

FOGLIO ILLUSTRATIVO

SEROFENE 50 mg compresse Clomifene Citrato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Stimolanti sintetici dell'ovulazione

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento degli stati di anovularietà o di brevità della fase luteinica di pazienti che desiderano una gravidanza. Rientrano nelle indicazioni del farmaco le forme classificate come emorragie uterine funzionali, l'amenorrea secondaria o la grave oligomenorrea; la sindrome da ovaio policistico tipo Stein-Leventhal.

CONTROINDICAZIONI

Serofene non deve essere usato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Gravidanza
- Allattamento
- Epatopatie
- Emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- Disturbi visivi in atto o pregressi: nei casi dubbi è raccomandabile un esame oculistico
- Cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico
- Disfunzioni tiroidee o surrenali non controllate da terapia
- Endometriosi
- Disturbi della coagulazione o tromboflebiti
- Tumori degli organi genitali
- Lesioni intracraniche organiche quali ad esempio tumori della ghiandola ipofisaria
- Insufficienza ovarica con ipergonadotropismo o iperprolattinemia

PRECAUZIONI PER L'USO

La somministrazione di Serofene è indicata soltanto nei casi in cui sia dimostrata la funzionalità ovarica.

Una secrezione estrogena normale o di poco inferiore alla norma (rilevabile da strisci vaginali, da biopsia dell'endometrio, dal dosaggio degli estrogeni urinari o da emorragia di risposta al progesterone) costituisce elemento favorevole per il trattamento con Serofene; un livello ridotto di estrogeni non esclude il buon esito del trattamento.

La terapia con Serofene è di solito scarsamente efficace nelle pazienti in cui una primaria insufficienza ipofisaria od ovarica (amenorrea primaria) precluda la possibilità di stimolarne la normale funzione.

La terapia con Serofene non può ovviamente essere considerata come sostitutiva della terapia specifica delle alterazioni di altri organi che possono provocare anovularietà (tiroide, surrenali, ecc.).

E' d'obbligo eseguire un accurato esame della pelvi prima del trattamento e ripeterlo prima di ogni successivo ciclo terapeutico.

Il farmaco non dovrebbe essere somministrato in presenza di cisti ovarica per il pericolo di un ulteriore ingrossamento delle ovaie.

Particolare attenzione va posta alle pazienti in fase avanzata della vita riproduttiva per la maggiore incidenza di disturbi anovulatori o l'accresciuta tendenza di carcinomi

dell'endometrio.

Analoga attenzione va posta alle pazienti con emorragie abnormi prima del trattamento: in particolare è necessario assicurarsi che non sia sfuggita all'osservazione la presenza di lesioni neoplastiche.

In entrambe le categorie di pazienti è necessario eseguire una biopsia dell'endometrio.

La terapia con Serofene deve essere sempre preceduta dall'accertamento clinico della funzionalità epatica.

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di un abnorme ingrossamento ovarico, occorre impiegare la minima dose di Serofene atta a dare un risultato positivo; talune pazienti con sindrome da ovaio policistico possono presentare una risposta esagerata a dosi normali. In tal caso, nel primo ciclo di terapia, dovrebbero essere utilizzati il dosaggio più basso e la durata di trattamento più breve raccomandati. Bisogna infine tener presente che il massimo ingrossamento dell'ovaio, sia esso fisiologico o abnorme, non si verifica se non dopo parecchi giorni dalla sospensione delle dosi raccomandate del farmaco.

A seguito di trattamenti per l'infertilità è stata segnalata in rari casi l'insorgenza di neoplasie ovariche (vedere "Effetti indesiderati"); l'infertilità stessa rappresenta un importante fattore di rischio. Dati epidemiologici suggeriscono che trattamenti prolungati con il farmaco potrebbero aumentare questo rischio. Pertanto, sebbene non sia noto se il clomifene aumenti o meno il rischio di neoplasie ovariche, a scopo precauzionale, non dovrebbe essere utilizzato per più di 6 cicli.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica

Non sono state finora segnalate interazioni con altri farmaci.

AVVERTENZE SPECIALI

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

Serofene è un farmaco di elevata potenza e deve essere somministrato soltanto sotto il diretto e costante controllo del medico. Non superare la dose e la durata del trattamento prescritti dal medico curante.

Alle pazienti che desiderano la gravidanza occorre sottolineare la grande importanza di una appropriata scelta di tempo per il coito.

Sconsigliabile una terapia ciclica prolungata: poiché l'innocuità di una terapia ciclica protratta non è stata ancora dimostrata, Serofene non deve essere somministrato come terapia di mantenimento mensile in quelle pazienti in cui ricorra la mancanza dell'ovulazione con la sospensione del trattamento.

Valutazione dell'efficacia del trattamento: nelle pazienti con amenorrea od oligomenorrea il trattamento con Serofene, se efficace, ripristina i flussi mestruali regolari con ovulazione. Un metodo semplice e abbastanza sicuro per rilevare l'avvenuta ovulazione anche nelle pazienti in cura per emorragia anovulatoria è la misura della elevazione termica che ha luogo nella fase luteinica (temperatura basale).

Si può ritenere che sia avvenuta l'ovulazione se la paziente ha riscontrato un aumento della temperatura basale che si mantiene per 10-12 giorni ed è seguito da mestruazione.

La presenza di mestruazioni non precedute dal normale aumento della temperatura basale od una elevazione termica prolungata non seguita da mestruazione devono essere considerate come risposte negative.

Poiché il clomifene citrato viene metabolizzato nel fegato, Serofene non deve essere somministrato a pazienti con alterazioni epatiche preesistenti. Nei casi dubbi occorre eseguire esami clinici e di laboratorio della funzionalità epatica.

Serofene deve essere usato con cautela in pazienti con storia di disfunzioni epatiche.

Poiché il clomifene provoca interruzioni della gravidanza e malformazioni fetali in ratti o conigli, il prodotto non deve essere somministrato durante la gravidanza; per evitare ciò è necessario prima di ogni ciclo di trattamento avere conferma che la paziente non sia in gravidanza (tramite il dosaggio delle beta-hCG).

Ad evitare la somministrazione di Serofene durante il primo periodo di gravidanza, se la temperatura basale risulta bifasica e non è seguita da mestruazione, si rende necessario un attento esame della paziente per accertare la presenza di una cisti ovarica e una prova di gravidanza. Il successivo ciclo di terapia non dovrà essere intrapreso fino a quando non sia stata fatta una esatta diagnosi. Il test della temperatura basale può essere completato fra l'altro con l'esame del muco cervicale, la citologia vaginale e la biopsia dell'endometrio.

Il clomifene può indurre la crescita di cisti ovariche. E' quindi essenziale prima di ogni ciclo di trattamento accertarsi che non vi siano cisti ovariche (ad eccezione della sindrome da ovaio policistico).

In pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione con Serofene sono stati riportati casi di sindrome da iperstimolazione ovarica.

È provato che il clomifene aumenta in modo rilevante l'incidenza di gravidanze multiple. Pertanto le pazienti devono essere avvertite di questa possibilità così come dei potenziali rischi insiti nei concepimenti multipli.

Occasionalmente possono verificarsi disturbi visivi durante la terapia con clomifene o immediatamente dopo. Le pazienti dovrebbero essere avvertite della possibile insorgenza di disturbi visivi e di offuscamento della visione nel corso della terapia. Questi disturbi possono rendere più difficoltose alcune attività che richiedono particolare acutezza visiva specie in condizione di luce variabile (guida di autoveicoli, operazioni di macchinari, ecc.). Se essi compaiono il trattamento con Serofene deve essere definitivamente sospeso ed eseguito un esame oculistico.

Gravidanza e allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. L'uso del farmaco è controindicato sia in gravidanza sia durante l'allattamento (vedere controindicazioni).

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Serofene può ridurre la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Serofene contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri lo contatti prima di prendere questo medicinale.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Si instaura un primo ciclo di prova con 50 mg al giorno per 5 giorni in una unica dose lontano dai pasti. Nelle pazienti che non abbiano avuto emorragie uterine recenti il trattamento può essere iniziato in qualsiasi momento.

Se l'ovulazione compare con questa dose, non c'è vantaggio ad aumentare la dose nei successivi cicli di terapia.

Se dopo il primo ciclo di prova non compare l'ovulazione, si può iniziare, dopo 30 giorni da quello precedente, un secondo ciclo terapeutico della durata di 5 giorni con 100 mg al giorno ripartiti in due dosi lontano dai pasti.

Non deve essere mai intrapreso un trattamento con dosi o durata superiore a 100 mg/giorno per 5 giorni.

Un eventuale terzo ciclo di terapia può essere istituito con le stesse modalità.

La maggior parte delle pazienti opportunamente selezionate otterrà l'ovulazione in risposta al primo ciclo.

Una amenorrea prolungatasi per un periodo di qualche anno potrebbe però rendere l'endometrio meno sensibile, e due o tre cicli possono rendersi necessari prima che si noti una effettiva mestruazione. Tre cicli di terapia possono costituire una adeguata prova terapeutica: raramente si sono ottenute ovulazioni dopo 3 cicli di trattamento infruttuosi. Se non si ottengono mestruazioni ovulatorie dopo tre cicli di terapia è consigliabile procedere ad un riesame della diagnosi.

Numero dei cicli di trattamento: una volta stabilita l'ovulazione ai fini della regolarità della risposta ciclica ovulatoria, è importante che ciascun ciclo di trattamento venga iniziato verso il 5° giorno del ciclo mestruale. Il numero dei cicli di trattamento deve essere determinato a giudizio del medico. Se la gravidanza non si verifica dopo 6 cicli di terapia è improbabile che un ulteriore trattamento possa avere successo ed è sconsigliabile una terapia supplementare.

Il medicinale non è indicato nel trattamento dei bambini.

SOVRADOSAGGIO

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Serofene avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Serofene, rivolgersi al medico o al farmacista.

Mancano riferimenti della letteratura su casi d'intossicazione acuta dopo sovradosaggio di clomifene citrato.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Serofene può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati tendono ad essere correlati alla dose e alla durata del trattamento.

Le reazioni avverse sotto riportate sono classificate secondo un ordine di frequenza come segue:

| | |
|--------------|----------------------------|
| Molto comune | $\geq 1/10$ |
| Comune | $\geq 1/100, < 1/10$ |
| Non comune | $\geq 1/1.000, < 1/100$ |
| Raro | $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ |
| Molto raro | $< 1/10.000$ |

I più comuni effetti indesiderati (frequenza > 1%) riscontrati negli studi clinici sono i seguenti:

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Cefalea

Patologie gastrointestinali:

Comune: Nausea e vomito

Patologie vascolari:

Molto comune: Sintomi vasomotori (vampe di calore, talvolta accompagnate da sudorazioni).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto comune: ingrossamento ovarico e cisti ovariche

Comune: dolenzia al seno, sanguinamento uterino anomalo (perdite ematiche intermestruali, menorragia)

Patologie dell'occhio:

Comune: Disturbi visivi (annebbiamenti, macchie, lampeggiamenti, fotofobia, diplopia, scotoma, fosfene, ondeggiamenti e altri disturbi della visione non specificati).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comuni: Fastidio pelvico-addominale, tensione e gonfiore.

Altri disturbi di cui non è nota la frequenza (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili: sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS), dolore gonadico, nervosismo, stanchezza, vertigini o senso di vuoto alla testa, insonnia, mestruazioni abbondanti, orticaria o dermatiti allergiche, aumento di peso, poliuria, pollachiuria, lieve perdita di capelli reversibile. È stata osservata ritenzione della BSF da colestasi intraepatica in genere asintomatica. In un solo caso è stata segnalata la comparsa di ittero.

Sono stati riferiti rari casi di convulsioni; pazienti con anamnesi positiva per episodi di epilessia potrebbero avere un rischio maggiore.

Anomalie congenite: Sebbene siano state osservate anomalie congenite a seguito del trattamento con Serofene, in ogni caso Serofene non risulta aver alterato l'incidenza di malformazioni congenite osservate in bambini nati da donne con problemi di fertilità. Tra le 2269 gravidanze a termine già riportate in precedenza in madri trattate con clomifene è stata riportata la nascita di 58 bambini con malformazioni congenite. Le malformazioni riferite sono state: vizi congeniti del cuore (8), sindrome di Down (5), piede equino (4), difetti congeniti dell'intestino (4), ipospadie (3), microcefalia (2), labbro leporino e palatoschisi (2), lussazione congenita dell'anca (2), emangioma (2), ritenzione dei testicoli (2), polidattilia (2), gemelli siamesi con malformazioni teratomatose (pervietà del dotto arterioso, amaurosi (cecità), fistola arterovenosa, ernia inguinale, ernia ombelicale, sindattilia, pectus excavatum, miopatia, cisti dermoide del cuoio capelluto, omofalocoele, spina bifida occulta, ittiosi, persistenza del frenulo linguale), malformazioni somatiche multiple (7). Otto neonati dell'intero gruppo di 58 erano nati dalle 7 delle 158 madri che erano state sottoposte ad un ciclo di clomifene citrato durante le prime 6 settimane dopo il concepimento. Inoltre sono state riportate le seguenti condizioni per le quali però non c'è una dimostrazione causa-effetto: 4 casi di cataratta capsulare (in studi sperimentali), un caso di distacco del vitreo posteriore, un caso di spasmo di arteriole retiniche, un caso di trombosi alle arterie temporali della retina, 8 casi di mola idatiforme.

A seguito di trattamenti per l'infertilità è stata segnalata in rari casi l'insorgenza di neoplasie ovariche. Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se si nota la comparsa di un effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. Serofene é stabile per 5 anni.

Conservare a temperatura inferiore a 25° C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

COMPOSIZIONE

Una compressa contiene:

Principio attivo: clomifene citrato mg 50.

Eccipienti: **lattosio**, cellulosa microcristallina, amido, sodio amido glicolato, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Astuccio da 30 compresse.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono SpA, Via Casilina 125 Roma

PRODUTTORI

Merck Serono SpA, via delle Magnolie,15 - Modugno (BARI)

Doppel Farmaceutici Srl, Via Martiri delle Foibe 1 - Cortemaggiore (PC)

Revisione del Foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

Determinazione AIFA del 3 dicembre 2010