FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEROPHENE COMPRIMIDOS 50 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEROPHENE COMPRIMIDOS 50 mg (CLOMIFENO CITRATO)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
06 JUL 2016
Nº Ref.: MT727275/15
Nº Registro: F-4570/15
Firma Profesional:

Serophene
CITRATO DE CLOMIFENO
INDUSTRIA ITALIANA - VENTA BAJO RECETA
Vía oral

Fórmula: Conforme a la última aprobada en el registro
Cada comprimido blanco ranurado contiene:
Citrato de clomifeno 50 mg
La fórmula química del citrato de clomifeno es 2-[p-(2-cloro-1,2-difenilvinil) fenoxi] trietilamina dihidro citrato.
Una molécula de ácido cítrico se une químicamente con una molécula de la base orgánica, clomifeno. El citrato de clomifeno es un análogo químico de otros compuestos triariletilenos como el clorotrianiseno y el inhibidor del colesterol, el triparanol.
Excipientes: Incluir listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario

Acciones
El citrato de clomifeno es un agente no esteroideo de administración oral, que puede inducir la ovulación en mujeres anovulatorias seleccionadas. Es una droga que presenta una potencia farmacológica considerable. Es indispensable realizar una cuidadosa evaluación y selección de la paciente y prestar mucha atención a la coordinación de la dosis antes del tratamiento con citrato de clomifeno. La selección y el manejo conservador de la paciente contribuyen al éxito del tratamiento de la anovulación. El citrato de clomifeno induce la ovulación en la mayoría de las pacientes anovulatorias seleccionadas. Los diferentes criterios para la ovulación incluyen: un pico ovulatorio de la excreción de estrógenos seguido de niveles basales bifásicos de la curva de temperatura corporal; la excreción urinaria de pregnandiol a niveles postovulatorios, y hallazgos endometriales característicos de la fase lútea.
Una revisión de las once publicaciones que aparecieron entre 1964 y 1978 mostró que se producía el embarazo en 35 % de las 5154 pacientes con disfunción ovulatoria que recibieron citrato de clomifeno.
Embarazos luego de la administración de citrato de clomifeno[a]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEROPHENE COMPRIMIDOS 50 mg

		Rango
Número de pacientes	5154	
Porcentaje de pacientes que ovulan[b]	75	50-94 %
Porcentaje de ciclos ovulatorios	53	33-69 %
Porcentaje de pacientes embarazadas	35	11-52 %
Porcentaje de nacimientos vivos	86	74-99.8 %
Porcentaje de abortos	14	0.2-26 %
Porcentaje de nacimientos únicos	90	67-100 %
Porcentaje de sobrevida	99	98.2-100 %
Porcentaje de nacimientos múltiples	10	0-33 %
Porcentaje de sobrevida	96	82-100 %

a) incluye pacientes que reciben un régimen posológico distinto al recomendado.
b) promedio de los estudios.

Al parecer, la terapia con citrato de clomifeno media la ovulación mediante un aumento de la producción de las gonadotrofinas por parte de la hipófisis. Estas a su vez estimulan la maduración y la actividad endócrina del folículo ovárico, seguido del desarrollo y función del cuerpo lúteo. El aumento de la excreción urinaria de gonadotrofinas y estrógeno sugiere participación de la hipófisis.
Los estudios con citrato de clomifeno con C^{14} marcado han demostrado que en los humanos se absorbe fácilmente por vía oral, y que se excreta principalmente por las heces. A los 5 días se excreta un promedio de 51% de la dosis administrada. Después de la administración intravenosa, se excreta 37% en 5 días. La aparición de C^{14} en las heces seis semanas después de la administración sugiere que el resto de la droga y/o sus metabolitos se excretan lentamente de un pool de recirculación enterohepático secuestrado.

Indicaciones
El citrato de clomifeno está indicado para el tratamiento de la insuficiencia ovulatoria en pacientes que deseen quedar embarazadas, cuyos maridos sean fértiles y potentes. Deben excluirse aquellos casos en los que haya impedimentos a esta meta o deben ser tratados de manera adecuada antes de comenzar con el tratamiento. La administración de citrato

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de clomifeno está indicada sólo en pacientes que presenten una disfunción ovárica probada y en las que se cumplan las siguientes condiciones:

1. Función hepática normal.
2. Indicaciones fisiológicas de estrógeno endógeno normal (según lo estimado por los frotis vaginales, la biopsia endometrial, la determinación de los niveles de estrógeno urinario, o para el sangrado en respuesta a la progesterona). Los niveles reducidos de estrógeno, si bien son menos favorables, no impiden que haya un tratamiento exitoso.
3. El tratamiento con citrato de clomifeno no es efectivo para aquellos pacientes que presentan insuficiencia primaria ovárica o hipofisaria. No puede sustituir un tratamiento apropiado de otros trastornos que provocan disfunción ovulatoria, por ej. Patología tiroidea o suprarrenal.
4. Se debe realizar una evaluación particularmente cuidadosa antes de comenzar el tratamiento con citrato de clomifeno en aquellas pacientes que presenten un sangrado uterino anormal. Es sumamente importante detectar lesiones neoplásicas.

Contraindicaciones

Serophene está contraindicado y no debe ser administrado en los siguientes casos:

Hipersensibilidad o alergia conocida a clomifeno o cualquiera de sus excipientes.
Insuficiencia ovárica de origen hipergonadotrófico o hiperprolactinemia.
Depresión mental.

Embarazo y Lactancia

Serophene está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Pruebas de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro* realizadas en ratas mostraron efectos de genotoxicidad.
Debe registrarse la temperatura corporal basal durante todos los ciclos de tratamiento a fin de evitar la administración inadvertida del citrato de clomifeno al principio de un embarazo; y debe interrumpirse el tratamiento si se sospecha embarazo. Si luego de la administración de citrato de clomifeno la temperatura corporal basal es bifásica y no es seguida de una menstruación, debe descartarse la posibilidad de que haya un quiste de ovario y/o un embarazo. Debe postergarse el próximo ciclo hasta que no se haya determinado un correcto diagnóstico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEROPHENE COMPRIMIDOS 50 mg

Enfermedad hepática
No debe utilizarse el citrato de clomifeno en las pacientes con hepatopatía o con antecedentes de disfunción hepática.

Presencia de quistes ováricos NO DEBIDO a síndrome de ovario poliquístico.

Endometriosis.

Cáncer de órganos genitales.

Sangrado uterino anormal
Está contraindicado el uso del citrato de clomifeno en las pacientes con sangrado uterino anormal de origen desconocido.

Presencia de trastornos de la coagulación o tromboflebitis.

Insuficiencia Ovárica de origen hipergonadotrófico o hiperprolactinémico.

Ocurrencia de trastornos visuales durante tratamientos previos con clomifeno.

Disfunción adrenal o de tiroides no controlada o en la presencia de una lesión orgánica intracraneal como tumor pituitario.

Incompatibilidades
No se conocen.

Advertencias

Embarazo múltiple
La paciente debe ser advertida de la posibilidad de embarazo múltiple después del tratamiento con Serophene.
En las publicaciones revisadas, la incidencia de embarazos múltiples estuvo aumentada durante aquellos ciclos en los que se administró citrato de clomifeno. Entre los 1803 embarazos en los que se notificó el resultado, 90% eran fetos únicos y 10% fueron gemelares. Menos de 1% de los partos reportados dieron lugar a trillizos o más gemelares. De estos múltiples embarazos, 96-99% terminaron en el nacimiento de recién nacidos vivos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Carcinoma de Ovario
Se desconoce si clomifeno aumenta el riesgo de carcinoma de ovario. Los estudios publicados proporcionan resultados conflictivos, pero no muestran evidencia consistente de que el clomifeno incrementa el riesgo de cáncer de ovario.

Síndrome de hiperestimulación ovárica
El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) ha sido reportado que ocurre en pacientes que reciben terapia con Serophene para inducción de la ovulación.

Síntomas visuales
Se debe advertir a las pacientes que ocasionalmente pueden aparecer visión borrosa y/u otros síntomas visuales durante el tratamiento con citrato de clomifeno. Estos síntomas pueden hacer que actividades como conducir o manejar máquinas sean más riesgosas que de costumbre, particularmente bajo condiciones de iluminación variable. Si bien aún no se comprende su importancia (ver Reacciones Adversas), las pacientes que tengan cualquier síntoma visual deben interrumpir el tratamiento y someterse a una evaluación oftalmológica completa.

Precauciones
Los pacientes deben ser informados que el feto podría estar expuesto a la sustancia activa durante el desarrollo temprano. La dosis exacta no es conocida. Adicionalmente, los efectos genotóxicos en el feto, no pudieron ser identificados.
Embarazo
Es esencial antes de cualquier ciclo de tratamiento confirmar que la paciente no está embarazada (confirmación por dosificación de β-hCG).

Bajo condiciones experimentales, se observó un tiempo de eliminación largo, de hasta 1 mes, luego de una dosis simple de clomifeno citrato. Estos datos sugieren que algo de sustancia activa permanece en el cuerpo durante la fase temprana del embarazo en aquellas mujeres que conciben en el ciclo menstrual de la terapia con clomifeno. Los pacientes deben ser informados que el feto podría estar expuesto a la sustancia activa durante el desarrollo temprano. La dosis exacta no es conocida. Adicionalmente, se desconoce si esta exposición está asociada con efectos genotóxicos en el feto.

Examen de la paciente y seguimiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEROPHENE COMPRIMIDOS 50 mg

Antes de comenzar el tratamiento con Serophene se debe realizar un examen ginecológico y un apropiado seguimiento debe ser hecho.

Diagnóstico previo a la terapia con citrato de clomifeno
Debe realizarse un examen pélvico completo antes de comenzar con el tratamiento y se los debe repetir antes de cada ciclo subsiguiente. No se debe administrar citrato de clomifeno a las pacientes portadoras de quiste de ovario, ya que se puede producir un aumento ulterior de los ovarios.
Dado que la incidencia del carcinoma de endometrio y de los trastornos ovulatorios aumenta con la edad, siempre se debe hacer la biopsia de endometrio para descartar la primera de esas causas en dichas pacientes. Si se presentara un sangrado uterino anormal, es necesario realizar todas las medidas diagnósticas.

Quiste de ovario
Un quiste de ovario puede crecer bajo terapia con clomifeno. Es esencial confirmar la no existencia de quiste de ovario antes de cualquier ciclo de tratamiento.

Enfermedad hepática
Serophene debe ser usado con precaución en pacientes con historia de disfunción hepática.

Sobreestimulación ovárica durante el tratamiento con citrato de clomifeno
Para minimizar el peligro asociado al ocasional aumento anormal de tamaño de los ovarios durante el tratamiento con citrato de clomifeno (ver Reacciones Adversas), debe elegirse la dosis más baja que produzca buenos resultados. Algunas pacientes con el síndrome de ovario poliquístico son inusualmente sensibles a la gonadotrofina y pueden tener una respuesta exagerada a las dosis habituales de Serophene, por lo tanto, deben comenzar la terapia con la dosis recomendada más baja y la duración del tratamiento debe ser la más corta para el primer curso de terapia. El máximo agrandamiento de los ovarios, sea anormal o fisiológico, no ocurre sino hasta varios días después de haber interrumpido el citrato de clomifeno.
La paciente que se queja de dolores pélvicos después de recibir citrato de clomifeno debe ser examinada cuidadosamente. Si apareciera un agrandamiento de los ovarios, debe suspenderse el tratamiento con clomifeno hasta que los ovarios hayan vuelto al tamaño anterior al tratamiento, debiendo reducirse la dosis o la duración del próximo ciclo. El agrandamiento de los ovarios y la formación de quistes luego de la terapia con citrato de clomifeno regresan espontáneamente en el transcurso de unos pocos días o semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

después de haber interrumpido el tratamiento. Por lo tanto, a no ser que exista una fuerte indicación para una laparotomía, siempre debe hacerse un manejo conservador de ese agrandamiento del quiste.

Embarazo ectópico

Existe una alta probabilidad de embarazo ectópico en mujeres que concibieron, después de una terapia con 50 mg de clomifeno.

Interacciones
No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Reacciones Adversas
Síntomas
Los efectos colaterales no son prominentes a la posología recomendada de citrato de clomifeno y es inhabitual que interfiera con el tratamiento. La incidencia y severidad de las reacciones adversas tienden a estar relacionadas a la dosis y duración del tratamiento. Los efectos colaterales más comunes y el porcentaje de pacientes que los presentan incluyen los siguientes: sonrojos vasomotores (10,6%), malestar/distensión/hinchazón pélvico abdominal (7,04%), sangrado uterino anormal (manchado intermenstrual, menorragia) (1,3%), agrandamiento ovárico (13,8%), malestar de las mamas (2,0%), y síntomas visuales (visión borrosa, destellos luminosos, ráfagas, rayos, quejas visuales no especificadas, fotofobia, diplopía, escotomas, fosfeno) (1,6 %). Los síntomas vasomotores semejan los "sofocos" de la menopausia, y habitualmente no son severos. Desaparecen rápidamente después de interrumpir el tratamiento. El malestar abdominal puede semejar los fenómenos ovulatorios (mittelschmerz) o premenstruales, o aquellos debidos a agrandamiento de los ovarios. Además, se han descrito náusea y vómitos (2,1 %), nerviosismo e insomnio (1,9 %), cefaleas (1,3%), mareos y aturdimiento (1 %), aumento de las micciones (0,9 %), depresión y fatiga (0,8 %), urticaria y dermatitis alérgica (0,6 %), ganancia de peso (0,4 %), caída reversible de cabello (0,3 %).
Cuando se administra citrato de clomifeno a la dosis recomendada, no es frecuente observar un agrandamiento anormal de los ovarios (ver Precauciones), aunque se puede exagerar la variación habitual cíclica del tamaño de los ovarios. De similar manera, se puede acentuar el dolor de ovarios del medio del ciclo (mittelschmerz). Con dosis prolongadas o más elevadas, es posible observar más frecuentemente agrandamiento de los ovarios y formación de quistes (habitualmente lúteos) y se puede prolongar la fase lútea del ciclo. Las pacientes portadoras de poliquistosis ovárica pueden ser

especialmente sensibles a la terapia con clomifeno. Se han descrito agrandamientos masivos de los ovarios infrecuentes, por ejemplo, en una paciente con un síndrome de poliquistosis ovárica cuya terapia con citrato de clomifeno consistía en 100 mg diarios durante 14 días. Dado que el agrandamiento anormal de los ovarios habitualmente remite espontáneamente, la mayoría de estas pacientes deberían recibir un tratamiento conservador.

La incidencia de síntomas visuales (ver Advertencias por recomendaciones adicionales), habitualmente descritos como "visión borrosa" o manchas o fogonazos (escotomas centellantes), se correlaciona con el aumento de la dosis total. Los síntomas desaparecen en el transcurso de unos pocos días o semanas después de la interrupción del citrato de clomifeno. Esto puede ser debido a la intensificación y/o prolongación de las imágenes. A menudo aparecen los síntomas por primera vez, o se acentúan, cuando se produce una exposición a un ambiente con una mayor iluminación. Si bien las mediciones de la agudeza visual en general no se han visto afectadas, en una paciente que recibía 200 mg diarios, se presentó borronamiento visual al séptimo día de tratamiento, y progresó hacia una disminución severa de la agudeza visual para el décimo día.

No hubo coincidencia de ninguna otra anomalía, y la agudeza visual fue normal para el tercer día de haber interrumpido el tratamiento. También se han reportado casos de escotomas definibles oftalmológicamente, así como cambios de la función de la retina en el electroretinograma.

Estudios de laboratorio con BSP

Se ha descrito una retención mayor del 5% de la bromosulftaleína (BSP) en aproximadamente 10 a 20% de las pacientes en las que se midió. La retención habitualmente fue mínima pero estuvo elevada durante la administración prolongada del citrato de clomifeno o con hepatopatía aparentemente no relacionada. En algunas pacientes, la retención preexistente de BSP disminuyó aún continuándose con la terapia con citrato de clomifeno. Las otras pruebas de función hepática fueron habitualmente normales.

Otros estudios de laboratorio

No se han descrito anomalías significativas causadas por el citrato de clomifeno en los análisis hematológicos o renales, en el iodo unido a las proteínas, o en los niveles séricos de colesterol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEROPHENE COMPRIMIDOS 50 mg

Defectos del nacimiento
De los 1803 nacimientos luego de la administración de citrato de clomifeno, se reportaron 45 recién nacidos con defectos de nacimiento, con una tasa acumulada de 2,5 %.
Se reportaron seis casos de Síndrome de Down, una muerte neonatal con malformaciones múltiples y un caso de cada uno de los siguientes: extropion, pie bot, torsión de la tibia, obstrucción del conducto lacrimal y hemangioma. No se describieron otras anomalías congénitas. Entonces, aunque casos aislados de anomalías congénitas han sido observados después del tratamiento con Serophene, no se ha demostrado que Serophene altere la incidencia de malformaciones congénitas observadas en la descendencia de mujeres con problemas de fertilidad. La tasa acumulada de anomalías congénitas no supera la reportada en la población general.

Desorden gastrointestinal: Pancreatitis aguda.

Desorden metabólico y nutricional: Hipertrigliceridemia.
Neoplasmas: casos raros de cáncer de ovario han sido observados después del tratamiento de infertilidad con la droga.

Dosificación y administración
Consideraciones generales
Los médicos experimentados en el manejo de los trastornos ginecológicos o endocrinológicos deben supervisar la evaluación y el tratamiento de las pacientes candidatas al tratamiento con citrato de clomifeno. Se debe elegir las pacientes para el tratamiento con citrato de clomifeno sólo después de haber realizado una evaluación diagnóstica cuidadosa (ver Indicaciones).
El plan de tratamiento debe ser presentado resumidamente antes de comenzarlo. Antes de comenzar con el citrato de clomifeno deben descartarse o tratarse adecuadamente de antemano los impedimentos para lograr la meta del tratamiento.
Al determinar el programa de dosis inicial, debe sopesarse la eficacia contra los potenciales efectos colaterales. Por ejemplo, los datos disponibles a la fecha sugieren que la ovulación y el embarazo son levemente más fáciles de alcanzar con 100 mg/ día durante 5 días que 50 mg/día durante 5 días. Sin embargo, al ir aumentando la dosis, es posible esperar que haya una sobreestimulación ovárica y que aparezcan otros efectos colaterales. A pesar de que los datos todavía no han establecido una relación entre el nivel de la dosis y los nacimientos múltiples, es razonable que exista tal correlación en el terreno farmacológico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Por estas razones, el tratamiento de la paciente habitual debe iniciarse con una dosis de 50 mg diarios durante 5 días. Se puede aumentar la dosis en aquellas pacientes que no responden al primer ciclo (ver Dosis Recomendadas). El tratamiento especial con dosis más bajas durante períodos más breves está particularmente recomendado en caso de hallarse una sensibilidad inusual a la gonadotropina hipofisaria, incluyendo pacientes con síndrome de poliquistosis ovárica (ver Precauciones).

Dosis recomendada: Solamente adultos

La dosis recomendada para el primer ciclo de citrato de clomifeno es 50 mg (1 comprimido) diariamente durante 5 días.

Se puede iniciar la terapia en cualquier momento si la paciente no ha presentado sangrado reciente. Si se busca un sangrado inducido por la progestina, o si ocurre un sangrado uterino espontáneamente antes del tratamiento, debe comenzarse con el régimen de 50 mg diarios durante 5 días, comenzando el quinto día del ciclo o alrededor de esa fecha. Cuando ocurre ovulación a esta dosis, no se obtiene ninguna ventaja por el hecho de aumentar la dosis en los ciclos subsiguientes del tratamiento.

Si parece no haber ocurrido la ovulación después del primer ciclo de la terapia, puede comenzarse un segundo ciclo de 100 mg diarios (dos comprimidos de 50 mg administrados como una única dosis diaria) durante 5 días. Este ciclo puede comenzar en cuanto se cumplan los 30 días del anterior. No se debe aumentar la dosis ni la duración del tratamiento más allá de los 100 mg/ día durante 5 días.

La mayoría de las pacientes que responden lo hacen durante el primer ciclo de tratamiento, y 3 ciclos constituyen un adecuado ensayo terapéutico. Si no ocurriera una menstruación ovulatoria, debe reevaluarse el diagnóstico. No se recomienda un tratamiento más allá de eso en las pacientes que no muestran evidencias de ovulación.

La dosis máxima de clomifeno es de 100 mg por 5 días consecutivos por un máximo de 6 ciclos.

Embarazo

Es muy importante coordinar correctamente el momento del coito para que haya buenos resultados. Para que haya una respuesta ovulatoria cíclica también es importante que cada ciclo de tratamiento de citrato de clomifeno se inicie el quinto día del ciclo o alrededor de esa fecha, una vez que la ovulación se ha establecido. Al igual que lo que ocurre con otras modalidades terapéuticas, la terapia con Serophene sigue la regla de resultados decrecientes, de manera que la probabilidad de que se produzca la concepción disminuye con cada ciclo sucesivo de tratamiento. Si no se ha logrado el embarazo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

después de 3 respuestas ovulatorias de Serophene, en general no se recomienda continuar con el tratamiento.

Tratamiento en caso de sobredosis
No han sido reportados casos de sobredosis con el producto.
Presentación
Serophene está disponible en envases conteniendo **según lo autorizado en el registro sanitario)** ~~10 y 30 comprimidos~~. No todas las presentaciones se comercializan en los países que se detallan como importadores.

Condiciones de almacenaje
~~Consérvese a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y de la humedad~~. **Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.**

Advertencias de este y todos los medicamentos.
Mantener fuera del alcance de los niños.
Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el medicamento sin indicación del médico.
No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.
No use medicamentos vencidos.
En caso de sobredosis concurra al centro asistencial más próximo.

Elaborado por: Doppel Farmaceutici S.R.L.,Italia.
Acondicionado en ATUSA, Ruta 8 - Km 17.5 Montevideo - Uruguay.

Importa y distribuye en:
Chile
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
Importado por Merck S.A.,
Francisco de Paula Taforó 1981, Santiago, Chile.
Distribuido por Novofarma Service S.A., Victor Uribe
2280, Quilicura, Santiago, Chile.
~~® = Marca Registrada~~

Colombia
Merck S.A. Carrera 65 N° 10-95 Bogotá, D.C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SEROPHENE COMPRIMIDOS 50 mg

Ecuador
Merck C.A. Av. Amazonas Nº 4545 y Pereira, Quito.

Perú
Merck Peruana S.A.,
Los Frutales 220, 3er. piso.
Q.F.R. Dra. Rosario Sánchez.

Venezuela
Merck S.A., Caracas - Venezuela.
Far. Pat.: Dra. Glenys Castro

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL