

Merck Serono



Serophene<sup>®</sup>

citrato de clomifeno

## USO ORAL - ADULTO

### Forma farmacêutica:

Comprimidos.

### Apresentações:

Caixa contendo 1 blister com 10 comprimidos.

Caixa contendo 3 blísteres com 10 comprimidos cada.

Cada comprimido contém 50 mg de citrato de clomifeno.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, amido, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio.

## INFORMAÇÕES À PACIENTE

Serophene<sup>®</sup> deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da umidade. Nestas condições de conservação, Serophene<sup>®</sup> tem prazo de validade de 3 anos.

Serophene<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 esteroide 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 progesterônica, androgênica ou antiandrogênica.

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, amenorreia da lactação, amenorreia psicogênica e certos casos de amenorréia secundária de etiologia indeterminada. Como diagnóstico adicional inclui-se a amenorreia 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®.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

Serophene® é contraindicado e não deve ser administrado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade ou alergia conhecida ao clomifeno e a qualquer um dos excipientes
- durante a gravidez e a lactação
- doença hepática
- presença de cistos ovarianos NÃO DECORRENTES de síndrome do ovário policístico
- endometriose
- câncer dos órgãos genitais
- presença de sangramento uterino anormal de origem indeterminada
- presença de distúrbio de coagulação do sangue ou tromboflebite
- insuficiência ovariana de origem hipergonadotrófica ou por hiperprolactinemia
- ocorrência de perturbações visuais durante tratamentos anteriores com clomifeno
- descontrole da tireoide ou disfunção adrenal, ou em presença de lesão intracraniana orgânica, tal como tumor da hipófise

## **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**

### **Sintomas visuais**

Distúrbios visuais podem acontecer ocasionalmente durante ou logo após tratamento com clomifeno. As pacientes devem ser alertadas que, durante tratamento com Serophene®, podem ocorrer visão turva e outros sintomas visuais, especialmente sob condições de iluminação variável o que aumenta os riscos de operar máquinas ou dirigir veículos. 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, contraindicações 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 superestimulação.

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.

### **Exame e acompanhamento da paciente**

Antes de se iniciar tratamento com Serophene®, deve ser realizado exame ginecológico seguido de um acompanhamento adequado.

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

Pacientes portadoras de ovário policístico devem receber as menores doses recomendadas de Serophene® e o tratamento de mais curta duração para o primeiro ciclo de tratamento, 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.

Um cisto ovariano pode desenvolver-se com clomifeno. É essencial antes de qualquer ciclo de tratamento confirmar a inexistência de cisto de ovário (exceto ovários policísticos).

O aumento ovariano e a formação de cistos, ocasionalmente associados ao tratamento com Serophene®, regridem 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.

### **Síndrome de hiperestimulação ovariana**

Existem relatos de ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) em pacientes recebendo tratamento com Serophene® para indução da ovulação. Em alguns casos, a OHSS ocorreu após utilização da terapia cíclica de Serophene® ou quando Serophene® foi utilizado em combinação com gonadotrofinas.

### **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®.

### **Câncer de ovário**

Não se sabe se o clomifeno aumenta o risco de câncer de ovário. Como precaução, o clomifeno não deve ser normalmente utilizado por mais de 6 ciclos.

### **Gravidez e lactação**

Serophene® é contraindicado durante a gravidez e a lactação.

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.

Antes de qualquer ciclo de tratamento, é essencial confirmar que a paciente não está grávida (confirmação por dosagem  $\beta$ -hCG).

### **Hepatopatia**

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

### **Hemorragia uterina anormal**

Serophene® é contraindicado em pacientes com hemorragia uterina anormal, até que se determine a causa do sangramento. É muito importante assegurar-se que lesões neoplásicas não passem despercebidas.

## **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**

Serophene®, nas doses recomendadas, é geralmente bem tolerado. As reações adversas são normalmente leves e transitórias, desaparecendo rapidamente após interrupção do tratamento. A incidência e gravidade das reações adversas tendem a se relacionar com a dose e a duração do tratamento. As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência de ocorrência na seguinte forma:

Muito comuns ( $\geq 1/10$ )

Comuns ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Incomuns ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muito raras ( $< 1/10.000$ )

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

## **EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS**

A seguinte frequência de eventos adversos foi relatada em 5.836 pacientes tratados com citrato de clomifeno. Somente os eventos cuja frequência foi superior a 1% são relatados a seguir:

### **Distúrbios do Sistema Nervoso Central:**

Comum: cefaleia (1,3%).

### **Distúrbios visuais:**

Comuns: sintomas visuais (visão turva, clarões, flutuadores oculares, ondulações oculares, queixas visuais não especificadas, fotofobia, diplopia, escotoma, fosfeno) (1,6%).

### **Distúrbios vasculares:**

Muito comuns: fogachos (10,6%).

### **Distúrbios gastrointestinais:**

Comuns: náuseas e vômitos (2,1%).

### **Distúrbios da mama e do sistema reprodutor:**

Muito comum: hipertrofia ovariana (13,8%).

Comuns: desconforto da mama (2,0%), sangramento uterino anormal (sangramento de escape intermenstrual, menorragia) (1,3%).

### **Corpo como um todo:**

Comuns: desconforto pélvico-abdominal, distensão, distensão abdominal.

## **REAÇÕES ADVERSAS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO**

Dentre os eventos adversos relatados espontaneamente com Serophene<sup>®</sup>, aqueles descritos a seguir, são considerados como tendo uma possível relação causal com o produto. (dados de pós-comercialização).

**Distúrbios visuais:** acomodação anormal, visão turva, fotopsia, catarata, dor nos olhos, edema macular, neurite óptica.

**Distúrbios vasculares:** tromboflebite.

**Distúrbios gastrointestinais:** náuseas, vômitos, constipação, diarreia, pancreatite aguda.

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** hipertrigliceridemia.

**Distúrbios hepáticos:** aumento das transaminases.

**Neoplasias:** casos raros de câncer de ovário têm sido observadas após tratamento medicamentoso da infertilidade. A infertilidade é um fator de risco primário para câncer de ovário; no entanto, alguns dados epidemiológicos sugerem que o uso prolongado de Serophene® pode aumentar o risco de tumores do ovário.

**Distúrbios da mama e do sistema reprodutor:** endometriose, menstruações mais intensas, hipertrofia do ovário ou cistos.

**Anomalias congênitas e fatais:** apesar de casos isolados de anomalias congênitas tenham sido observados após tratamento com Serophene®, não foi demonstrado que Serophene® altere a incidência de malformações congênitas observadas em filhos de mulheres com problemas de fertilidade. Idade materna ou gestações múltiplas são fatores de risco para anomalias fetais ou neonatais.

## **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, data de fabricação e data de validade: vide cartucho  
MS - 1.0089.0352

### **Farmacêutica Responsável:**

Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

### **Fabricado por:**

Merck Serono S.p.A  
Bari – Itália

### **Embalado por:**

Ares Trading Uruguay S. A.  
Montevidéu - 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.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE 0800 727-7293 [www.merck.com.br](http://www.merck.com.br)