente 3 (1 a 4) anos. Os resultados de uma meta-análise extensa demonstraram que, após a interrupção do tratamento, o risco adicional diminuirá ao longo do tempo e que o tempo necessário

para regressar ao estado inicial depende da duração da THS anterior. Se a THS tiver sido utilizada durante mais de 5 anos, o risco poderá persistir durante 10 anos ou mais.

A THS, em particular no tratamento em associação com estrogénio-progestagénio, aumenta a densidade da imagem mamográfica, o que dificulta a deteção radiológica do cancro da mama.

Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama. A evidência epidemiológica de uma meta-análise extensiva sugere um ligeiro aumento do risco em mulheres a tomar THS apenas com estrogénio ou THS em associação com estrogénio-progestagénio, o que se torna evidente no período de 5 anos de utilização e diminui com o tempo após parar o tratamento.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio WHI, sugerem que o uso da THS em associação pode estar associado a um risco semelhante ou ligeiramente inferior.

Tromboembolismo venoso

A THS está associada a um aumento de 1,3 - 3 vezes do risco relativo de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV), como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência deste tipo de evento é mais provável durante o primeiro ano da THS do que posteriormente.

As doentes com estado trombofílico conhecido têm um risco acrescido de TEV e a THS pode aumentar este risco. A THS está, portanto, contraindicada nestas doentes.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem o uso de estrogénios, idade mais avançada, cirurgia major, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m²), gravidez, período pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro.

Não existe consenso quanto ao possível papel das veias varicosas no TEV.

Tal como para todos os doentes no pós-operatório, devem ser consideradas medidas profiláticas do TEV pós-cirúrgico. Quando se prevê que irá ocorrer imobilização prolongada após cirurgia eletiva, recomenda-se a interrupção temporária da THS nas quatro a seis semanas anteriores. O tratamento não deverá ser reiniciado até que a mulher recupere completamente a sua mobilidade.

Nas mulheres sem história pessoal de TEV mas com um familiar em primeiro grau com história de trombose em idade jovem, deve ser efetuado rastreio após aconselhamento cuidadoso relativamente às suas limitações (apenas uma proporção das alterações trombofílicas são identificados por rastreio).

Se uma alteração trombofílica for identificada, e estiver associada a história de trombose familiar ou se uma alteração for 'grave' (por ex. antitrombina, proteína S, ou deficiências na proteína C ou uma combinação de defeitos) a THS está contraindicada.

Mulheres em tratamento crónico com anticoagulante necessitam de uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos da utilização da THS.

Caso se desenvolva TEV após o início da terapêutica, o medicamento deve ser descontinuado. As doentes deverão ser informadas para contactarem imediatamente

o seu médico se se aperceberem de algum sintoma tromboembólico potencial (por exemplo, edema doloroso de um membro inferior, dor torácica súbita, dispneia).

Doença Arterial Coronária (DAC)

Não existe evidência, através de ensaios controlados e aleatorizados, de proteção contra enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DAC, que receberam THS em associação com estrogénio-progestagénio ou com estrogénios em monoterapia.

Terapêutica em associação com estrogénio-progestagénio: O risco relativo da DAC durante o uso de THS em associação com estrogénio-progestagénio está ligeiramente aumentado. Como o risco absoluto base de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC devido à utilização de estrogénio-progestagénio é muito baixo em mulheres perto da menopausa, mas aumenta para mulheres de idade avançada.

AVC isquémico

As terapêuticas em associação estrogénio-progestagénio e estrogénios em monoterapia estão associadas a um aumento até 1,5 vezes do risco de AVC isquémico. O risco relativo não se modifica com a idade ou com o tempo desde o início da menopausa. Contudo, como o risco base do AVC é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC na mulher com THS irá aumentar com a idade.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados in vitro indicam que a via metabólica principal que forma o metabolito farmacologicamente activo 20 α -dihidrodidrogesterona (DHD) é catalisado pela aldoceto redutase 1C (AKR 1C) no citosol humano. Após metabolização no citosol existem transformações metabólicas através das isoenzimas do citocromo P450 (CYPs), quase exclusivamente via CYP3A4, resultando em vários metabolitos menores. O metabolito ativo DHD é substrato para a transformação metabólica pelo CYP3A4.

Como tal, o metabolismo da didrogesterona e DHD poderá estar aumentado pela utilização concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas CYP, tais como, anticonvulsivantes (por ex. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), anti-infecciosos (por ex. rifampicina, rifambutina, nevirapina, efavirenz) e preparações à base de plantas contendo, por ex., Erva de São João (*Hypericum perforatum*), salva ou ginkgo biloba.

Apesar de serem conhecidos como inibidores potentes das enzimas do citocromo, o ritonavir e o nelfinavir têm, por contraste, propriedades indutoras quando administrados concomitantemente com hormonas esteroides.

Clinicamente, o aumento do metabolismo da didrogesterona poderá causar uma diminuição do efeito.

Estudos in vitro mostraram que a didrogesterona e DHD, nas concentrações clínicas relevantes, não inibem ou induzem as enzimas do CYP metabolizadoras de fármacos.

Quando se administra a didrogesterona em combinação com um estrogénio, o tratamento deve ser interrompido no caso de se observarem valores anormais da função hepática ou valores alterados da hemocoagulação, ou no caso de se verificar uma elevação marcada da pressão sanguínea.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estima-se que mais de 10 milhões de grávidas foram expostas à didrogesterona. Até ao presente, não houve notificações de efeitos prejudiciais do uso da didrogesterona na gravidez.

Alguns progestagénios foram identificados na literatura como estando associados a um aumento do risco de hipospádia. Contudo, devido a fatores de confundimento durante a gravidez, não pode ser tirada nenhuma conclusão definitiva relativamente à contribuição da didrogesterona para a hipospádia.

Estudos clínicos, nos quais um número limitado de mulheres foram sujeitas a didrogesterona numa fase precoce da gravidez, não mostraram nenhum aumento no risco.

Não estão disponíveis quaisquer outros dados epidemiológicos até à data.

Os efeitos nos estudos não clínicos de desenvolvimento embrio-fetal e de desenvolvimento pós-natal estavam de acordo com o perfil farmacológico. Ocorreram efeitos indesejáveis apenas em exposições que excederam consideravelmente a exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico (ver secção 5.3).

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

Amamentação

Não existem dados sobre a excreção da didrogesterona no leite materno. A experiência com outros progestagénios indica que estes e os metabolitos passam para o leite materno em pequenas quantidades. Não se sabe se existe um risco para o bebé. Como tal, a didrogesterona não deve ser usada durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da didrogesterona sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Raramente, a didrogesterona pode causar sonolência moderada e/ou tonturas, especialmente nas primeiras horas após a administração. Como tal, deve ter-se precaução quando se conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas notificadas com mais frequência nas doentes tratadas com didrogesterona, nos ensaios clínicos sem indicação de tratamento com estrogénios,

são enxaquecas/cefaleias, náuseas, perturbações menstruais e dor/sensibilidade mamária.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados, com as frequências abaixo indicadas, durante ensaios clínicos utilizando didrogesteron (n=3483) sem indicação de tratamento com estrogénios e nas notificações espontâneas:

Sistema de classificação de órgãos MedDRA	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Aumento do tamanho dos neoplasmas dependentes de progestagénios (por ex. meningioma)*
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia hemolítica*
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor deprimido	
Doenças do sistema nervoso	Enxaquecas/cefaleias	Tonturas	Sonolência
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos	
Afeções hepatobiliares		Alterações da função hepática (com icterícia, astenia ou mal-estar geral, e dor abdominal)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite alérgica (por ex., erupção cutânea, prurido, urticária)	Angioedema*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Perturbações menstruais (incluindo metrorragia, menorragia, oligo/amenorreia, dismenorreia e menstruação irregular)		Tumefação mamária

	Dor/ sensibilidade mamária		
Perturbações gerais e alterações locais de administração			Edema
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	

* Aos efeitos indesejáveis de notificações espontâneas que não foram observados em ensaios clínicos foi atribuída uma frequência de "rara" uma vez que o limite superior do intervalo de confiança de 95% da frequência estimada não é superior a 3/x, onde x = 3483 (número total de indivíduos observados em ensaios clínicos).

Efeitos indesejáveis na população adolescente

Tendo em consideração notificações espontâneas e dados limitados de ensaios clínicos, é expectável que o perfil de reações adversas em adolescentes seja similar ao observado em adultos.

Efeitos indesejáveis que estão associados ao tratamento de um estrogénio com um progestagénio (ver também secção 4.4. e informação do medicamento à base de estrogénios):

- Cancro da mama, hiperplasia do endométrio, carcinoma do endométrio, cancro do ovário;
- Tromboembolismo venoso;
- Enfarte do miocárdio, doença arterial coronária, AVC isquémico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Relativamente à sobredosagem no Homem os dados disponíveis são limitados. A didrogesterona foi bem tolerada após administração oral (a dose máxima diária administrada até à data em humanos foi de 360 mg). Não existem antídotos específicos e o tratamento deverá ser sintomático. Esta informação também é aplicável para sobredosagem em crianças.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico – 8.5.1.3. Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais: Estrogénios e progestagénios: Progestagénios, código ATC: G03DB01

A didrogesteronona é um progestagénio oral ativo, que em mulheres com um útero estimulado previamente com estrogénios, conduz a uma fase secretora do endométrio, portanto, assegura proteção contra o aumento do risco de hiperplasia e/ou carcinogénese do endométrio, induzido por estrogénios. Está indicada em todos os casos de deficiência de progesterona endógena. A didrogesteronona não tem atividade estrogénica, androgénica, termogénica, anabólica e corticoide.

População adolescente

Dados limitados de ensaios clínicos indicam que a didrogesteronona é eficaz no alívio dos sintomas da dismenorreia, síndrome pré-menstrual, hemorragia uterina disfuncional e ciclos irregulares numa população de doentes com idades inferiores a 18 anos de forma semelhante à população de adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a didrogesteronona é rapidamente absorvida com Tmax entre 0,5 e 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta da didrogesteronona (dose oral de 20 mg comparativamente a perfusão endovenosa de 7,8 mg) é 28%.

A tabela seguinte apresenta parâmetros farmacocinéticos da didrogesteronona (D) e do 20 α -dihidrodidrogesteronona (DHD) após administração de uma dose única de 10 mg de didrogesteronona:

	D	DHD
Cmax (ng/mL)	2,1	53,0
AUCinf (ng.h/mL)	7,7	322,0

Distribuição

Após administração intravenosa de didrogesteronona, o volume de distribuição em estado estacionário é aproximadamente 1400 L. A didrogesteronona e DHD ligam-se às proteínas plasmáticas em mais de 90%.

Biotransformação

Após administração oral, a didrogesteronona é rapidamente metabolizada em DHD. Os níveis do principal metabolito ativo DHD atingem o máximo aproximadamente 1,5 h após a dose. Os níveis do DHD são substancialmente elevados comparativamente ao medicamento precursor.

A razão da AUC e Cmax do DHD relativamente à didrogesteronona varia entre 5 e 7 e 14 e 17 horas, respetivamente. As semividas terminais médias da didrogesteronona e DHD variam entre 5 e 7 e 14 e 17h, respetivamente. Uma característica comum de todos os metabolitos caracterizados é a retenção da configuração 4,6 dieno-3-ona do composto precursor e ausência da hidroxilação 17 alfa. Isto explica a falta de efeito estrogénico e androgénico da didrogesteronona.

Eliminação

Após administração oral de didrogesterona marcada, em média 63% da dose é excretada na urina. A depuração plasmática total é 6,4 L/min.

Ao fim de 72 horas a excreção está completa. O DHD está presente na urina predominantemente como conjugado do ácido glucorónico.

Tempo- e dose- dependente

As farmacocinéticas de dose única e doses múltiplas são lineares no intervalo da dose oral de 2,5 a 10 mg. A comparação das cinéticas da dose única e múltipla mostra que as farmacocinéticas da didrogesterona e DHD não são alteradas como resultado de doses repetidas. O estado estacionário foi atingido após 3 dias de tratamento.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para a ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de doses simples e repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos mostraram um aumento da incidência de mamilos proeminentes (entre os dias 11 e 19 de idade) e de hipospadia na descendência masculina, com doses elevadas não comparáveis à exposição humana. O risco atual de hipospadia em humanos não pode ser determinado em estudos animais devido a diferenças major entre as espécies no metabolismo dos ratos e humanos (ver também a secção 4.6).

Dados limitados de segurança em animais sugerem que a didrogesterona tem efeitos prolongadores do parto, o que é consistente com a sua atividade progestagénica.

Avaliação do risco ambiental: estudos de avaliação ambiental demonstraram que a didrogesterona pode representar um risco para o ambiente aquático.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Lactose mono-hidratada;
Hipromelose;
Amido de milho;
Sílica coloidal anidra;
Estearato de magnésio.

Revestimento do comprimido:

- Opadry Y-1-7000 branco (hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E 171)).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 10, 14, 40 e 42 comprimidos em blisters de PVC/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente aquático. Os medicamentos que já não são necessários não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Ireland

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8044719 -10 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alu
Nº de registo: 5782099 -14 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alu
Nº de registo: 8044701 - 40 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alu
Nº de registo: 5782198 - 42 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de julho de 1961
Data da última renovação: 22 de outubro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Março de 2024.