

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Serofene 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:
principio attivo
clomifene citrato mg 50
eccipienti
lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento 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.

4.2 Posologia e modo 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.

4.3 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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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.

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).

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).

Serofene 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.

A seguito di trattamenti per l'infertilità è stata segnalata in rari casi l'insorgenza di neoplasie ovariche (vedere paragrafo 4.8); 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.

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.

In pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione con Serofene sono stati riportati casi di sindrome da iperstimolazione ovarica (vedere paragrafo 4.8).

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di un anormale 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 anormale, non si verifica se non dopo parecchi giorni dalla sospensione delle dosi raccomandate di Serofene.

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.

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. 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Serofene contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state finora segnalate interazioni con altri farmaci.

4.6 Gravidanza e allattamento

L'uso del farmaco é controindicato sia in gravidanza sia durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le pazienti devono essere avvisate che durante la terapia con Serofene, specialmente in condizioni di luce variabile, possano comparire turbe della visione (scotomi ed annebbiamenti ed altri disturbi della visione) tali da compromettere la conduzione di autoveicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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 riportate 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, omofalocele, 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.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: stimolanti sintetici dell'ovulazione

Codice ATC: G03GB02

Serofene contiene clomifene citrato, derivato del trifeniletilene, che possiede una attività antiestrogenica in quanto compete con gli estrogeni a livello dei siti recettoriali.

La sua principale azione, debolmente estrogenica, è quella di stimolare la secrezione delle gonadotropine ipofisarie, probabilmente bloccando gli effetti degli estrogeni a livello dei siti recettoriali ipotalamici ed ipofisari. Ne consegue la soppressione del feedback negativo ipofisario indotto degli estrogeni e conseguentemente, la liberazione dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRh). Il GnRh, inducendo la secrezione di FSH e di LH favorisce la maturazione follicolare e l'ovulazione, e quindi, in un'elevata percentuale di casi, il concepimento e la gravidanza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il clomifene citrato viene ben assorbito per via gastro- intestinale, ha una emivita di circa 5 giorni, è escreto con le feci e può essere presente nell'organismo, (fegato e colecisti) ancora dopo 6 settimane.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta condotti su ratti e topi hanno evidenziato dopo somministrazione orale una DL50 di 5750 mg/kg, e di 530 mg/kg dopo somministrazione endoperitoneale.

Nelle prove di tossicità subacuta eseguite nel ratto e nel cane con dosi di 5, 15 e 40 mg/kg per 5 giorni/settimana per 53 settimane non si sono verificati decessi o danni gravi; solo nel ratto si è registrata una marcata riduzione della curva di accrescimento ponderale e la comparsa di alopecia dose-dipendenti.

In entrambe le specie di animali, i pesi dell'ipofisi e delle gonadi sono apparsi ridotti: per quanto riguarda l'ipofisi in proporzione alla dose somministrata, per le gonadi ed gli organi accessori alla dose intermedia di 15 mg/kg.

Studi di embriotossicità e teratogenesi compiuti nel ratto, nel coniglio e nel topo hanno evidenziato alterazioni tossico-lesive a carico del prodotto del concepimento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio - Cellulosa microcristallina - Amido - Sodio amido glicolato – Silice colloidale anidra - Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

In letteratura non risulta incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25° C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC trasparente e alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. .

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono S.p.A. - Via Casilina 125, Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

026972012

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Marzo 1992

Data di ultimo rinnovo: Marzo 2007

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 3 dicembre 2010