

Serophene®

citrato de clomifeno

Para uso oral
USO ADULTO

Forma farmacêutica:
comprimidos

Apresentações:
Caixa contendo 1 blister com 10 comprimidos
Caixa contendo 3 blisters com 10 comprimidos cada

Cada comprimido contém 50mg de citrato de clomifeno.

INFORMAÇÕES À PACIENTE

Serophene® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da umidade.

Nestas condições de conservação, Serophene® tem prazo de validade de 3 anos.

Serophene® é indicado para o tratamento da falha ovulatória nas mulheres que desejam engravidar. A ovulação ocorre, mais frequentemente, 6 a 12 dias após a série de tratamento.

A incidência de gravidez múltipla é aumentada quando a concepção ocorre durante um ciclo em que o produto foi usado.

Serophene® não deve ser administrado durante a gestação. O tratamento deverá ser suspenso imediatamente se ocorrer gravidez.

INFORME SEU MÉDICO SOBRE A OCORRÊNCIA DE GRAVIDEZ NA VIGÊNCIA DO TRATAMENTO OU APÓS SEU TÉRMINO.

INFORME SEU MÉDICO SE ESTÁ AMAMENTANDO. NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

Reações adversas

Os efeitos colaterais mais comuns são: ondas de calor, desconforto abdominal (distensão, timpanismo, dor ou sensibilidade local), aumento dos ovários e visão turva. Embora tais efeitos sejam de natureza leve, devem ser comunicados ao médico responsável.

Ainda podem ocorrer náuseas, vômitos, aumento da tensão nervosa, depressão, fadiga, tonturas, insônia, dores de cabeça, pequenas perdas sanguíneas intermenstruais, dores nos seios, urticária, aumento da frequência urinária e queda de cabelo moderada e reversível.

Não use medicamentos durante o tratamento com Serophene® sem o conhecimento do seu médico.

INFORME SEU MÉDICO SOBRE O APARECIMENTO DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Serophene® é citrato de clomifeno, composto não esteróide indicado na indução da ovulação.

Serophene® pode induzir a ovulação em mulheres com ciclo menstrual anovulatório, respeitadas algumas condições básicas (particularmente, que não haja insuficiência primária da hipófise ou do ovário).

Serophene® não possui atividade prostestacional, androgênica ou anti-androgênica.

Quando administrado à mulheres em anovulação, aparecem sinais que podem presumir uma indução da ovulação, na maioria das pacientes adequadamente selecionadas. Diferentes estudos clínicos demonstraram a ação de Serophene® em mulheres com infertilidade por ciclos anovulatórios, que puderam engravidar e completar a gravidez a termo, com parto e crianças normais.

Entre os vários critérios para a ovulação incluem-se: um pico de ovulação medido pela excreção de estrógenos seguido de avaliação bifásica da temperatura corporal basal, excreção urinária de pregnanediol em níveis pós-ovulatórios e achados histológicos endometriais característicos da fase lútea.

Indicações

Serophene® é indicado para o tratamento da falha ovulatória (anovulação) em mulheres que desejam engravidar. É indicado somente para pacientes com disfunção ovariana.

Entre os diagnósticos associados mais comuns, incluem-se: síndrome do ovário policístico, amenorréia da lactação, amenorréia psicogênica e certos casos de amenorréia secundária de etiologia indeterminada. Como diagnóstico adicional inclui-se a amenorréia pós-contraceptivo oral.

Serophene® está indicado para o tratamento da anovulação em mulheres inférteis cuidadosamente selecionadas e que desejam engravidar. Nestas pacientes a ovulação ocorrerá em, aproximadamente, 70% dos casos e (desde que não haja outras causas para a infertilidade nas mulheres ou em seus parceiros) cerca de 30% delas engravidarão. É digno de se notar que os dados de onde estas percentagens foram deduzidas incluíam pacientes que eram solteiras (incluindo algumas que não desejavam engravidar durante o tratamento ou que tinham outros impedimentos em relação à gravidez), além da disfunção ovulatória.

A ovulação ocorre mais frequentemente de 6 a 12 dias após a série de Serophene®. Desta forma, o coito deve ser programado para coincidir com o tempo previsto para a ovulação. Embora não haja evidência de "efeito retardado" do Serophene®, têm sido notados, em algumas pacientes, ciclos ovulatórios espontâneos persistentes após o tratamento.

Ótimos níveis de estrogênio endógeno (avaliados pelo esfregaço vaginal, biópsia endometrial, dosagem de estrogênio urinário ou sangramento em resposta à progesterona), são prognósticos favoráveis ao tratamento com Serophene®, embora níveis estrogênicos reduzidos nem sempre excluam a possibilidade de sucesso terapêutico. O tratamento com Serophene® é ineficaz em pacientes nas quais a deficiência pituitária ou ovariana primária impede a possibilidade de estimulação normal. Algumas pacientes anovulatórias que parecem responder ao Serophene®, mas que realmente não ovularam ou cujas fases luteínicas são tão curtas que a oportunidade concepção é limitada, podem beneficiar-se pelo uso de injeções de gonadotrofina coriônica humana (hCG), acompanhando as séries de Serophene®, aproximadamente, no tempo previsto de ovulação. Pacientes inférteis com Síndrome do Ovário Policístico que não responderam à recessão cuneiforme dos ovários podem responder ao Serophene®.

Contra-indicações

Gravidez: Embora não haja evidências de que Serophene® tenha efeitos prejudiciais sobre o feto humano, ele não deve ser administrado no caso de suspeita de gravidez ou durante a gestação, pois tais efeitos foram observados em animais, quando empregado em altas doses no animal prenhe.

A fim de se evitar o uso inadvertido de Serophene® no início de gravidez, a temperatura basal deve ser registrada durante os ciclos de tratamento e a paciente deve ser cuidadosamente observada para se determinar a ocorrência de ovulação. Se a temperatura basal for bifásica e não for seguida de menstruação após o uso de Serophene®, a paciente deve ser cuidadosamente examinada e deve ser realizado um teste de gravidez.

Hepatopatia: Serophene® não deve ser administrado à pacientes com distúrbio hepático declarado com histórico de disfunção hepática.

Hemorragia Uterina Anormal: Serophene® é contra-indicado à pacientes com hemorragia uterina anormal, até que se determine a causa do sangramento. É muito importante assegurar-se que lesões neoplásicas não passem despercebidas.

Precauções e advertências

Sintomas Visuais

As pacientes devem ser advertidas de que, vista turva ou outros sintomas visuais podem ocasionalmente ocorrer durante o tratamento com Serophene®. Recomenda-se que as pacientes evitem dirigir e/ou operar máquinas

consideradas perigosas. O significado desses sintomas ainda não foi esclarecido. Se eles ocorrerem, deve-se suspender o tratamento e fazer uma completa avaliação oftalmológica. Nenhuma outra série de Serophene® deve ser iniciada antes do diagnóstico adequado desses sintomas.

Diagnóstico prévio antes de iniciar o tratamento com Serophene®

Avaliação e seleção cuidadosa das pacientes, bem como rigorosa atenção para as instruções posológicas, contra-indicações e reações adversas, são precauções importantes.

Deve ser realizado um exame pélvico completo antes de se iniciar o tratamento com Serophene® e o mesmo deve ser repetido antes do início de outra série, pois como Serophene® estimula os ovários, pode causar, em algumas pacientes, um aumento anormal dos mesmos devido a uma possível super-estimulação.

Com exceção das pacientes que apresentam a Síndrome do Ovário Policístico, Serophene® não deve ser utilizado na presença de Cistos Ovarianos, uma vez que pode ocorrer um aumento adicional dos ovários.

Uma vez que a incidência de câncer endometrial e de distúrbios ovulatórios aumentam com a idade, deve-se realizar sempre uma biópsia endometrial para excluir a possibilidade dessas causas em cada paciente. Da mesma forma, são necessárias medidas diagnósticas completas se houver presença de hemorragia uterina anormal, antes de iniciar o tratamento.

Estimulação ovariana durante o tratamento com citrato de clomifeno (Serophene®)

Pacientes comprovadamente portadoras de ovário policístico devem receber as menores doses possíveis de Serophene®, compatíveis com a expectativa de resultados favoráveis. Deve-se ter em mente que o aumento máximo dos ovários, pode não surgir até vários dias após o término do ciclo terapêutico. As pacientes com queixas de dores pélvicas, após o uso de Serophene®, devem ser examinadas com cuidado. Se houver aumento ovariano, as séries seguintes de Serophene® não devem ser administradas, até que os ovários retornem ao tamanho anterior ao tratamento e, para uma próxima série, devem ser administradas doses menores e em tempo mais curto de tratamento.

O aumento ovariano e a formação de cistos, ocasionalmente associados ao tratamento com Serophene®, regredem espontaneamente dentro de poucos dias ou semanas após a descontinuação do tratamento. A menos que exista indicação cirúrgica para laparotomia, tais aumentos císticos devem receber tratamento conservador.

Gravidez Múltipla

Nas revisões de estudos mais recentes a incidência de gravidez múltipla aumenta quando a concepção ocorre durante um ciclo no qual Serophene® foi usado. Entre 1803

casos de gravidez reportados, 90% foram de parto único e 10% de gêmeos. Menos de 1% dos partos reportados foram de trigêmeos ou mais.

Dessas gravidezes múltiplas, 96-99% resultaram em nascimento de bebês vivos. A paciente e seu parceiro devem ser avisados sobre a possibilidade da gestação múltipla e das complicações potenciais associadas ao tratamento com Serophene®.

Interações medicamentosas

Não há relatos específicos de interação do citrato de clomifeno com outros medicamentos, entretanto o médico deve ser informado pela paciente sobre outros medicamentos que esteja usando, antes de iniciar o tratamento, em especial sobre medicamentos que atuam na síntese do colesterol a qual poderá ser alterada (Vide item Reações Adversas).

Reações adversas

Sintomas

Os efeitos colaterais não são muito pronunciados nas doses recomendadas para o citrato de clomifeno (Serophene®) e pouco frequentemente interferem com o tratamento. Esses efeitos tendem a ocorrer e são mais intensos quando são administradas doses mais altas e em tratamento mais longos, como os que foram utilizados nos primeiros estudos com a droga.

Os efeitos colaterais mais comuns são: ondas de calor, desconforto abdominal (distensão, timpanismo, dor ou sensibilidade local), aumento dos ovários e visão turva. Os sintomas vasomotores, semelhantes às ondas de calor da menopausa, geralmente não são graves e desaparecem logo após a suspensão do tratamento. Os sintomas abdominais são mais frequentemente relacionados aos fenômenos pré-menstruais ou ovulatórios (Mittelschmerz) ou ao aumento ovariano. Nas doses recomendadas, a variação normal do tamanho ovariano pode ser exagerada (veja o item Precauções). Raros exemplos de aumento maciço do ovário e ruptura de um cisto luteínico com hemoperitônio foram relatados.

Os sintomas visuais, descritos usualmente como visão turva, manchas ou clarões luminosos (escotomas cintilantes), aumentam de incidência com a elevação da dose total e desaparecem em poucos dias ou semanas após a suspensão do tratamento com Serophene®. Esses sintomas parecem ser devidos à intensificação e ao prolongamento da imagem residual. Os sintomas, frequentemente aparecem ou são acentuados pela exposição ao meio ambiente com claridade intensa. Embora a medida da acuidade visual não tenha sido geralmente afetada, uma paciente tomando 200 mg diários desenvolveu turvação no sétimo dia de tratamento que progrediu para severa diminuição da acuidade visual, por volta do décimo dia. Nenhuma outra anormalidade da visão foi encontrada e a acuidade visual normalizou-se no terceiro dia após a suspensão do tratamento. Outra paciente tratada durante os estudos clínicos desenvolveu escotomas durante

a administração prolongada de Serophene®, fenômeno que desapareceu por volta do 32º dia após a suspensão da terapia.

Em uma paciente de 34 anos de idade, que havia tomado 3 séries de Serophene®, o exame microscópico com lâmpada de fenda mostrou um discreto aumento da opacificação subcapsular cortical posterior, nos dois olhos. O exame oftalmológico revelou achados normais. O diagnóstico ocular foi de catarata "senil" cortical posterior. Foram também relatadas alterações (eletroretinográficas) da função celular da retina e escotomas definíveis oftalmologicamente.

Outros sintomas menos frequentemente relacionados incluem: náuseas e vômitos (2,1%), aumento da tensão nervosa e insônia (1,9%), depressão e fadiga (0,8%), tonturas e delírio (1%), aumento da frequência urinária (0,9%), urticária e dermatites alérgicas (0,6%), aumento de peso (0,4%) e perda de cabelo moderada e reversível (0,3%), mastalgia (2,1%), além de hipermenorréia ou pequenas perdas sangüíneas inter-menstruais (0,5%).

Avaliações Laboratoriais da Bromosulfotaleína (BSP)

Foi relatada retenção de BSP superior a 5% em 32 pacientes (de um total de 141) nas mulheres nas quais esta avaliação foi realizada. Outros testes de função hepática estavam geralmente normais. A retenção foi usualmente mínima, exceto quando relacionados com a administração prolongada de Serophene® ou com hepatopatia aparentemente não referida. Em algumas pacientes a pré-existente retenção de BSP diminuiu, mesmo com a manutenção do tratamento com Serophene®. Uma paciente apresentou icterícia no 19º dia de tratamento; a biópsia hepática revelou êxtase biliar sem evidência de hepatite.

Outras avaliações laboratoriais

Serophene®, quando administrado continuamente por período prolongado, pode interferir com a síntese do colesterol. Nas pacientes tratadas com a droga, nas doses recomendadas, os padrões séricos dos esteróides não foram alterados de forma significativa.

Não foram atribuídas ao Serophene®, quaisquer anormalidades significativas sobre os achados hematopoiéticos ou renais, sobre as taxas do iodo ligado à proteína ou do colesterol sérico.

Outras Reações Adversas

Defeitos congênitos foram relatados em 58 crianças, de 2.369 gestações a termo, em mães que utilizaram Serophene®. Quatro das crianças estariam na categoria abortos/natimortos, 14 foram de gestações múltiplas e as restantes de partos simples. Os defeitos incluíram: Síndrome de Down (5 crianças), lábio leporino e fenda palatina (2 crianças), hipospádia (3 crianças), ectopia testicular (2 crianças), pé torto (4 crianças), mal formações gastrointestinais (4 crianças), quadril congênito (2 crianças) e polidactilia (2 crianças-gêmeas). Oito do total das 58 crianças, nasceram

de 7 dentre as 158 mães que receberam (inadvertidamente) uma série de Serophene®, durante as primeiras 6 semanas de gestação.

Os investigadores não relataram que esses defeitos ocorreram devido à terapêutica. As taxas acumuladas de anormalidades congênitas acima mencionadas não excedem aquelas encontradas na população geral.

Posologia

A dose recomendada para o primeiro ciclo de Serophene® é de 50 mg (1 comprimido) diariamente, durante 5 dias.

O tratamento pode ter início, a qualquer momento, nas pacientes que não tiveram hemorragia uterina recente; porém quando se planeja provocar hemorragia com progestágenos ou quando ocorre hemorragia espontânea antes do tratamento, a série de Serophene® deve ser iniciada no 5º dia do ciclo ou ao redor dele.

Quando a ovulação ocorre com esta dosagem não há vantagem em aumentá-la nos ciclos subsequentes de tratamento.

Se a ovulação não ocorrer após o primeiro ciclo de Serophene®, uma nova série de 100 mg pode ser administrada diariamente (2 comprimidos de 50 mg) por 5 dias. Este novo ciclo deve ser iniciado trinta dias após o primeiro ciclo. O aumento da dose acima de 100 mg / dia não deve ser efetuado.

A maioria das pacientes responde durante o primeiro ciclo de tratamento e, caso não ocorra a menstruação ovulatória, essa posologia poderá ser tentada em mais 2 (dois) ciclos consecutivos. Portanto se houver falha na indução após 3 (três) ciclos consecutivos com essa posologia tais tentativas devem ser consideradas suficientes.

Nesses casos, quando não ocorrer menstruação, o diagnóstico deve ser reavaliado.

Se a gravidez não ocorrer após 3 (três) respostas ovulatórias ao Serophene®, tratamento posterior com o medicamento não é, geralmente, recomendado.

Obs: A recomendação do médico aos parceiros, para o coito programado, é muito importante para se obter bons resultados.

Superdosagem

Apesar da pequena possibilidade de ocorrer superdosagem com as doses terapêuticas indicadas para os casos definidos apropriados para receber o tratamento, caso ela ocorra o tratamento deve ser imediatamente interrompido e deve ser procurado auxílio médico para orientação específica e de acordo com a individualidade de cada caso.

Pacientes idosas

Como Serophene® é indicado para a indução de ovulação em mulheres durante o período de reserva ovariana, não deve ser indicado a pacientes idosas.

Atenção: Embora as pesquisas realizadas com este medicamento tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, Fabricação e Data de Validade: vide cartucho

Reg. M.S. nº 1.0089.0352

Responsável Técnico:

Geraldo César Monteiro de Castro - CRF-RJ nº 14021

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A
Bari – Itália

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A.
Montevideo – Uruguai

Importado e Distribuído por:

MERCK S.A.
CNPJ 33.069.212/0001-84
Estrada dos Bandeirantes, 1099
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571
Indústria Brasileira
Merck Serono é uma divisão de Merck S.A.

SAC Merck Serono
0800-113320

