

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
~~FOLLETO INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA AL PROFESIONAL~~
~~DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg~~

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duphaston® comprimidos recubiertos 10 mg

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de didrogesterona.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 111,1 mg de Lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes ver **sección 6.1.**

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto de color blanco, ranurado, biconvexo, redondo, en una cara con la inscripción "155" a ambos lados de la ranura (7 mm de diámetro). La ranura es sólo para facilitar el fraccionamiento para una deglución fácil y no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Para contrarrestar los efectos de los estrógenos en la terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas, con útero intacto.

Deficiencias de progesterona:

- Tratamiento de la Dismenorrea
- Tratamiento de la Endometriosis.
- Tratamiento de la Amenorrea secundaria
- Tratamiento de los Ciclos irregulares
- Tratamiento de la Hemorragia uterina disfuncional
- Tratamiento del Síndrome premenstrual
- Tratamiento de la Amenaza de aborto o
- Tratamiento del Aborto habitual
- Tratamiento de la Infertilidad debida por insuficiencia lútea.
- Soporte de fase lútea como parte de un tratamiento de Tecnología Reproductiva Asistida (TRA)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

4.2 Posología y forma de administración

Producto Duphaston, comprimidos recubiertos 10 mg
SOLID1000608549-31032017

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUCDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

18 OCT 2017

N° Ref.: MT873382/17
N° Registro: F-14429/14
Firma Profesional:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

La posología, la pauta de tratamiento y la duración del mismo se pueden adaptar a la gravedad de la disfunción y la respuesta clínica.

Dismenorrea: 10 o 20 mg de didrogesterona al día desde el día 5 al 25 del ciclo menstrual.

Endometriosis: 10 a 30 mg de didrogesterona al día desde el día 5 al 25 del ciclo o continuamente.

Hemorragia Uterina Disfuncional: cuando el tratamiento se inicia para detener un episodio hemorrágico, se deben administrar 20 o 30mg de didrogesterona al día durante 10 días.

Para el tratamiento continuo, se deben administrar 10 o 20 mg de didrogesterona al día durante la segunda mitad del ciclo menstrual. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerán de la duración del ciclo individual.

La hemorragia por privación ocurre si el endometrio ha sido sensibilizado adecuadamente con estrógeno endógeno o exógeno.

Amenorrea Secundaria: 10 o 20mg de didrogesterona al día, administrados a diario 14 días durante la segunda mitad del ciclo menstrual teórico para producir una transformación secretora óptima de un endometrio que ha sido sensibilizado adecuadamente con estrógeno endógeno o exógeno.

Síndrome Premenstrual: 10mg de didrogesterona dos veces al día, empezando con la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del próximo ciclo. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerán de la duración del ciclo individual.

Ciclos Irregulares: 10 o 20mg de didrogesterona al día empezando con la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del próximo ciclo. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerán de la duración del ciclo individual.

Amenaza de Aborto: puede administrarse una dosis inicial de hasta 40mg de didrogesterona, seguida de 20 o 30mg al día hasta la remisión de los síntomas.

Aborto Habitual: 10 mg de didrogesterona dos veces al día hasta la duodécima semana de embarazo.

Infertilidad por Insuficiencia Lútea: 10 o 20mg de didrogesterona al día, empezando con la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del próximo ciclo. El tratamiento se mantendrá durante al menos tres ciclos seguidos.

Soporte fase lútea como parte de un tratamiento de Tecnología Reproductiva Asistida (TRA): 1 comprimido de Duphaston 10 mg tres veces al día (30 mg diarios) a partir del día de la recuperación del ovocito y continuar durante 10 semanas si se confirma el embarazo.

Terapia Hormonal de Reemplazo:

Producto Duphaston, comprimidos recubiertos 10 mg
SOLID1000608549-31032017



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

- Terapia Secuencial Continua: un estrógeno se administra de forma continua y un comprimido de 10 mg de didrogesterona se añade durante los últimos 14 días de cada ciclo de 28 días, de un modo secuencial.
- Terapia Cíclica: cuando se administra un estrógeno de forma cíclica con un intervalo sin tratamiento, normalmente 21 días de tratamiento y 7 días sin él. Un comprimido de 10mg de didrogesterona se añade durante los últimos 12-14 días de tratamiento estrogénico.
- Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede ajustarse después a 20mg de didrogesterona al día.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de progestágeno.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Contraindicaciones para el uso de estrógenos en combinación con didrogesterona.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con didrogesterona para una hemorragia anormal, se debe aclarar la etiología de la hemorragia. Se pueden producir hemorragias intermenstruales y manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si la hemorragia intermenstrual o el manchado aparecen después de algún tiempo en tratamiento o continúan tras interrumpir el tratamiento se debe investigar la causa, lo que puede incluir biopsia endometrial para descartar neoplasias endometriales malignas.

Trastornos que requieren supervisión

Si está presente cualquiera de los trastornos siguientes, ha aparecido antes y/o se ha agravado durante el embarazo o el tratamiento hormonal previo, se supervisará estrechamente a la paciente. Se ha de tener en cuenta que estos trastornos pueden reaparecer o agravarse durante el tratamiento con didrogesterona y debe considerarse la suspensión de tratamiento:

- Porfiria
- Depresión
- Valores anormales de las pruebas de función hepática debido a enfermedad hepática crónica o aguda.

Otras condiciones:

El tratamiento para el soporte de fase lútea como parte de un tratamiento de tecnología de reproducción asistida (ART) debe interrumpirse al diagnosticar el aborto o aborto espontáneo.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Las advertencias y precauciones siguientes se aplican cuando se utilice la didrogesterona en combinación con estrógenos para terapia hormonal de reemplazo (THR):

Ver también las advertencias y precauciones incluidas en la información del producto del preparado con estrógenos.

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la THR solamente se debe iniciar para síntomas que afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe realizarse una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios, al menos anualmente, y la THR solamente debe mantenerse mientras que los beneficios superen los riesgos.

La evidencia es limitada con respecto a los riesgos asociados a la THR en el tratamiento de la menopausia prematura. Debido al nivel bajo de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, sin embargo, el balance entre beneficios y riesgos puede ser más favorable para estas mujeres que para las mujeres de edad avanzada.

Exploración / Seguimiento Médico:

Antes de iniciar o reinstaurar la THR, se debe realizar una historia clínica personal y familiar completa. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de empleo. Durante el tratamiento, se recomiendan exámenes médicos regulares, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de cada mujer. Las mujeres deben ser advertidas de cuáles son los cambios en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver **CÁNCER DE MAMA** más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de diagnóstico por imagen, p. ej, mamografía, deben realizarse de acuerdo con las prácticas de screening actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada paciente.

Hiperplasia y Carcinoma Endometrial

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial está aumentado si los estrógenos se administran solos durante periodos prolongados.

La adición de un progestágeno, como la didrogesterona, de forma cíclica durante al menos 12 días por ciclo de 28 días/mes o el tratamiento combinado continuo de estrógeno-progestágeno en mujeres no hysterectomizadas, puede impedir el exceso de riesgo asociado a la THR con sólo estrógenos.

Cáncer de Mama

La evidencia global sugiere un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógeno-progestágeno combinado y también posiblemente THR con estrógeno solo, que es dependiente de la duración de la toma de la THR.

Tratamiento combinado de estrógeno y progestágeno: Los resultados de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, el estudio *Women's Health Initiative* (WHI), y de estudios epidemiológicos, son consistentes con un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THR combinado de estrógeno y progestágeno, que es evidente después de unos 3 años. El exceso de riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso, pero retorna al valor basal en unos años (cinco como máximo) después de suspender el tratamiento. La THR, especialmente el tratamiento combinado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar de forma adversa a la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer de Ovario:

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. Evidencia epidemiológica de un extenso meta análisis sugiere un ligero aumento de riesgo para mujeres que toman estrógenos solos o estrógenos combinados con progestágenos THR, que se hacen evidentes dentro de los 5 años de uso y que disminuye luego de parar su uso. Algunos otros ensayos, incluyendo el WHI, sugieren que el uso de THR combinados puede estar asociado un riesgo similar, o algo menor.

Tromboembolia Venosa

La THR está asociado a un riesgo 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de tal acontecimiento es más probable en el primer año de THR que más tarde.

Los pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la THR puede suponer un riesgo añadido. Por tanto, la THR está contraindicada en estas pacientes.

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC >30 kg/m²), embarazo/periodo postparto, Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible rol de las venas varicosas en el TEV.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de cirugía. Si una inmovilización prolongada ha de seguir a cirugía electiva, se recomienda la suspensión temporal de la THR de 4 a 6 semanas antes de la cirugía. No se debe reinstaurar el tratamiento hasta que la mujer haya recuperado completamente la movilidad.

En las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede proponer un screening después de un asesoramiento cuidadoso con respecto a sus limitaciones (sólo una proporción de defectos trombofílicos son identificados por screening). La THR está contraindicada si se identifica un defecto trombofílico que segrega con trombosis en un miembro de la familia o si el defecto es "grave" (p. ej., deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos).

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una cuidadosa consideración de la relación beneficio-riesgo de utilizar THR.

Si se desarrolla TEV después de iniciar la terapia, se debe suspender el medicamento. Se debe indicar a las pacientes que contacten con su médico inmediatamente si experimentan un posible síntoma tromboembólico (p. ej., inflamación dolorosa en una de las piernas, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)

De los ensayos aleatorizados controlados no hay evidencia de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC que recibieron THR con estrógeno solo o combinado con estrógeno-progestágeno.

Tratamiento combinado de estrógeno y progestágeno: El riesgo relativo de EAC durante el uso de THR combinado de estrógeno y progestágeno está ligeramente aumentado. El valor inicial de riesgo absoluto de EAC es muy dependiente de la edad, por tanto, el número de casos adicionales de EAC debidos al empleo de estrógeno-progestágeno es

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

muy bajo en las mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumentará con edad más avanzada.

Accidente Cerebrovascular Isquémico:

En tratamiento con sólo estrógeno y combinado con estrógeno-progestágeno está asociado a un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no se modifica con la edad o el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, el riesgo basal de accidente cerebrovascular es muy dependiente de la edad, por tanto, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THR aumentará con la edad.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa monohidrato.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos in vitro muestran que la principal vía metabólica generando el principal metabolito farmacológicamente activo 20 α dihidroprogesterona (DHD) es catalizada por aldo-ceto reductasa 1C (AKR 1C) en el citosol humano. Cerca del metabolismo citosólico hay transformaciones metabólicas por isoenzimas del citocromo P450 (CYP), casi exclusivamente a través de CYP3A4, lo que resulta en varios metabolitos menores. El principal metabolito activo DHD es sustrato para la transformación metabólica por el CYP3A4.

Por tanto, el metabolismo de progesterona puede aumentar por el uso concomitante de sustancias conocidas por inducir enzimas CYP, tales como anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) y preparados a base de plantas que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), salvia o *Ginkgo biloba*.

Ritonavir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores potentes de enzimas del citocromo, por contraste tienen propiedades inductoras enzimáticas cuando se usan en forma concomitante con hormonas esteroideas. Clínicamente, un aumento del metabolismo de la progesterona puede ocasionar una disminución del efecto.

En estudios in vitro se ha demostrado de la progesterona y DHD no inhiben ni inducen enzimas del CYP metabolizadoras de medicamentos a las concentraciones clínicamente relevantes.

4.6 Uso en poblaciones especiales

4.6.1 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Se calcula que más de 10 millones de embarazadas han sido expuestas a progesterona. Hasta ahora no hay evidencia de un efecto perjudicial del uso de progesterona durante el embarazo.

Se ha notificado en la literatura que algunos progestágenos están asociados a un aumento del riesgo de hipospadias. Sin embargo, debido a los factores de confusión

Producto Duphaston, comprimidos recubiertos 10 mg
SOLID1000608549-31032017

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

durante el embarazo, no se puede sacar una conclusión definitiva con respecto a la contribución de los progestágenos a hipospadias.

No se ha mostrado aumento del riesgo en estudios clínicos, en los que un número limitado de mujeres fueron tratadas con didrogesterona al inicio del embarazo. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos.

Los efectos de los estudios no clínicos de desarrollo postnatal y embriofetal estaban en línea con el perfil farmacológico. Hubo efectos adversos sólo a exposiciones que superaban considerablemente la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico (ver sección 5.3).

La didrogesterona puede usarse durante el embarazo si está claramente indicada.

Lactancia:

No hay datos sobre la excreción de la didrogesterona en la leche materna. La experiencia con otros progestágenos indica que los progestágenos y los metabolitos pasan a la leche materna en cantidades pequeñas. No se sabe si hay un riesgo para el bebé. Por tanto, no se debe utilizar didrogesterona durante el periodo de lactancia.

Fertilidad:

No hay pruebas de que la didrogesterona reduzca la fertilidad a dosis terapéuticas.

4.6.2 Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de la didrogesterona en adolescentes entre 12 a 18 años no se ha establecido. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8, pero no se puede entregar una recomendación.

No hay datos disponibles para el uso en niños menores de 12 años.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La didrogesterona tiene influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Con poca frecuencia, didrogesterona puede provocar somnolencia y / o mareo leve, especialmente en las primeras horas después de la ingesta. Por lo tanto, se debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con más frecuencia de los pacientes tratados con didrogesterona en ensayos clínicos de indicaciones sin tratamiento estrogénico son migrañas/cefalea, náuseas, trastornos menstruales y dolor/sensibilidad en las mamas.

Se han observado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación durante ensayos clínicos utilizando didrogesterona (n=3.483) en indicaciones sin tratamiento con estrógenos y de las comunicaciones espontáneas:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

MedDRA sistema órgano clase	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco Frecuentes ≥1/1.000, <1/100	Raras ≥1/10.000, <1/1.000
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Aumento del tamaño de las neoplasias dependientes de progestágenos (p. ej., meningioma)*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Anemia hemolítica*
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Migrañas/ cefalea	Mareos	Somnolencia
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	
Trastornos hepatobiliares		Alteración de la función hepática (con ictericia, astenia o malestar general y dolor abdominal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica (p.ej. erupción cutánea, prurito, urticaria)	Angioedema*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos menstruales (incluyendo metrorragia, oligomenorrea / amenorrea, dismenorrea y menstruación irregular) Dolor / sensibilidad en las mamas		Agrandamiento de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Edema
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

Producto Duphaston, comprimidos recubiertos 10 mg
 SOLID1000608549-31032017

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

*Las reacciones adversas de la comunicación espontánea, que se han observado en ensayos clínicos, se han atribuido a la frecuencia "rara" en base a que el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la estimación de frecuencia no es mayor de 3/x, donde $x=3.483$ (número total de sujetos observados en ensayos clínicos).

Reacciones adversas en la población adolescente:

En base a los informes espontáneos y a los datos limitados de los ensayos clínicos, es de esperar que el perfil de reacciones adversas en adolescentes sea similar al observado en los estudios.

Reacciones adversas que se han asociado a un tratamiento estrógeno-progestágeno:

(Ver también sección 4.4 y la ficha técnica de la preparación estrogénica).

- Cáncer de Mama, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, cáncer de ovario
- Tromboembolismo venoso
- Infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular isquémico.

Reacciones adversas que se han asociado a un tratamiento de soporte de fase lútea como parte de un tratamiento de Tecnología Reproductiva Asistida (TRA)

La incidencia de los eventos adversos emergentes más frecuentemente notificados (TEAE) en un estudio aleatorizado doble ciego, aleatorio, de dos brazos comparando la Didrogesterona oral versus la progesterona micronizada intravaginal para el soporte de fase lútea en la fertilización in vitro ($n=1029$ sujetos con al menos una dosis de la medicación del estudio administrada) fue similar entre los dos grupos de tratamiento. Los eventos más frecuentes reportados (más o igual al 5% en uno de los grupos de tratamiento, independientemente de la relación) fueron: hemorragia vaginal, náuseas, dolor de procedimiento, dolor de cabeza, dolor abdominal y embarazo bioquímico. El único TEAE relacionado informado en $\geq 2\%$ de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento fue hemorragia vaginal.

Debido a la naturaleza de la población / indicación de pacientes estudiados en este estudio, se espera un número de abortos tempranos / abortos espontáneos; Especialmente hasta las 12 semanas de gestación (semana de embarazo 10), ya que la tasa de embarazo esperado en este momento es de alrededor del 35%.

El perfil de seguridad observado en este estudio es el esperado teniendo en cuenta el perfil de seguridad bien establecido de la didrogesterona y la población / indicación del tratamiento.

4.9 Sobredosis

Los datos disponibles con respecto a sobredosis en humanos son limitados. La didrogesterona fue bien tolerada tras su administración oral (la dosis máxima diaria tomada hasta la fecha por el ser humano es de 360 mg). No hay antidotos específicos y el tratamiento debe ser sintomático. Esta información también es aplicable a la sobredosis en niños.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ~~Sistema genitourinario y hormonas sexuales~~ **Derivados del pregnadieno**

Producto Duphaston, comprimidos recubiertos 10 mg
SOLID1000608549-31032017

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Código ATC: G03DB01.

La didrogesterona es un progestágeno activo por vía oral que produce un endometrio secretor maduro en el útero sensibilizado por estrógenos, ofreciendo así protección contra el aumento del riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial y/o carcinogénesis. Está indicada en todos los casos de deficiencia de progesterona endógena. La didrogesterona no posee actividad estrogénica, androgénica, termogénica, anabólica ni corticoide.

Población adolescente:

Los datos limitados de ensayos clínicos indican que la didrogesterona es eficaz en el alivio de los síntomas de dismenorrea, síndrome premenstrual, hemorragia uterina disfuncional y ciclos irregulares en la población de pacientes menores de 18 años, de un modo similar al de la población adulta.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral la didrogesterona es absorbida rápidamente con un $T_{\max}$ entre 0,5 y 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de la didrogesterona (dosis oral de 20 mg frente a 7,8 mg por perfusión intravenosa) es 28%.

En la tabla siguiente se exponen los parámetros farmacocinéticos de didrogesterona (D) y 20 α -dihidrodidrogesterona (DHD) después de la administración de dosis únicas de 10 mg de didrogesterona.

	D	DHD
$C_{\max}$ (ng/mL)	2,1	53,0
AUC_{inf} (ng·h/mL)	7,7	322,0

Distribución

Después de la administración intravenosa de didrogesterona, el volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 1.400 L. Didrogesterona y DHD se unen a las proteínas plasmáticas en más de un 90%.

Metabolismo

Después de la administración oral, la didrogesterona es rápidamente metabolizada a DHD. Los niveles del metabolito activo principal DHD son máximos unas 1,5 horas postadministración. Las concentraciones plasmáticas de DHD son considerablemente mayores que las del fármaco original. Las relaciones del AUC y la $C_{\max}$ de DHD frente a didrogesterona son del orden de 40 y 25, respectivamente. Las semividas terminales medias de la didrogesterona y la DHD oscilan entre 5 a 7 y 14 a 17 horas, respectivamente. Una característica común de todos los metabolitos determinados es la conservación de la configuración 4,6-dieno-3-ona del compuesto original y la ausencia de 17 α -hidroxilación. Esto explica la ausencia de efectos estrogénicos y androgénicos de la didrogesterona.

Eliminación

Después de la administración oral de didrogesterona marcada, un promedio del 63% de la dosis se excreta en la orina. El aclaramiento plasmático total es 6,4 L/min.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPHASTON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

A las 72 horas de excreción es completa. La DHD está presente en la orina, predominantemente como conjugado del ácido glucurónico.

Dependencias de la dosis y del tiempo

La farmacocinética de dosis múltiples y únicas es lineal en el intervalo de dosis orales de 2,5 a 10mg, La comparación de la cinética de dosis múltiples y únicas demuestra que la farmacocinética de la didrogesterona y DHD no cambia como resultado de administración repetida. El estado estacionario se alcanzó después de 3 días de tratamiento.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos obtenidos de estudios convencionales sobre toxicidad a dosis únicas y a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelan riesgo especial para humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas han demostrado un aumento de la incidencia de pezones prominentes (entre el día 11 y el día 19 de edad) y de hipospadias en la descendencia masculina a dosis altas, no comprobables a la exposición humana. El riesgo real de hipospadias en humanos no puede determinarse en estudios en animales, debido a las diferencias importantes de especie en el metabolismo entre las ratas y el ser humano (ver sección 4.6).

Los datos limitados de seguridad en animales sugieren que la didrogesterona tiene efectos que prolongan el parto, lo que es consistente con su actividad progestogénica,

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro

6.2

Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC/Aluminio. Estuche de cartulina, más folleto de información al paciente, todo debidamente sellado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no usado o material residual debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

SOLID1000608549

Producto Duphaston, comprimidos recubiertos 10 mg

SOLID1000608549-31032017

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

