

Nome Comercial: **CLOMID -
MEDLEY**

<u>Apresentação</u>	<u>Composição</u>	<u>Informações Técnicas</u>	
<u>Indicações</u>	<u>Contra- indicações</u>	<u>Precauções</u>	<u>Interações</u>
<u>Reações Adversas</u>	<u>Posologia</u>	<u>Superdosagem</u>	<u>Bula Completa</u>

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimidos: Caixas com 10 unidades.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

Citrato de clomifeno50 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido
(lactose, açúcar refinado, amido de milho, amido de milho
pregelatinizado, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

CARACTERÍSTICAS:

CLOMID (citrato de clomifeno) é um agente não esteróide, com propriedades estrogênicas e antiestrogênicas, que pode induzir a ovulação em certas mulheres que não ovulam.

Compete com o estrogênio endógeno nos receptores estrogênicos hipotalâmicos, produzindo aumento da secreção de Gn RH e dos níveis de LH e FSH, o que resulta em estimulação ovariana, com conseqüente maturação do folículo ovariano e desenvolvimento do corpo lúteo.

Estudos em humanos com citrato de clomifeno marcado com ¹⁴C têm demonstrado que sua absorção é rápida e a excreção é feita principalmente pelas fezes. Aproximadamente 50% da dose administrada foi excretada após 5 dias. A presença de ¹⁴C nas fezes, 6 semanas após a administração sugere que a droga e/ou metabólitos são lentamente excretados pelo ciclo entero-hepático.

INDICAÇÕES:

Tratamento da infertilidade feminina decorrente de anovulação. CLOMID está somente indicado para pacientes com anovulação demonstrada, que se incluem nas condições descritas nesta bula e para pacientes onde o citrato de clomifeno não está contra-indicado. Outras causas de infertilidade devem ser excluídas ou adequadamente tratadas antes do tratamento.

Bons níveis de estrógeno endógeno (estimado por secreção vaginal, biópsia endometrial, determinação do estrógeno urinário ou sangramento endometrial em resposta à progesterona), constituem prognóstico favorável para obter a resposta ovulatória induzida pelo citrato de clomifeno. Entretanto, um baixo nível de estrógeno não impede o sucesso do tratamento.

O tratamento é ineficaz em pacientes com falha pituitária ou ovariana primárias e não pode ser substituído pelo tratamento específico de outras causas de falha ovulatória, tais como disfunções tiroideas ou adrenais. Antes do tratamento, deve-se realizar uma avaliação cuidadosa particularmente em pacientes com metrorragia anormal, pois é muito importante descartar a

presença de lesões neoplásicas.

CONTRA-INDICAÇÕES:

Hipersensibilidade: CLOMID é contra-indicado em casos de alergia ao citrato de clomifeno.

Gravidez e lactação: Não há estudos controlados com o clomifeno em humanos, têm sido relatadas malformações congênitas e morte fetal associadas à sua administração, embora uma relação causal direta não tenha sido estabelecida.

Foram relatadas anomalias feitas em roedores (coelhas e ratas) quando CLOMID foi administrado em altas doses durante o período gestacional. Para evitar a administração inadvertida de CLOMID durante o início da gravidez, deve-se determinar a temperatura corpórea basal em todos os ciclos de tratamento e a paciente deve ser cuidadosamente observada para determinar se há ou não sinais de ovulação. Se a temperatura basal é bifásica e não é seguida por menstruação, a paciente deve ser reexaminada para verificar se há gravidez (utilizando um teste seletivo quantitativo) e/ou presença de cisto ovariano.

Em algumas pacientes, o citrato de clomifeno pode reduzir o engurgitamento mamário pós-parto e a lactação.

Insuficiência hepática: CLOMID não deve ser administrado a pacientes com doença hepática ou história de disfunção hepática.

Metrorragia: CLOMID é contra-indicado em pacientes com metrorragia de origem indeterminada.

Cisto ovariano: Vide Precauções.

PRECAUÇÕES:

É necessário realizar um exame pélvico antes de iniciar cada ciclo de tratamento.

A incidência de carcinoma endometrial e disfunções ovulatórias aumentam com a idade, portanto, a biópsia endometrial deve sempre excluir a presença de carcinoma nessas pacientes.

Cisto ovariano: A exceção de pacientes com síndrome de ovário policístico, CLOMID não deve ser administrado na presença de cistos ovarianos (incluindo endometriose ovárica), pois pode produzir aumento adicional do tamanho dos mesmos.

Durante o tratamento com CLOMID, ou inclusive vários dias depois de completado, pode ocorrer aumento ovariano, que geralmente desaparece espontaneamente poucos dias ou semanas após a suspensão do tratamento.

É recomendável utilizar-se a menor dose consistente com a previsão de bons resultados, para se minimizar a possibilidade de um aumento ovariano anormal associado à terapêutica com CLOMID. A paciente que referir dor abdominal ou pélvica, aumento de peso, desconforto e/ou aumento de volume abdominal durante ou após tratamento com CLOMID, deve ser examinada pela possibilidade de cisto ovariano ou outra anomalia.

Na ocorrência de aumento anormal do tamanho do ovário, CLOMID deve ser descontinuado até a regressão total ao tamanho pré-tratamento. A posologia e duração do tratamento subsequente devem ser reduzidas.

Gravidez múltipla: Há um aumento na probabilidade de ocorrência de gravidez múltipla, relacionada ao tratamento com CLOMID.

Potenciais complicações e riscos decorrentes de gestação múltipla devem ser discutidos com a paciente antes do tratamento com CLOMID.

De 2369 pacientes que engravidaram durante os estudos clínicos, 7,9% foram múltiplos (7,0% duplos; 0,5% triplos; 0,3% quádruplos e 0,1% quádruplos).

Alterações na gravidez e anomalias congênitas: Têm sido relatadas na gravidez em 21,4% das pacientes tratadas durante os estudos com citrato de clomifeno (aborto 19%; gravidez ectópica 1,18%;

parto prematuro 1,0%; mola hidatiforme 0,17% e "fetus papyraceus" 0,04%).

De 158 pacientes que foram administradas, citrato de clomifeno depois da concepção, nasceram 8 crianças (de 7 partos) com malformações congênitas. Essa incidência está dentro do limite observado na população em geral e foi a mesma quando se administrou antes do 19º dia ou entre o 20º e 35º depois da concepção.

A incidência de anomalias congênitas em gestações induzidas por tratamento com CLOMID, durante a realização de estudos clínicos, esteve dentro dos limites estatísticos referidos para a população em geral.

Entre as anomalias espontaneamente relatadas em literatura, através da publicação de casos individuais, a proporção de defeitos do tubo neural tem sido elevada em gestações associadas a ovulação induzida por CLOMID. Este dado entretanto, não é confirmado por estudos estatísticos populacionais.

Têm sido publicados relatos, baseados em estudos populacionais, de uma possível elevação no risco de ocorrência de síndrome de Down, em casos de ovulação induzida, e de aumento de defeitos de trissomia, entre fetos abortados espontaneamente de mulheres sub-férteis, que receberam drogas indutoras de ovulação (nenhum caso com CLOMID exclusivamente, sem outra droga indutora).

Entretanto, os relatos são ainda em número muito reduzidos para confirmar estatisticamente um risco que justifique a amniocentese, além das indicações usuais devido a idade ou história familiar.

Sintomas visuais: Devido à possibilidade de ocorrência de turvação visual ou outros sintomas visuais durante o tratamento com CLOMID, atividades como dirigir veículos ou operar máquinas podem se tornar arriscados, particularmente em condições de má iluminação. Desconhece-se a origem de tais sintomas. Na ocorrência de anormalidades visuais, deve-se interromper o tratamento e proceder a um exame oftalmológico detalhado.

REAÇÕES ADVERSAS:

Efeitos colaterais parecem ser dose-dependentes, ocorrendo mais frequentemente em altas doses e em tratamento prolongados. As reações adversas mais frequentemente relatadas são (em ordem decrescente de incidência):

Aumento de volume do ovário: na posologia recomendada, um aumento anormal é pouco frequente (incidência de 13,6%). Pode ocorrer dor abdominal na época da ovulação. Foram registrados, entretanto, raros casos de aumento maciço do ovário, por exemplo, uma paciente com síndrome de ovário policístico cuja terapia com citrato de clomifeno consistiu de 100 mg/dia/14 dias. O aumento ovariano geralmente regride espontaneamente e a maioria das pacientes nessas condições devem ser tratadas cautelosamente.

"Flushes" vasomotores ou "fogachos": (incidência de 10,4%) semelhantes aos da menopausa, raramente graves e desaparecem rapidamente com a interrupção do tratamento.

Desconforto pélvico - abdominal: aumento de volume abdominal, plenitude (5,5%), geralmente relacionadas com o aumento ovariano ou fenômenos ovulatórios ou pré-menstruais.

Também são descritos:

Sintomas visuais: descritos como "turvação" visual, manchas ou fosfenas (escotomas cintilantes) são relatados com incidência relacionada a aumento da posologia e geralmente desaparecem em dias ou semanas após a interrupção do tratamento. Existem raros relatos de catarata.

Alterações cutâneas: há relatos de dermatite e "rash" cutâneo associado a condições de reação alérgica, eritema multiforme, equimose e edema angioneurótico. Alopecia tem sido relatada raramente.

Sintomas neurológicos: tontura, vertigem, nervosismo, insônia, depressão e astenia têm sido relatados raramente. Há relatos de outras condições como síncope/desmaios, acidente vascular cerebral, trombose cerebral, reações psicóticas incluindo psicose paranóica, distúrbios neurológicos, desorientação e distúrbios da fala.

Disfunção hepática: a retenção de bromosulfaleína foi superior a 5% em 32 de 141 pacientes avaliadas, incluindo 5 de 43 que tomaram aproximadamente a dose de CLOMID atualmente recomendada. A retenção foi em geral mínima, a não ser quando associada à administração contínua prolongada ou com hepatopatia aparentemente não relacionada a droga.

Outros testes de função hepática foram, em geral, normais. Em um estudo posterior, no qual se administrou CLOMID por 6 ciclos consecutivos (50 ou 100 mg/dia durante 3 dias) ou placebo, foram realizados exames de retenção de bromosulfaleína em 94 pacientes. Destes, 11 tiveram retenção elevada em 5%, 6 dos quais haviam tomado droga e 5 placebo.

Neoplasias: relatos isolados da ocorrência de neoplasias endócrino-dependentes ou de seu agravamento (miomas, tumores hipofisários e de mamas).

Outros sintomas, também descritos, embora em incidência inferior a 3,5%, são: náuseas, mal estar gástrico, poliúria, metrorragia funcional, aumento de peso, hipersensibilidade mamária e disúria.

POSOLOGIA E MODO DE USAR:

O tratamento consiste de 3 ciclos, o qual pode ser contínuo ou alternado, a critério médico. Após o tratamento, a paciente deve tentar a gravidez. Entretanto, se a paciente ficar grávida durante o tratamento, deve-se interromper a medicação (vide contra-indicações).

A dose recomendada para o primeiro ciclo do tratamento é de 50 mg (1 comprimido) ao dia durante 5 dias. Em pacientes amenorréicas o tratamento pode ser iniciado em qualquer período do ciclo menstrual. Se for programada indução de metrorragia por progestínico ou se ocorrer menstruação espontânea, CLOMID deve ser administrado a partir do 5º dia do ciclo. Se a ovulação ocorrer com esta posologia, não há vantagem em aumentar a dose nos 2 ciclos seguintes.

Se a ovulação não ocorrer após o primeiro ciclo de tratamento, deve ser instituído um segundo ciclo com 100 mg ao dia durante 5 dias, após 30 dias do tratamento anterior. O aumento da posologia não deve ultrapassar a dose e duração de 100 mg/dia por 5 dias. A maioria das pacientes responsivas ao CLOMID, ovulam após o primeiro ciclo de tratamento e 3 ciclos são suficientes para uma avaliação da terapêutica. Se não ocorrer menstruação ovulatória neste período de tempo, o diagnóstico deve ser revisto.

A continuidade do tratamento após 3 ciclos não é recomendável nas pacientes que não manifestarem evidência de ovulação. Dado que não foi demonstrada a inocuidade relativa ao tratamento cíclico prolongado, não se recomenda continuar o tratamento depois de 6 ciclos (incluindo 3 ciclos ovulatórios).

SUPERDOSE:

Não há relatos de intoxicação aguda com CLOMID. Sinais e sintomas de superdose podem ser náuseas e vômitos, "flushes" vasomotores, turvação da visão, escotomas cintilantes, aumento do ovário com dor pélvica ou abdominal. Intensa hiperestimulação do ovário pode ser acompanhada por ganho de peso e ascite.

Mulheres em idade fértil que tenham tomado uma superdosagem de CLOMID devem ser observadas durante 2 ou 3 semanas em relação a possibilidade de uma hipertrofia ovariana.

INFORMAÇÕES A PACIENTE:

-Ação esperada do medicamento: a ovulação ocorre geralmente de 6 a 12 dias após a série de CLOMID.

-Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (entre 15-30°C), ao abrigo da luz e umidade.

-Prazo de validade: Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.

-Gravidez e lactação: Se você ficar grávida durante o tratamento, suspenda a medicação e consulte seu médico. "Informe seu médico se estiver amamentando."

-Cuidados de administração: "Siga as orientações do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

-Interrupção do tratamento: "Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

-Reações adversas: "Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis." Podem ocorrer: desconforto, aumento de volume abdominal ou dor abdominal, aumento de peso e ondas de calor. Há chance de ocorrer gravidez múltipla (por ex. gêmeos, trigêmeos).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

-Contra-indicações e Precauções: Informe seu médico a ocorrência de turvação da visão ou de outras anomalias visuais durante o tratamento com CLOMID. Na vigência de tais sintomas, evite dirigir veículos ou operar máquinas, especialmente em condições de iluminação deficiente. Informe-o também se você tem problemas de fígado, hemorragia anormal do útero, cisto no ovário, alergia ao citrato de clomifeno ou se tem ou já teve tumores endócrino-dependentes. "Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento."

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

PACIENTES IDOSOS:

Não há informações disponíveis sobre a relação entre a idade e os efeitos do citrato de clomifeno em pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: Vide cartucho.

Farm. Resp.: Dra. Clarice Mitie Sano Yui
CRF-SP nº 5115

M.S.: 1.0181.0255

MEDLEY S.A. Indústria Farmacêutica
Rua Macedo Costa, nº 55 - Campinas - SP
C.N.P.J. nº 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira