

z wymienionych poniżej stanów chorobowych. W trakcie leczenia dydrogesteronem może dojść do nawrotu lub pogorszenia następujących stanów chorobowych, które mogą spowodować przerwanie leczenia: porfiria, depresja, nieprawidłowe wartości wyników prób czynnościowych wątroby z powodu ostrej lub przewlekłej choroby wątroby. **Inne stany:** Produkt leczniczy nie powinien być podawany pacjentkom z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą przypadku stosowania dydrogesteronu w skojarzeniu z estrogenem w czasie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ):** Patrz również ostrzeżenia i środki ostrożności w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego estrogen. W przypadkach leczenia objawów związanych z przekwitaniem, HTZ powinna być rozpoczynana jedynie wtedy, gdy objawy te powodują pogorszenie jakości życia. Zawsze powinno rozważyć się ryzyko i spodziewane korzyści związane z leczeniem. Oceny takiej powinno dokonywać się przynajmniej raz w roku, a terapia powinna być kontynuowana, tak długo, jak długo korzyści przeważają nad ryzykiem. Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnego przekwitania są ograniczone. Jednakże, ze względu na niskie ryzyko bezwzględne u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentek może być korzystniejszy niż u starszych kobiet. **Badanie lekarskie/obserwacja:** Przed pierwszorazowym lub ponownym zastosowaniem HTZ należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący pacjentki oraz jej rodziny. Wskazane jest wykonanie badania przedmiotowego (w tym narządów miednicy i piersi) w celu zidentyfikowania przeciwwskazań lub stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie badań okresowych, których częstość powinna być uzależniona od indywidualnych potrzeb. Pacjentki powinny być poinformowane, o konieczności zgłoszenia lekarzowi lub pielęgniarcze wszelkich zaobserwowanych przez nie zmian w obrębie piersi (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednie badania obrazowe np. mammografia, powinny być wykonywane zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami dotyczącymi badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb. **Rozrost i rak błony śluzowej macicy:** U kobiet z zachowaną macicą wzrasta ryzyko rozrostu i rozwoju raka błony śluzowej macicy, gdy długotrwale są stosowane same estrogeny. U kobiet z zachowaną macicą cykliczne dodanie progestagenu takiego jak dydrogesteron przez co najmniej 12 dni w miesiącu, w cyklu 28-dniowym, lub terapia metodą ciągłą złożoną z estrogenem z progestagenem może zapobiec zwiększeniu ryzyka wystąpienia raka endometrium występującemu w HTZ z zastosowaniem samych estrogenów. **Rak piersi:** Dostępne dane sugerują występowanie zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet stosujących HTZ estrogenem z progestagenem i prawdopodobnie także samym estrogenem, co jest uzależnione od czasu trwania HTZ. Leczenie skojarzone estrogenem

z progestagenem: randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) i badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących HTZ estrogenem z progestagenem, które staje się widoczne po 3 latach leczenia. Wzrost ryzyka uwiadcza się w ciągu kilku lat leczenia, ale wskaźniki ryzyka powracają do wartości wyjściowych po kilku (najczęściej pięciu) latach od zakończenia leczenia. HTZ, szczególnie obejmująca skojarzone stosowanie estrogenów i progestagenów, prowadzi do wzrostu gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi metodą radiologiczną. **Nowotwór jajnika** Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwiadcza się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów. Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8 ChPL). **Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa:** HTZ wiąże się z 1,3 - 3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ŻChZZ jest większe w czasie pierwszego roku stosowania HTZ niż w latach późniejszych. U pacjentek ze skłonnością do zakrzepów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest zwiększone. HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. Dlatego też, HTZ jest przeciwwskazana w tej grupie pacjentek. Rozpoznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują: stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże operacje chirurgiczne, przedłużone unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała > 30 kg/m<sup>2</sup>), ciążę, okres połogu, tocząc rumieniowaty układowy i raka. Nie ma jednoznacznych ustaleń dotyczących potencjalnego wpływu żyłaków na wystąpienie epizodu ŻChZZ. U wszystkich pacjentów po operacji chirurgicznej, należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę ŻChZZ. W przypadku przewidywanego przedłużonego unieruchomienia po zabiegu operacyjnym zaleca się odstawienie HTZ na cztery do sześciu tygodni wcześniej. Leczenie można wznowić po powrocie pacjentki do pełnej aktywności ruchowej. U pacjentek bez ŻChZZ w wywiadzie, u których wystąpiły przypadki zakrzepicy w młodym wieku u krewnych w pierwszej linii pokrewieństwa można zaproponować badania przesiewowe po dokładnym przedstawieniu ich ograniczeń (badania przesiewowe wykrywają tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych). HTZ jest przeciwwskazana, jeśli zaburzenia zakrzepowe, które spowodowały zakrzepicę zostaną stwierdzone wśród członków najbliższej rodziny lub zaburzenie zostało sklasyfikowane jako ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S, białka C lub kombinacja tych zaburzeń). U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwwzakrzepowe należy szczególnie dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed włączeniem HTZ. W przypadku występie-

nia ŻChZZ po rozpoczęciu leczenia HTZ należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego. Należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem po stwierdzeniu potencjalnych objawów ŻChZZ (np. bolesnego obrzęku nóg, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności). **Choroba niedokrwienna serca:** Randomizowane, kontrolowane badania nie potwierdziły ochronnego wpływu stosowania HTZ złożonej (z zastosowaniem estrogenu i progestagenu) oraz samym estrogenem na zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego u kobiet z lub bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca. Leczenie skojarzone estrogenem z progestagenem: względne ryzyko choroby niedokrwiennej serca w czasie stosowania HTZ estrogenem z progestagenem jest nieznacznie zwiększone. Początkowe bezwzględne ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest silnie zależne od wieku. Liczba nowych przypadków wystąpienia choroby niedokrwiennej serca z powodu stosowania estrogenów z progestagenami jest bardzo mała u zdrowych kobiet zbliżających się do menopauzy, ale wzrasta wraz z wiekiem. **Niedokrwienny udar mózgu:** Leczenie skojarzone estrogenem z progestagenem i samym estrogenem jest związane z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się wraz z wiekiem lub z wpływem czasu od menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że początkowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie zależne od wieku, ryzyko całkowite udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrósł wraz z wiekiem. **Substancje pomocnicze:** Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane.** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentek przyjmujących dydrogesteron w czasie badań klinicznych we wskazaniach do stosowania bez estrogenu to: migrena, bóle głowy, nudności, zaburzenia miesiączkowania, bolesność i (lub) tkliwość piersi. W czasie badań klinicznych z zastosowaniem dydrogesteronu (n=3483) we wskazaniach do stosowania bez estrogenu oraz ze zgłoszeń spontanicznych zaobserwowano następujące działania niepożądane z częstością podaną poniżej: Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA; Częstość (\*1/100 do <1/10); Niezbyt często (\*1/1 000 do <1/100); Rzadko (\*1/10 000 do <1/1 000). Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): Rzadko - Zwiększenie wielkości nowotworów zależnych od progestagenów (np. oponiak)\*. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Rzadko - Niedokrwistość hemolityczna\*. Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często - Obniżony nastrój. Zaburzenia układu immunologicznego: Rzadko - Reakcje nadwrażliwości. Zaburzenia układu nerwowego: Często - Migreny, bóle głowy; Niezbyt często - Zawroty głowy; Rzadko - Senność. Zaburzenia żołądka i jelit: Często - Nudności; Niezbyt często - Wymioty. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Niezbyt często - Zaburzenia czynności wątroby (z żółtaczką, osłabie-

niem lub złym samopoczuciem i bólami brzucha). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Niezbyt często - Alergiczne reakcje skórne (np. wysypka, świąd, pokrzywka); Rzadko - Obrzęk naczyńioruchowy\*. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Często - Zaburzenia miesiączkowania (takie jak: krwotok maciczny, obfite krwawienie, skąpe miesiączki, brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, nieregularne miesiączki), bolesność i (lub) tkliwość piersi; Rzadko - Obrzęk piersi. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Rzadko - Obrzęki. Badania diagnostyczne: Niezbyt często - Zwiększenie masy ciała. \*Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych, które nie były obserwowane w trakcie badań klinicznych zostały zakwalifikowane do częstości „rzadko”, ponieważ oszacowana częstość ich występowania była niższa od górnej granicy 95% przedziału ufności, który wynosił 3/x, gdzie x=3483 (całkowita liczba pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych). **Działania niepożądane w populacji młodziwej:** Na podstawie zgłoszeń spontanicznych i ograniczonych danych z badań klinicznych wydaje się, że profil bezpieczeństwa u młodzieży będzie podobny do obserwowanego u dorosłych. **Działania niepożądane związane z leczeniem estrogenem z progestagenem (patrz także punkt 4.4 i Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego estrogen):** Rak piersi, rozrost błony śluzowej macicy, rak błony śluzowej macicy, rak jajnika; Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ); Zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwiennej serca, udar niedokrwienny mózgu. **Podmiot odpowiedzialny.** Mylan Healthcare Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał.** Pozwolenie nr 8685, wydane przez Prezesa URPL, WMIPB. **Kategoria dostępności.** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp. Niniejsza informacja została przygotowana 24.04.2018 na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Duphaston zatwierdzonej 13.03.2018, z którą należy zapoznać się przed zastosowaniem leku. Dodatkowe informacje dostępne są w Mylan Healthcare Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa, tel. 22 546 64 00, fax: 22 546 64 02. SP-14249

Na podstawie:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Duphaston – 13.03.2018.
2. Trivedi N. et al., Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. Gynecol Endocrinol. 2016 Aug; 32(8):667–671. Epub 2016 Mar 7.

DUP-2019-0092

# Duphaston

dydrogesteron

## w zaburzeniach miesiączkowania



# Duphaston

dydrogesteron

## Terapia dydrogesteronem nieregularnych cykli miesięczkowych:



reguluje cykl miesięczkowy<sup>2</sup>



wpływa na zmniejszenie utraty krwi oraz skraca czas trwania krwawienia miesięczkowego<sup>2</sup>



normalizuje czas trwania cyklu miesięczkowego<sup>2</sup>



zmniejsza dolegliwości bólowe w czasie menstruacji<sup>2</sup>

### ZABURZENIA MIESIĄCZKOWANIA – SCHEMAT DAWKOWANIA

Wskazanie	Dzień cyklu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS)*																														2 tabletki × 10 mg/dobę w drugiej połowie cyklu do pierwszego dnia kolejnego cyklu*.
Bolesne miesiączkowanie																														1 lub 2 tabletki × 10 mg/dobę od 5 do 25 dnia cyklu.
Nieregularne cykle miesięczkowe*																														1 lub 2 tabletki × 10 mg/dobę do 1 dnia kolejnego cyklu.
Wtórny brak miesiączki																														1 lub 2 tabletki × 10 mg/dobę przez 14 dni w drugiej części założonego cyklu miesięczkowego.

### Nieprawidłowe krwawienie z macicy

	Dzień cyklu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
W celu zatrzymania krwawienia																														2 tabletki lub 3 tabletki × 10 mg/dobę przez okres 10 dni.
Podawanie w sposób ciągły																														1 lub 2 tabletki × 10 mg/dobę w czasie drugiej części cyklu*.

\* Dzień rozpoczęcia leczenia i liczba dni, w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od indywidualnej długości cyklu miesięczkowego każdej pacjentki.

Duphaston – informacja o leku.

**Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana.** Duphaston, 10 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego.** Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg dydrogesteronu (*Dydrogesteronum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 111,1 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).** **Postać farmaceutyczna.** Tabletki powlekane. Okrągła, obustronnie wypukła, podzielna, biała tabletką powlekana, z napisami „155” po obu stronach linii podziału na jednej stronie tabletki (wymiary: 7 mm). Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko rozkruszenie w celu połknięcia, a nie podział na równe dawki. **Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania.** **Niedobory progesteronu:** leczenie bolesnego miesiączkowania, leczenie endometriozy, leczenie wtórnego braku miesiączki, leczenie nieregularnych cykli miesięczkowych, leczenie nieprawidłowych krwawień z macicy, leczenie zespołu napięcia przedmiesiączkowego, leczenie poronień zagrażających, leczenie poronień nawykowych, leczenie bezpłodności związanej z niewydolnością ciała żółtego. **Hormonalna terapia zastępcza:** Przeciwdziałanie wpływowi nie zrównoważonego stężenia estrogenów na błonę śluzową macicy, podawaniem w ramach hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zachowaną macicą, z zaburzeniami spowodowanymi przez naturalną lub indukowaną chirurgicznie menopauzę. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie, schemat leczenia i czas trwania leczenia może być dostosowany do ciężkości zaburzenia i odpowiedzi klinicznej. **Bolesne miesiączkowanie:** 10 mg lub 20 mg na dobę od 5 do 25 dnia cyklu. **Endometrioza:** 10 mg do 30 mg na dobę od 5 do 25 dnia cyklu lub w sposób ciągły. **Nieprawidłowe krwawienie z macicy:** jeśli leczenie jest rozpoczynane w celu zatrzymania krwawienia, należy podawać 20 mg lub 30 mg dydrogesteronu na dobę przez okres do 10 dni. Przy podawaniu w sposób ciągły, należy stosować 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę w czasie drugiej części cyklu miesięczkowego. Dzień rozpoczęcia leczenia i ilość dni, w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od indywidualnej długości cyklu miesięczkowego każdej pacjentki. Krwawienie z odstawienia występuje, jeśli wzrost endometrium został wcześniej wystarczająco pobudzony przez endogenny lub egzogenny estrogen. **Wtórny brak miesiączki:** należy podawać 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę przez 14 dni drugiej części założonego cyklu miesięczkowego w celu uzyskania optymalnej przemiany wydzielniczej endometrium, wcześniej wystarczająco pobudzonego przez endogenny lub egzogenny estrogen. **Zespół napięcia przedmiesiączkowego:** 10 mg dwa razy na dobę rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Dzień rozpoczęcia leczenia i ilość dni,

w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od długości cyklu miesięczkowego pacjentki. **Nieregularne cykle:** 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Dzień rozpoczęcia leczenia i ilość dni, w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od długości cyklu miesięczkowego pacjentki. **Poronienie zagrażające:** dawka początkowa do 40 mg w pojedynczej dawce, a następnie 20 mg lub 30 mg na dobę do ustąpienia objawów. **Poronienie nawykowe:** 10 mg dydrogesteronu dwa razy na dobę do 12 tygodnia ciąży. **Bezpłodność związana z niewydolnością ciała żółtego:** 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej trzy kolejne cykle. **Hormonalna terapia zastępcza:** Terapia ciągła sekwencyjna: estrogen podawany jest w sposób ciągły i dodawana jest jedna tabletką 10 mg dydrogesteronu na dobę w trakcie ostatnich 14 dni każdego 28-dniowego cyklu, w sposób sekwencyjny. Terapia cykliczna: estrogen jest podawany cyklicznie z przerwami w przyjmowaniu produktu leczniczego, zwykle przez 21 dni z 7 dniami przerwy. Jedna tabletką dydrogesteronu 10 mg na dobę jest dodawana przez ostatnich 12–14 dni terapii estrogenowej. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawka może być zwiększona do 20 mg dydrogesteronu na dobę. Nie poleca się stosowania dydrogesteronu przed pierwszą miesiączką. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dydrogesteronu u młodzieży w wieku 12–18 lat. Obecnie dostępne dane zostały przedstawione w rozdziale 4.8 i 5.1, jednak nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej. **Droga podania:** Podanie doustne. Przy przyjmowaniu większych dawek, tabletki powinny być zażywane w równych dawkach rozłożonych w ciągu dnia. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL. Rozpoznanie lub uzasadnione podejrzenie występowania nowotworów zależnych od progestagenów (np. oponiak). Krwawienie z pochwy o nieustalonej przyczynie. W przypadku równoczesnego stosowania estrogenów z dydrogesteronem należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania estrogenów. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Przed rozpoczęciem leczenia dydrogesteronem nieprawidłowych krwawień z pochwy należy wyjaśnić ich etiologię. W trakcie pierwszych miesięcy terapii mogą pojawić się krwawienia i plamienia. W przypadku pojawienia się tych objawów dopiero po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymywania się ich po przerwaniu leczenia należy przeprowadzić badania mające na celu rozpoznanie ich przyczyny. Badania te mogą obejmować wykonanie biopsji błony śluzowej macicy w celu wykluczenia nowotworu złośliwego. **Stany, które wymagają obserwacji:** Pacjentkę należy poddawać ścisłej obserwacji, jeżeli występują u niej, występowały w przeszłości, uległy nasileniu w trakcie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, jakiegokolwiek