

Clomid[®]

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

50 mg

CLOMID®
citrato de clomifeno

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 50 mg: embalagem com 10 comprimidos.

USO ADULTO
USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

citrato de clomifeno 50 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(amido, corante amarelo tartrazina, estearato de magnésio, lactose monoidratada e sacarose).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao 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 contraindicado. 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 primária 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma revisão de onze publicações constantes entre 1964 e 1978 mostrou que a gravidez ocorreu em 35% das 5.154 pacientes com disfunção ovulatória que receberam citrato de clomifeno. Em um trabalho publicado no *New England Journal of Medicine* (1), o clomifeno mostrou ser mais eficaz do que a metformina no tratamento da infertilidade feminina. A síndrome dos ovários policísticos afeta de 7% a 8% das mulheres nos EUA e pode ser a principal causa de infertilidade feminina. Foram acompanhadas 626 mulheres inférteis com síndrome dos ovários policísticos. Dentre elas, 208 foram tratadas com metformina e placebo, 209 com citrato de clomifeno e placebo e 209 com uma combinação de clomifeno e metformina por mais de 6 meses. A medicação foi descontinuada assim que a gravidez foi confirmada e as mulheres foram acompanhadas até o nascimento dos bebês. O índice de nascimentos no grupo que recebeu clomifeno foi de 22,5% (47 de 209), enquanto no grupo da metformina foi de 7,2% (15 de 208). No grupo que recebeu a combinação dos dois medicamentos foi de 26,8% (56 de 209). O índice de gravidez múltipla foi de 6% no grupo que recebeu clomifeno, 0% no da metformina e 3,1% no da combinação dos dois medicamentos. A perda fetal no primeiro trimestre não teve diferença significativa nos 3 grupos. Entretanto, o índice de concepção entre as mulheres que ovularam foi significativamente maior nos grupos do clomifeno (39,5%) e da combinação de medicamentos (46%) e menor no grupo da metformina (21,7%). Com exceção das complicações na gravidez, os efeitos adversos foram similares em todos os grupos, embora os efeitos colaterais gastrointestinais tenham sido mais frequentes e os sintomas vasomotores e ovulatórios menos frequentes no grupo que recebeu metformina. Os pesquisadores concluíram que o clomifeno, um agonista parcial do receptor dos estrogênios usado no tratamento da infertilidade feminina é

mais eficaz que a metformina, fármaco usado para o tratamento do diabetes, considerado facilitador de gravidez.

Em um estudo clínico randomizado cruzado controlado com placebo, foi administrado clomifeno ou placebo por três meses para 118 mulheres com infertilidade inexplicada. O maior aumento nas taxas de concepção em três meses ocorreu quando clomifeno foi dado a mulheres com infertilidade há mais de três anos (14% clomifeno contra 3% para o placebo). Os autores sugeriram que os casais com infertilidade inexplicada de duração inferior a três anos são essencialmente normais, mas há muitas vezes um distúrbio da ovulação sutil corrigida pela terapia com clomifeno em pacientes com mais de três anos de infertilidade (2).

Outro estudo randomizado avaliou se o tratamento com citrato de clomifeno e inseminação intra-uterina (IIU) resultou em aumento da fecundidade, quando comparada com a relação periovulatória em 67 casais com infertilidade inexplicada ou , endometriose cirurgicamente corrigida. Quatorze gestações ocorreram em 148 ciclos de tratamento, que foi significativamente maior do que as cinco gestações em 150 ciclos não tratados (3).

Além de ser usado como uma terapia empírica na infertilidade inexplicada, o clomifeno tem sido utilizado concomitantemente com tecnologias de reprodução assistida. Promove o desenvolvimento de folículos múltiplos, quando administrado a mulheres que ovulam, levando à ovulação múltipla e elevando os níveis de progesterona na fase lútea (4). Pode ser usado isoladamente, ou pode ser usado para reduzir a quantidade de gonadotrofinas administrados para superovulação controlada em preparação para as técnicas de reprodução assistida.

Dois ensaios clínicos randomizados comparando o tratamento com clomifeno com a progesterona na fase lútea inadequada demonstraram taxas semelhantes de gravidez (20% a 30%) em cada tratamento (5,6). O clomifeno, ao contrário de progesterona exógena, não prolonga a fase lútea, diminuindo assim a ansiedade e o período de incerteza sobre a concepção de casais inférteis.

1- Legro, RS; Barnhart, HX et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356:551.

2-Hughes, E; Collins, J; Vandekerckhove, P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD000057.

3-Glazener, CM ; Coulson, C ; Lambert, PA et al. Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebo-controlled study of hormonal responses and conception rates. *Gynecol Endocrinol* 1990 Jun; 4(2):75-83.

4-Deaton, JL; Gibson, M; Blackmer, KM et al. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54(6):1083-8.

5-Huang, KE. The primary treatment of luteal phase inadequacy: progesterone versus clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Oct; 155(4):824-8.

6-Murray, DL, Reich, L, Adashi, EY. Oral clomiphene citrate and vaginal progesterone suppositories in the treatment of luteal phase dysfunction: a comparative study. *Fertil Steril* 1989 Jan; 51(1):35-41.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

CLOMID (citrato de clomifeno) é um agente não esteroide, 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. A resposta ovulatória ao tratamento cíclico com CLOMID parece ser mediada através do aumento da produção das gonadotrofinas pituitárias, produzindo aumento da secreção de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) e dos níveis de LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante), o que resulta em estimulação

ovariana, com conseqüente maturação do folículo ovariano e desenvolvimento do corpo lúteo. Aumento da excreção urinária de gonadotrofinas e estrogênio sugere o envolvimento da hipófise. A ovulação ocorre geralmente de 6 a 12 dias após a série de CLOMID.

Propriedades Farmacocinéticas

Há poucos dados disponíveis sobre a farmacocinética do citrato de clomifeno:

Estudos em humanos com citrato de clomifeno marcado com ^{14}C têm demonstrado que sua absorção é rápida.

Parte de CLOMID e seus metabólitos (mensurados na forma de ^{14}C) podem, portanto, permanecer no organismo durante o início da gravidez nas mulheres que conceberam no ciclo menstrual do ciclo de tratamento com CLOMID. A presença de ^{14}C nas fezes, após 6 semanas da administração sugere que o fármaco e/ou metabólitos são lentamente excretados pelo ciclo entero-hepático.

A excreção cumulativa média do fármaco marcado com ^{14}C pela urina e fezes é de aproximadamente 50% da dose oral administrada após 5 dias em 6 indivíduos, com excreção urinária média de 7,8% e excreção pelas fezes média de 42,4%; menos de 1% por dia foi excretado nas amostras de fezes e de urina coletados do dia 31 até o dia 53 após a administração de CLOMID marcado com ^{14}C .

Após uma única dose de 50 mg, concentrações de pico de 8-9 ng/mL são alcançados após 6-7 horas para o isômero-Z.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogenicidade

O uso prolongado de CLOMID pode aumentar o risco do desenvolvimento de um tumor ovariano *borderline* ou invasivo.

Os estudos de toxicidade a longo prazo em animais não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico de CLOMID.

Mutagenicidade

O potencial mutagênico de CLOMID não foi avaliado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CLOMID é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao citrato de clomifeno ou a qualquer componente da fórmula.

Uso durante gravidez e lactação

CLOMID não deve ser administrado durante a gravidez.

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 fetais 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, devem-se utilizar os testes apropriados durante cada ciclo de tratamento para determinar se a ovulação ocorreu, como por exemplo, determinar a temperatura corpórea basal em todos os ciclos de tratamento e observar a paciente cuidadosamente 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 re-examinada para verificar se há gravidez (utilizando um teste seletivo quantitativo) e/ou presença de cisto ovariano. A paciente deve fazer um teste de gravidez antes do início do próximo ciclo de tratamento com CLOMID.

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

Insuficiência hepática

O tratamento com CLOMID é contraindicado em pacientes com doença hepática ou histórico de disfunção hepática.

Tumores hormônio-dependentes ou Metrorragia anormal

CLOMID é contraindicado em pacientes com tumores hormônio-dependentes ou em pacientes com metrorragia anormal de origem indeterminada.

Cisto ovariano

CLOMID não deve ser administrado na presença de cisto ovariano, exceto ovário policístico, uma vez que pode ocorrer uma dilatação adicional do cisto. As pacientes devem ser avaliadas quanto à presença de cisto ovariano antes de cada ciclo de tratamento.

O citrato de clomifeno também é contraindicado em pacientes que apresentam: disfunção tireoidiana ou adrenal descontrolada; lesão orgânica intracraniana, como por exemplo, um tumor da hipófise. Doença hepática ou história de disfunção hepática.

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E 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.

Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO)

A Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO) foi reportada em pacientes recebendo tratamento com CLOMID isoladamente ou em combinação com gonadotrofinas. Casos raros das formas severas de SHEO foram reportados, e os seguintes sintomas ocorreram: efusão pericárdica, anasarca, hidrotórax, abdômen agudo, insuficiência renal, edema pulmonar, hemorragia ovariana, trombose venosa profunda, torção do ovário e estresse respiratório agudo. Resultado da concepção, a progressão rápida da forma severa da síndrome pode ocorrer.

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 deve ser aconselhada a procurar seu médico em caso de qualquer dor abdominal ou pélvica, aumento de peso, desconforto e/ou aumento de volume abdominal durante ou após tratamento com CLOMID. A dilatação máxima do ovário pode não ocorrer por vários dias após a descontinuação do tratamento com CLOMID. Algumas pacientes com síndrome do ovário policístico que são, de maneira não usual, sensíveis à gonadotrofina podem apresentar resposta exagerada às doses usuais de CLOMID.

A paciente que reclamar de dor abdominal ou pélvica, desconforto e/ou aumento de volume abdominal após tratamento com CLOMID, deve ser examinada pela possibilidade de cisto ovariano ou outra anomalia. Devido à fragilidade dos ovários dilatados em casos severos, o exame abdominal e pélvico deve ser realizado muito cuidadosamente. Na ocorrência de aumento anormal do tamanho do ovário, CLOMID não deve ser administrado até a regressão total ao tamanho pré-tratamento. O aumento do ovário e a formação de cisto associado com a terapia com CLOMID geralmente regridem espontaneamente poucos dias ou semanas após a suspensão do tratamento. A maioria das pacientes deve ser gerenciada conservativamente. A posologia e duração do tratamento subsequente devem ser reduzidas.

Sintomas visuais

As pacientes devem ser avisadas que turvação visual ou outros sintomas visuais, tais como pontos ou flashes (escotoma cintilante) podem ocorrer durante ou logo após o tratamento com CLOMID. Estes distúrbios visuais são geralmente reversíveis; entretanto, casos de distúrbios visuais prolongados foram

reportados inclusive após a descontinuação do tratamento com CLOMID. Os distúrbios visuais podem ser irreversíveis, especialmente com o aumento da dose e duração do tratamento (vide Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas e item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A significância destes sintomas visuais não foi esclarecida. Se a paciente apresentar sintomas visuais, deve-se interromper o tratamento e proceder a um exame oftalmológico detalhado.

Outras Precauções

Deve-se ter cautela quando CLOMID é utilizado em pacientes com miomas uterinos em decorrência do potencial de aumento adicional dos miomas.

Casos de hipertrigliceridemia foram reportados (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS) na experiência pós-comercialização de CLOMID. Histórico familiar ou pré-existente de hiperlipidemia e o uso de doses maiores que as recomendadas e/ou duração maior do tratamento com CLOMID estão associados com risco de hipertrigliceridemia. O monitoramento periódico dos triglicérides no plasma pode ser indicativo nestas pacientes.

Gravidez

CLOMID não deve ser utilizado durante a Gravidez (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Gravidez Ectópica

Existe uma chance aumentada de gravidez ectópica (incluindo tubária e ovariana) em mulheres que conceberam após terapia com CLOMID.

Efeitos Teratogênicos/Não teratogênicos

A incidência geral de relatos de anomalias congênitas associadas à ingestão materna de CLOMID durante os estudos clínicos está dentro do limite observado na 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 à ovulação induzida por CLOMID. Este dado, entretanto, não é confirmado por estudos estatísticos populacionais.

Baseados em estudos populacionais, foram publicados relatos 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 à idade ou histórico familiar.

Perda da gravidez

A experiência de pacientes com todos os diagnósticos durante a investigação clínica de CLOMID demonstrou perda da gravidez (única ou múltipla) ou taxa de perda fetal de 21,4% (taxa de aborto 19%) gravidez ectópica 1,18%; parto prematuro 1,0%; mola hidatiforme 0,17%, "feto papiráceo" 0,04% e gravidez com um ou mais nascimentos de bebês mortos, 1,01%.

Efeitos de Fertilidade: Gravidez múltipla

Há um aumento na probabilidade de ocorrência de gravidez múltipla relacionada ao tratamento com CLOMID. As potenciais complicações e os riscos decorrentes de gestação múltipla devem ser discutidos com a paciente antes do tratamento deste medicamento. Durante os estudos clínicos, a incidência de gravidez múltipla foi de 7,9% (186 de 2369 pacientes que engravidaram nas quais os resultados foram reportados). Dentre estas 2369 gravidezes 165 (6,9%) eram gêmeos; 11 (0,5%) triplas; 7 (0,3%) quádruplas e 3 (0,13%) quintuplas. Das 165 gravidezes de gêmeos para as quais informações suficientes estavam disponíveis, a proporção de gêmeos monozigóticos para dizigóticos era de 1:5.

Lactação

Não se sabe se CLOMID é excretada no leite humano. CLOMID pode reduzir a lactação.

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As pacientes devem ser advertidas que sintomas visuais podem interferir em atividades como dirigir veículos ou operar máquinas, as quais podem se tornar arriscadas, particularmente em condições de má iluminação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos específicos de interação com outros medicamentos, entretanto, o médico deve ser informado pela paciente sobre outros medicamentos em uso concomitante, principalmente medicamentos que atuam na síntese do colesterol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CLOMID deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento apresenta-se na forma de comprimido circular, amarelo, com bordas chanfradas, com sulco em uma das faces e gravação Medley na outra.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. 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 engravidar. Entretanto, se a paciente ficar grávida durante o tratamento a medicação deve ser interrompida (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

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, ovula 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.

Uma vez que não foi demonstrada segurança relativa ao tratamento cíclico prolongado e uma vez que a maioria das pacientes ovulará após 3 ciclos de tratamento, terapia a longo prazo não é recomendada, isto é, continuar o tratamento depois de 6 ciclos (incluindo 3 ciclos ovulatórios).

Populações especiais

Cuidados especiais com doses baixas ou duração do ciclo de tratamento são particularmente recomendados caso haja suspeita de sensibilidade pouco comum à gonadotrofina pituitária, como por exemplo, em pacientes com síndrome do ovário policístico (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Quando CLOMID é administrado em períodos prolongados, pode interferir com a síntese do colesterol. Pacientes em tratamento prolongado podem apresentar níveis sanguíneos elevados de desmosterol, que é um precursor do colesterol.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento pode causar algumas reações indesejáveis. Caso você tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento e informar seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

- Reação muito comum ($> 1/10$): hipertrofia ovariana e “flushes” vasomotores.
- Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): rubor facial, fogachos, alterações visuais (embaçamento visual, diplopia, fotofobia, escotomas cintilantes) que desaparecem rapidamente com a interrupção do tratamento, desconforto abdominal, mastalgia, náuseas e vômitos, insônia, cefaleia, tontura, vertigem, poliúria, disúria. Existem novos casos de endometriose e exacerbação de endometriose pré-existente durante o tratamento com CLOMID.
- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): sangramento uterino anormal, depressão e astenia, urticária e outras reações alérgicas cutâneas, ganho de peso, queda de cabelo, cabelos secos, acne, aumento do apetite, arritmia, angina, constipação, diarreia, edema, dor na região orbitária, febre, hipertensão, hipertricoses, enxaquecas, alterações de humor, agravamento de neoplasias pré-existentes, assim como o aparecimento de miomas, tumores cerebrais, hipofisários e de mamas, hemorragia ovariana, convulsões, síncope, perda temporária da visão, distúrbios tireoidianos, zumbido, aumento das transaminases, gravidez tubárea, taquicardia, palpitações, pancreatite e redução da espessura endometrial.
- Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): catarata e neurite óptica.
- Reação muito rara ($< 1/10.000$): não há relatos de reações muito raras para este medicamento.
- Outras reações possíveis: os sintomas vasomotores da menopausa assemelham-se a ondas de calor, e geralmente não são graves. Estes sintomas rapidamente desaparecem após a interrupção do tratamento. Foram recebidos relatos isolados da ocorrência de neoplasias/tumores endócrino-dependentes ou de seu agravamento.

Hipertrigliceridemia (frequência: desconhecida), em alguns casos pancreatites, foram observadas em pacientes com hipertrigliceridemia pré-existente ou com histórico familiar e /ou com doses e duração de tratamento excedendo as recomendações posológicas descritas na bula.

Existem novos casos de endometriose e exacerbação de endometriose pré-existente durante o tratamento com CLOMID.

Gravidez múltipla, incluindo gravidez intrauterina e extrauterina simultânea foi reportada.

Os sintomas visuais geralmente descritos como visão borrada ou pontos ou flashes (escotomas visuais) aumentam em incidência com o aumento da dose total. Estes sintomas parecem ser decorrentes da intensificação ou prolongamento após imagens, que também já foram reportadas. Os sintomas muitas vezes aparecem na primeira vez ou são acentuadas com a exposição a um ambiente brilhante. Escotoma definido oftalmologicamente, fosfenos e redução da acuidade visual foram reportados. Estes distúrbios visuais são geralmente reversíveis; entretanto, casos de distúrbios visuais prolongados foram reportados após a descontinuação do tratamento com CLOMID. Os distúrbios visuais podem ser irreversíveis, especialmente com aumento da dose e da duração do tratamento.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de intoxicação aguda com CLOMID, e o número de casos registrados de superdose é pequeno. No caso de superdose medidas apropriadas de suporte devem ser empregadas. 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 superdose de CLOMID devem ser observadas durante 2 ou 3 semanas em relação a possibilidade de uma hipertrofia ovariana.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Dra Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS - 1.0181.0255

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira
Marca de Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

IB230413b



Medley.



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
0135115/13-0	NOVO - Notificação da alteração de texto de bula	22/02/2013	22/02/2013	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS
0376164/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	13/05/2013	POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS
0377864/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2013	14/05/2013	ATUALIZAÇÕES NA DIAGRAMAÇÃO DA BULA.
Gerado no momento do peticionamento	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2013	19/12/2013	DIZERES LEGAIS