

TOCOFENO[®]**CLOMIFENO CITRATO 50 mg**

Comprimidos

Industria Argentina

FERRING
PHARMACEUTICALS

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:

Clomifeno citrato	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Celulosa microcristalina	80,00 mg
Lactosa	61,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estimulante de la ovulación.

INDICACIONES

El clomifeno está indicado para el tratamiento de las disfunciones ovulatorias en mujeres que deseen quedar embarazadas. Se deben descartar los impedimentos para quedar embarazada o bien se debe tratar adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con clomifeno. Entre las pacientes que tienen mayor probabilidad de éxito con el tratamiento con clomifeno se incluyen aquellas que padecen de síndrome de ovario poliquístico (Ver ADVERTENCIAS: Síndrome de hiperestimulación ovárica), síndrome de amenorrea-galactorrhea, amenorrea psicógena, amenorrea post-administración de anticonceptivos orales y ciertos casos de amenorrea secundaria de etiología indeterminada.

En estos casos es importante programar la frecuencia de las relaciones sexuales en función de la ovulación. Un gráfico de la temperatura corporal basal y otras pruebas apropiadas pueden ayudar a la paciente y al médico a determinar si se ha producido la ovulación. Una vez que se ha determinado la ovulación, cada ciclo de tratamiento de clomifeno debe comenzar aproximadamente el quinto día del ciclo. No se recomienda el tratamiento cíclico prolongado por un término total superior a los seis ciclos aproximadamente (incluidos tres ciclos ovulatorios). Ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES.

El clomifeno está únicamente indicado para las pacientes con disfunción ovulatoria comprobada que cumplen con las siguientes condiciones. (Ver CONTRAINDICACIONES)

1. Pacientes que no estén embarazadas.
2. Pacientes que no tengan quistes ováricos. El clomifeno no debe ser utilizado en pacientes con agrandamiento ovárico, salvo en aquellas con síndrome ovárico poliquístico. Es necesario el examen pélvico antes del primero y de cada uno de los subsiguientes ciclos de tratamiento con clomifeno.
3. Pacientes que no presenten sangrado vaginal normal. Si observara un sangrado vaginal normal, la paciente deberá ser evaluada cuidadosamente para descartar la presencia de lesiones neoplásicas.
4. Pacientes con función hepática normal.

Además, en las pacientes que se someten a tratamiento con clomifeno se deberán evaluar los siguientes aspectos:

1. **Niveles de estrógeno.** Las pacientes deberán tener niveles adecuados de estrógeno endógeno (determinado mediante frotis vaginal, biopsia de endometrio, ensayo de estrógeno urinario o a partir de la hemorragia provocada por la progesterona). Los niveles reducidos de estrógeno, si bien son menos favorables, no son un impedimento para el éxito terapéutico.
2. **Insuficiencia ovárica o pituitaria primaria.** No debe esperarse que el tratamiento con clomifeno sustituya el tratamiento específico de otras causas de insuficiencia ovárica.
3. **Endometriosis y carcinoma de endometrio.** La incidencia de endometriosis y de carcinoma de endometrio aumenta con la edad al igual que la incidencia de trastornos ovulatorios. Siempre deberá practicarse una biopsia de endometrio antes de iniciar la terapia con clomifeno en esta población de pacientes.
4. **Otros impedimentos para el embarazo.** Los impedimentos para el embarazo pueden incluir trastornos tiroideos, trastornos adrenales, hiperprolactinemia e infertilidad masculina.
5. **Fibromas uterinos.** Se deberá tener la precaución al utilizar clomifeno en pacientes con fibroides uterinos debido al potencial agrandamiento de los mismos.

No existen estudios adecuados o bien controlados que demuestren la efectividad del clomifeno en el tratamiento de la infertilidad masculina. Además en los hombres que han utilizado clomifeno se han informado casos de tumores testiculares y ginecomastia. Se desconoce la relación de causa y efecto entre los casos de carcinoma testicular informados y la administración de clomifeno. Aunque la literatura médica sugiere diversos métodos, no existe un régimen universalmente aceptado para la terapia combinada (es decir clomifeno en conjunción con otras drogas inductoras de la ovulación). Del mismo modo no existe un régimen de clomifeno estándar para la inducción de la ovulación en los programas de fertilización in vitro para producir óvulos para su fertilización y posterior reintroducción. Por lo tanto el clomifeno no está recomendado para estos usos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES**Farmacodinamia**

El citrato de clomifeno es una droga que posee una considerable potencia farmacológica. Con una cuidadosa selección y un adecuado tratamiento de la paciente, el citrato de clomifeno ha demostrado ser una terapia de utilidad para las pacientes que no ovulan y desean quedar embarazadas.

El citrato de clomifeno puede interactuar con los tejidos que contienen receptores de estrógenos, incluidos el hipotálamo, la glándula pituitaria, el ovario, el endometrio, la vagina y el cervix. Puede competir con el estrógeno por los sitios de unión de los receptores de estrógenos y puede retardar el reabastecimiento de receptores intracelulares de estrógenos. El citrato de clomifeno inicia una serie de eventos endocrinos que culminan con un exceso de gonadotropina preovulatoria y la posterior ruptura folicular. El primer hecho endocrino que se produce en respuesta a un ciclo de tratamiento con clomifeno es un incremento de la liberación de gonadotropinas pituitarias. Esto da origen a la esteroidogénesis y a la folículoogénesis provocando el crecimiento del folículo ovárico y un incremento en el nivel circulante de estradiol. Después de la ovulación, la progesterona plasmática y el estradiol aumentan y disminuyen del mismo modo en que lo hacen durante el ciclo ovulatorio normal.

Los datos disponibles sugieren que tanto las propiedades estrogénicas como las antiestrogénicas del clomifeno pueden participar en el inicio de la ovulación. Se ha determinado que los dos isómeros del clomifeno tienen efectos estrogénicos y antiestrogénicos mixtos que pueden variar de una especie a otra. Algunos datos sugieren que el zuclofenol tiene una actividad estrogénica mayor que la del enclomifeno.

El citrato de clomifeno no tiene efectos progestacionales, androgénicos o antiandrogénicos aparentes y no parece interferir con la función pituitario-tiroidea. Si bien no existen evidencias de un "efecto remanente" del clomifeno, se han observado menstruaciones ovulatorias espontáneas en algunas pacientes luego de la terapia con clomifeno.

Farmacocinética

En base a los primeros estudios realizados con citrato de clomifeno con trazador ¹⁴C, se ha demostrado que la droga se absorbe rápidamente por vía oral en los seres humanos y que se excreta principalmente en las heces. La excreción urinaria y fecal acumulativa del ¹⁴C promediado acerca del 50% de la dosis oral y del 37% de una dosis por vía intravenosa al cabo de 5 días. La excreción urinaria media fue del 8% aproximadamente con una excreción fecal aproximada del 42%.

Aún quedaban restos de trazador ¹⁴C en las heces al cabo de 6 semanas de la administración. Los estudios de dosis únicas posteriormente realizados con voluntarias normales demostraron que el zuclofenol (cis) tiene una vida media más prolongada que el enclomifeno (trans). Niveles detectables de zuclofenol persistieron durante más de un mes en estas voluntarias. Esto puede sugerir un reciclado enterohepático estero-específico o el secuestro del zuclofenol. Así, es posible que quede parte de la droga activa en el cuerpo durante el principio del embarazo en las mujeres que conciben en el ciclo menstrual durante el tratamiento con clomifeno.

Estudios clínicos: Durante las investigaciones clínicas, 7578 pacientes recibieron citrato de clomifeno, algunas de las cuales tenían impedimentos para la ovulación que no eran disfunciones ovulatorias (Ver INDICACIONES). En dichos ensayos clínicos el tratamiento fue exitoso, es decir se logró el embarazo en aproximadamente el 30% de dichas pacientes.

Durante el período de ensayo clínico se informaron en total 2635 embarazos. Sólo se tuvo información sobre los resultados de dichos embarazos en 2369 gestos. En la Tabla 1 se resume el resultado de dichos casos.

La incidencia de embarazos múltiples entre los embarazos informados fue del 7,98%; 6,98% embarazos dobles; 0,5% embarazos triples; 0,3% embarazos cuadruples y 0,1% embarazos quintuples. De los 165 embarazos dobles respecto de los que se contó con información suficiente, la proporción de gemelos monocigóticos y dicigóticos fue aproximadamente 1:5. En la Tabla 1 se detalla el índice de supervivencia de los partos múltiples.

Una vez concluidos los estudios clínicos originarios se informó el nacimiento de seis gemelos, ninguno de los

cuales sobrevivió (cada uno pesaba menos de 400 g) aunque todos tenían un aspecto general normal.

Tabla 1. Resultado de los Embarazos Informados en los Ensayos Clínicos (n=2369)

Resultado	Número total de embarazos	índice de Supervivencia
Pérdida del embarazo		
Abortos espontáneos	483*	
Partos de fetos muertos	24	
Nacimientos con vida		
Nacimientos simples	1697	98,16%**
Nacimientos múltiples	165	83,26%**

*Incluye 28 embarazos ectópicos, 4 molas hidatiformes y 1 feto papiráceo.

**Indica el porcentaje de criaturas sobrevivientes de estos embarazos.

La supervivencia total de niños nacidos de embarazos múltiples, incluidos los abortos espontáneos, los partos de fetos sin vidas y las muertes neonatales es del 73%.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**Consideraciones generales**

El tratamiento de las pacientes candidatas a recibir tratamiento con clomifeno deberá ser supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de trastornos ginecológicos y endocrinos. Sólo después de una minuciosa evaluación diagnóstica se podrán elegir las pacientes aptas para el tratamiento con clomifeno (Ver INDICACIONES). El plan terapéutico deberá ser delineado con anterioridad. Se deben excluir o tratar adecuadamente antes de comenzar el tratamiento los impedimentos para alcanzar el objetivo terapéutico. El objetivo terapéutico deberá ser evaluado en función de los riesgos potenciales y se lo deberá discutir con la paciente y otras personas involucradas en el logro del embarazo. La ovulación debería producirse dentro de los 5-10 días del curso del tratamiento con clomifeno. Deberá programarse el momento de mantener relaciones sexuales, de modo que coincida con el momento en que se prevve la ovulación. Durante este periodo puede ser pertinente realizar pruebas para determinar la ovulación.

Dosis recomendada

El tratamiento de la paciente deberá comenzar con una dosis baja, 50 mg diarios (1 comprimido) durante 5 días. La dosis sólo deberá aumentarse en aquellas pacientes que no ovulen como consecuencia de los 50 mg cíclicos de clomifeno. Se recomienda una dosis baja o una duración reducida del curso del tratamiento especialmente si se sospecha una inusual sensibilidad a la gonadotropina pituitaria como por ejemplo en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (Ver ADVERTENCIAS: Síndrome de hiperestimulación ovárica).

Entre cada ciclo del tratamiento se deberá evaluar a la paciente para descartar la posibilidad de embarazo, agrandamiento ovárico o formación de quistes ováricos.

Si se planifica la hemorragia inducida por la progestina o si se produce una hemorragia uterina espontánea antes del tratamiento, el régimen de 50 mg diarios durante 5 días deberá iniciarse alrededor del quinto día del ciclo. El tratamiento podrá comenzar en cualquier momento en aquellas pacientes que no hayan tenido hemorragias uterinas recientes. Cuando utilizando esta dosis se produce la ovulación no se considera ventajoso incrementar la dosis en los posteriores ciclos del tratamiento. Si no se produjera la ovulación al término del primer ciclo del tratamiento, se deberá administrar un segundo ciclo de 100 mg diarios (dos comprimidos de 50 mg como dosis única diaria) durante 5 días. Este ciclo puede comenzar a los 30 días del anterior pero se deberá tener precaución para descartar el embarazo. No se recomienda aumentar la dosis o la duración del tratamiento por encima de 100 mg/día durante 5 días.

La mayoría de las pacientes que van a ovular lo harán después del primer ciclo del tratamiento. Si no se produce la ovulación al término de tres ciclos de tratamiento no se recomienda iniciar otros ciclos de tratamiento con clomifeno y se sugiere volver a evaluar a la paciente. Si se producen tres respuestas ovulatorias pero no se logra el embarazo, no se recomienda continuar con el tratamiento. Si no se produce la menstruación después de una respuesta ovulatoria se deberá volver a evaluar a la paciente. No se recomienda una terapia cíclica prolongada que se extiende durante un total de aproximadamente 6 ciclos (Ver PRECAUCIONES).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad: El clomifeno está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o alergia conocidas al citrato de clomifeno o a alguno de sus ingredientes.

Embarazo: El clomifeno no debe administrarse durante el embarazo. El clomifeno puede provocar daño fetal en animales (Ver Fototoxicidad en animales). Si bien no se han establecido evidencias de un efecto nocivo del tratamiento con clomifeno sobre el feto humano, se han informado anomalías de nacimiento durante los estudios clínicos con una incidencia dentro del rango informado para la población general (Ver Anomalías Fetales / Neonatales y Mortalidad: EFECTOS ADVERSOS).

A fin de evitar la administración inadvertida de clomifeno durante el embarazo se deberán realizar los análisis adecuados durante el ciclo de tratamiento a fin de determinar si se produce la ovulación.

Entre cada ciclo del tratamiento se deberá evaluar cuidadosamente a la paciente para excluir la posibilidad de embarazo, agrandamiento ovárico o formación de quiste ovárico. El siguiente ciclo de tratamiento con clomifeno deberá suspenderse hasta tanto se hayan excluido dichas condiciones.

Anomalías Fetales/Neonatales y Mortalidad

En los ensayos clínicos como consecuencia de embarazos posteriores a la inducción de la ovulación con clomifeno se han informado las siguientes anomalías fetales. Cada una de las mismas se ha informado con una incidencia <1% (los casos están enumerados en orden de frecuencia decreciente): Lesiones congénitas de la cabeza, síndrome de Down, pie zambó, lesiones intestinales congénitas, hipospadias, microcefalia, labio leporino y paladar fisurado, cadera congénita, herniomas, testículos no descendidos, polidactilia, gemelos unidos y malformación teratomatosa, ductus arterioso manifiesto, amaurosis, fístula arteriovenosa, hernia inguinal, hernia umbilical, sindactilia, pecho excavado, miopatía, quiste dermoide en el cuero cabelludo, onfalocelo, espina bifida oculta, ictericia, y frenillo lingual persistente. También se han informado casos de muerte neonatal y muerte fetal/nacimiento sin vida de criaturas con defectos congénitos con una incidencia <1 %. La incidencia general de las anomalías congénitas informadas en relación con embarazos asociados con el tratamiento con clomifeno de la madre durante los ensayos clínicos se ubicó dentro del rango de las incidencias que se han informado para la población en general. Además, se han recibido informes de casos de anomalías durante el control posterior a la comercialización de clomifeno (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Fototoxicidad animal

La administración de citrato de clomifeno por vía oral a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis de 1-2 mg/kg/día dio origen a fetos débiles y edematosos con hidrámnios y con costillas ondeadas y otras alteraciones óseas temporarias. Dosis de 8 mg/kg/día y mayores también provocaron un mayor número de reabsorciones y fetos muertos, distocia y demora en el parto a la vez que dosis de 40 mg/kg/día originaron un incremento de la mortalidad materna. Dosis únicas de 50 mg/kg causaron cataratas en el feto mientras que dosis de 80 mg/kg provocaron paladar fisurado. Después de la inyección de 2 mg/kg de citrato de clomifeno a ratas y ratas durante la preñez, las crías presentaron modificaciones metaplasias del tracto reproductor. Los ratones recién nacidos a los que se les inyectó durante los primeros días de vida habían desarrollaron alteraciones metaplasias en la mucosa uterina y vaginal, apertura vaginal prematura y ovarios anovulatorios. Estos hallazgos son similares al comportamiento reproductor anormal y a la esterilidad descriptos con otros estrógenos y antiestrogénos.

En los conejos se observaron alteraciones óseas temporarias en los fetos nacidos de madres a las que se le habían administrado dosis por vía oral de 20 60 mg/kg/día durante la preñez pero no así cuando a las madres se les administraron dosis de 8 mg/kg/día. En estos estudios no se observaron malformaciones permanentes. Las crías de las monas resus a las que se les habían administrado dosis por vía oral de 1,5 a 4,5 mg/kg/día durante diversos periodos de la preñez no presentaron anomalías.

Enfermedad hepática

El tratamiento con clomifeno está contraindicado en pacientes que padecen enfermedades hepáticas o que tienen antecedentes de distensión hepática (Ver INDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

Sangrado uterino anormal

El clomifeno está contraindicado en pacientes con sangrado uterino anormal de origen indeterminado (Ver INDICACIONES).

Quistes ováricos

El clomifeno está contraindicado en pacientes con quistes ováricos o agrandamiento no provocado por el síndrome de ovario poliquístico (Ver INDICACIONES Y PRECAUCIONES).

Otros

El clomifeno está contraindicado en pacientes con disfunción tiroidea o suprarrenal no controlada o que presenten lesiones intracranéas orgánicas tales como tumor pituitario (Ver INDICACIONES).

ADVERTENCIAS**Síntomas visuales**

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con clomifeno ocasionalmente pueden presentarse

síntomas de visión borrosa y otros trastornos de la visión (por ejemplo escotoma centelleante). La incidencia de estos síntomas aumenta en función del aumento de la dosis total o de la duración del tratamiento y éstos suelen desaparecer al cabo de unos días o semanas de la interrupción del tratamiento con clomifeno. Se debe informar a las pacientes que estos síntomas visuales pueden hacer que la conducción de vehículos o la operación de maquinarias sean más peligrosas que lo habitual, en particular en condiciones de iluminación variable.

Aparentemente los síntomas visuales se deben a la intensificación y a la prolongación de las imágenes consecutivas. Los síntomas suelen aparecer o acentuarse con la exposición a una luz brillante. Si bien en general la agudeza visual no se ha visto afectada, un paciente del grupo de estudio que recibió 200 mg de clomifeno por día presentó visión borrosa al 7° día de tratamiento la cual tuvo un carácter progresivo hasta llegar a una disminución severa de la agudeza visual al término del 10° día. No se observó ninguna otra anomalía y la agudeza visual se normalizó al 3er día después de la interrupción del tratamiento.

También se han informado casos de escotoma y de alteraciones de la función de células retinales oftalmológicamente definidas (electroretinografía). Una paciente durante los estudios clínicos desarrolló fofosto y escotoma durante un tratamiento prolongado con clomifeno, los cuales desaparecieron a los 32 días de suspender el tratamiento.

La investigación y control posteriores a la comercialización respecto de efectos adversos también ha revelado otros signos y síntomas visuales durante el tratamiento con clomifeno (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Si bien aún no se comprende la etiología de estos síntomas, las pacientes que presenten algún síntoma visual deberían suspender el tratamiento y someterse de inmediato a una evaluación oftalmológica completa.

Síndrome de hiperestimulación ovárica

Se han informado casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) en pacientes sometidas a tratamiento con citrato de clomifeno para inducir la ovulación. En algunos casos el SHEO se produjo después del uso cíclico de citrato de clomifeno o cuando éste se empleó concomitantemente con gonadotrofinas. En asociación con el SHEO se han informado casos de anomalías transitorias en los análisis de función hepática, los que pueden estar acompañados por cambios morfológicos en la biopsia hepática.

El SHEO es un evento médico diferente del agrandamiento ovárico sin complicaciones. Entre los signos clínicos de este síndrome en los casos severos pueden incluirse agrandamiento ovárico de significación, síntomas gastrointestinales, ascitis, disnea, oliguria, y efusión pleural. Además se han informado los siguientes síntomas asociados a este síndrome: efusión pericárdica, anasarca, hidrotórax, abdomen agudo, hipotensión, insuficiencia renal, edema pulmonar, hemorragia intraperitoneal y ovárica, trombosis venosa profunda, torsión ovárica y malestar respiratorio agudo.

Los primeros síntomas que advierten la presencia del SHEO son dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y aumento de peso. Pueden asimismo observarse niveles elevados de esteroides en orina, diversos grados de falta de balance de electrolitos, hipovolemia, hemoconcentración e hipoproteíнемia. Se han producido casos de muerte provocada por el shock hipovolémico, hemoconcentración o tromboembolia. Debido a la fragilidad de los ovarios agrandados, el examen abdominal y el examen pélvico deberán realizarse de manera muy cuidadosa. Si se concreta la concepción, se puede producir la rápida progresión hasta alcanzar la forma severa del síndrome.

Para minimizar el riesgo asociado al agrandamiento ovárico ocasional asociado a la terapia con clomifeno, se deberá emplear la mínima dosis requerida para alcanzar los resultados clínicos esperados. El agrandamiento máximo del ovario, sea fisiológico o anormal puede producirse recién después de varios días de suspender la dosis recomendada de clomifeno. Algunas pacientes con síndrome de ovario poliquístico que normalmente son insensibles a la gonadotropina pueden tener una respuesta exagerada a las dosis usuales de clomifeno. Por lo tanto, el tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquístico deberá comenzar con la mínima dosis recomendada y el primer ciclo del tratamiento deberá ser lo más breve posible (Ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Si se produce el agrandamiento del ovario no se deberá continuar con el tratamiento de clomifeno hasta tanto los ovarios recuperen el tamaño que tenían antes del tratamiento y se deberá reducir la dosis del siguiente curso de tratamiento. El agrandamiento ovárico y la formación de quistes asociados con el tratamiento con clomifeno normalmente se reversion espontáneamente pocos días o semanas después de la suspensión del tratamiento. En estos casos el beneficio potencial de un tratamiento posterior con clomifeno debería ser mayor que los riesgos. A menos que exista la indicación quirúrgica de laparotomía, dicho agrandamiento quístico siempre deberá tratarse de manera conservadora.

No se ha determinado la existencia de una relación causal entre la hiperestimulación ovárica y el cáncer de ovario. No obstante, como se ha sugerido una correlación entre el cáncer de ovario y la nuliparidad, la infertilidad y la edad, si los quistes ováricos no remiten espontáneamente se deberá realizar una evaluación exhaustiva para descartar la presencia de neoplasia ovárica.

PRECAUCIONES

Generales: Se deberá tener precaución en la selección de candidatas para el tratamiento con clomifeno. Es necesario realizar un examen pélvico antes del tratamiento y de cada curso posterior de tratamiento con clomifeno (Ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS).

Se debe dejar en claro que el objetivo del tratamiento con clomifeno es la ovulación para el posterior embarazo. El médico deberá asesorar a la paciente en particular respecto de los siguientes riesgos potenciales:

Síntomas visuales: Se les deberá informar que ocasionalmente podrían sentir visión borrosa u otros síntomas visuales durante el tratamiento con clomifeno o poco tiempo después del mismo.

Se deberá informar a las pacientes que estos síntomas visuales pueden hacer que la conducción de vehículos o la operación de maquinarias sean más peligrosas que lo habitual, en particular en condiciones de iluminación variable (Ver ADVERTENCIAS).

Se le deberá solicitar a la paciente que informe de inmediato al médico todo síntoma visual inusual que pudiera sentir. Si la paciente tiene algún síntoma visual se deberá suspender el tratamiento y se deberá realizar una evaluación oftalmológica completa.

Dolor o distensión abdominal/pélvica: Durante el tratamiento con clomifeno o poco después del mismo puede producirse un agrandamiento ovárico. A fin de minimizar los riesgos asociados al agrandamiento ovárico, se le deberá solicitar a la paciente que informe al médico todo dolor abdominal o pélvico, aumento de peso, malestar o distensión que pudiera sentir después de tomar clomifeno (Ver ADVERTENCIAS).

Embarazo múltiple: Se deberá informar a la paciente que existe una mayor probabilidad de embarazo múltiple, incluso de embarazo tubario bilateral y de embarazo tubario e intrauterino coexistentes cuando la concepción se produce en relación con el tratamiento con clomifeno. Se deberá explicar las potenciales complicaciones y los riesgos de embarazo múltiple.

Embarazo, pérdida del embarazo y anomalías congénitas: El médico deberá explicar el riesgo que implica cualquier embarazo, ya sea producido mediante inducción de la ovulación con la ayuda de clomifeno o naturalmente. Se deberán informar a la paciente a la cual se tratará con clomifeno que los riesgos se incrementan cuando existen ciertas características o condiciones de cualquier mujer embarazada, es decir, edad de la mujer y del hombre, antecedentes de abortos espontáneos, genotipo Rh, antecedentes de anomalías menstruales, antecedentes de infertilidad, enfermedades cardíacas orgánicas, diabetes, exposición a agentes infecciosos tales como rubeola, antecedentes familiares de anomalías congénitas. En base a la evaluación de la paciente puede ser necesario procurar asesoramiento genético. La incidencia general de casos de anomalías congénitas que se han informado en relación con embarazos asociados al tratamiento materno con clomifeno durante los estudios de investigación estuvo comprendida dentro del rango de las referencias publicadas que se han informado para la población en general (Ver CONTRAINDICACIONES: Embarazo).

Durante la investigación clínica la experiencia de pacientes con embarazo conocido (Tabla 1) revela un índice de abortos espontáneos del 20,4% y el índice de nacimiento de fetos muertos del 1,0% (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES).

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones medicamentosas con el clomifeno.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo con animales que permitan evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico del citrato de clomifeno.

La administración por vía oral de clomifeno a ratas macho a dosis de 0,3 ó 1 mg/kg/día causó un deterioro de la fertilidad mientras, que dosis más elevadas causaron infertilidad temporaria. Dosis orales de 0,1 mg/kg/día administradas a ratas hembra interrumpieron temporariamente el patrón de fases vitágenas cíclicas normal y evitaron la concepción. Dosis de 0,3 mg/kg/día redujeron levemente el número de óvulos ovulados y de cuerpos lúteos mientras que 3 mg/kg/día inhibieron la ovulación.

Embarazo (Ver CONTRAINDICACIONES).

Lactancia: Se desconoce si el clomifeno se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, se deberá tener precaución cuando se administre clomifeno a mujeres en período de lactancia. En algunas pacientes el clomifeno puede reducir la secreción de leche.

Cáncer de ovario: El uso prolongado de citrato de clomifeno en comprimidos puede aumentar el riesgo de tumores ováricos limfotrofos e invasores (Ver REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS:

Efectos adversos observados en los ensayos clínicos

El clomifeno a las dosis recomendadas suele ser bien tolerado. Los efectos adversos normalmente informados han

sido leves y transitorios y la mayoría desapareció inmediatamente después de la interrupción del tratamiento. En la Tabla 2 se observan las experiencias adversas que informaron las pacientes tratadas con citrato de clomifeno durante los estudios clínicos.

Tabla 2. Incidencia de efectos adversos en los Estudios Clínicos > 1% (n=8029*)

Efecto adverso	%
Agrandamiento ovárico	13,6
Enrojecimiento vasomotor	10,4
Malestar / distensión / hinchazón abdominal / pélvica	5,5
Náuseas y vómitos	2,2
Malestar mamario	2,1
Síntomas visuales: visión borrosa, visión de luces, ondas, quejas por motivos oculares no especificados, fotofobia, diplopía, escotoma, fofosto	1,5
Cefalea	1,3
Sangrado uterino anormal	
Pequeñas hemorragias intermenstruales, menorragia	1,3

* Incluye 498 pacientes cuyos informes pueden haber sido duplicados en los totales y que no pudieron distinguirse como tales. Excluye a 47 pacientes que no informaron los datos sobre síntomas.

En un porcentaje menor al 1% se han informado los siguientes efectos adversos durante los ensayos clínicos: Abdomen agudo, aumento del apetito, constipación, dermatitis o rash, depresión, diarrea, mareos, fatiga, pérdida/caída del cabello, incremento de la frecuencia/volumen urinario, insomnio, tensión nerviosa,, sequedad vaginal, vértigo, aumento/pérdida de peso.

Las pacientes sometidas a tratamiento con clomifeno pueden presentar una elevación en los niveles séricos de desmosterol. Esto probablemente se deba a una directa interferencia con la síntesis del colesterol. Sin embargo, los esteroides séricos de las pacientes que recibieron la dosis recomendada de clomifeno no sufren alteraciones de significación. Con escasa frecuencia se han informado casos de cáncer de ovario en pacientes que hubieran recibido drogas para la fertilidad. La infertilidad es el factor de riesgo primario del cáncer de ovario, no obstante, los datos epidemiológicos sugieren que el uso prolongado de clomifeno puede incrementar el riesgo de tumores ováricos limfotrofos o invasores.

Efectos adversos informados con posterioridad a la comercialización

Se han informado espontáneamente las siguientes experiencias adversas relacionadas con el clomifeno: Se desconoce la relación de causa y efecto entre los siguientes efectos y la administración de clomifeno.

Dermatológicos: Acné, reacción alérgica, eritema, eritema multiforme, eritema nudoso, hipertricosis, prurito.

Sistema nervioso central: Cefalea, migraña, parestesia, convulsiones, accidente cerebrovascular, síncope.

Efectos psiquiátricos: Ansiedad, irritabilidad, ciclotimia, psicosis.

Trastornos visuales: Acomodación anormal, cataratas, dolor ocular, edema macular, neuritis óptica, fotopsia, desprendimiento vítreo posterior, hemorragia retinal, trombosis retinal, espasmo vascular retinal, pérdida temporaria de la visión.

Cardiovasculares: Arritmia, dolor de pecho, edema, hipertensión, palpitaciones, flebitis, embolia pulmonar, falta de aire, taquicardia, tromboflebitis.

Músculo-esqueléticos: Artralgia, dolor de espalda, mialgia.

Hepáticos: Aumento de las transaminasas, hepatitis.

Neoplasias: Hígado (hemangiosarcoma hepático, adenoma de células hepáticas, carcinoma hepatocelular); mamas (enfermedad fibroquística, carcinoma de mama); endometrio (carcinoma de endometrio); sistema nervioso (astrocitoma, tumor hipofisario, prolactinoma, neurofibromatosis, glioblastoma, adenocarcinoma hipofisario); ovarios (luteoma del embarazo, quiste dermoideo de ovario, carcinoma de ovario); tromboblastico (mola hidatiforme, coriocarcinoma); otros (melanoma, mieloma, quistes perianales, carcinoma de células renales, linfoma de Hodgkin, carcinoma de lengua; carcinoma de vejiga) y neoplasias en la descendencia (tumor neuroectodérmico, tumor tiroideo, hepatoblastoma, leucemia linfocítica).

Genitourinarios: Endometriosis, quiste ovárico (el agrandamiento ovárico o los quistes podrían verse complicados por la torsión anexal), hemorragia ovárica, embarazo tubario, hemorragia uterina.

Cuerpo en general: Fiebre, tinitus, debilidad.

Otros: Leucocitosis, trastorno tiroideo.

Anomalías fetales/neonatales: También se han informado las siguientes anomalías fetales durante el seguimiento posterior a la comercialización: retraso en el desarrollo, desarrollo óseo anormal incluídas malformaciones esqueléticas del cráneo, rostro, fosas nasales, mandíbulas, manos, extremidades (ectromelia incluída amelia, hemimelia y focomelia), pies y articulaciones, malformaciones tisulares incluído falta de perforación anal, fistula traqueoesofágica, hernia diafragmática, agenesia renal, disgenesia y malformaciones del ojo y lente (cataratas), oídos, pulmones, corazón (defecto del septum ventricular y tetralogía de Fallot) y genitalia; enanismo, sordera, retraso mental, alteraciones cromosómicas, y defectos del tubo neural (incluido anencefalía).

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA

No se han informado datos respecto de la tolerancia, abuso o dependencia relacionados con el clomifeno.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas: No se han informado los efectos tóxicos que acompañan a la sobredosis aguda de clomifeno. Los signos y síntomas de la sobredosis como resultado del uso de una dosis superior a la recomendada durante el tratamiento con clomifeno incluyen náuseas, vómitos, enrojecimiento vasomotor, visión borrosa, visión centelleante, escotoma, agrandamiento ovárico con dolor pélvico o abdominal (Ver CONTRAINDICACIONES: Quiste ovárico).

DL50 oral: La DL50 oral aguda del clomifeno es de 1700 mg/kg en ratones y de 5750 mg/kg en ratas. Se desconoce la dosis tóxica en seres humanos.

Diálisis: Se desconoce si el clomifeno es dializable.

Tratamiento: En caso de sobredosis, se deberán adoptar las medidas de soporte apropiadas además de la descontaminación gastrointestinal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 /2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel: 1722.

En Paraguay: En caso de sobredosis, comuníquese con el Centro Nacional de Toxicología, Teodoro S. Mongelós y Gal. Santos, Teléfonos 204800, 204908, 203113.

PRESENTACION

En Argentina y Paraguay, TOCOFENO® comprimidos en envase conteniendo 20 comprimidos.

En Uruguay, TOCOFENO® comprimidos en envases conteniendo 20 comprimidos y 10 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Laboratorios Ferring S.A., Dr Luis Belauetgui 2957, (C1416CZ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado n° 53.583

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini , Farmacéutico.

Elaborado en: Teodoro Villardebó 2839/45/55/65 , Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

En Uruguay, importa y distribuye: Rinque Pharma S.A. San Lúcar 1545 – CP 11500 Montevideo, Uruguay. Telefax: 26000106. D.T.: Q.F. Lucía Muxí.

En Paraguay, importado y distribuido por: Pharma Internacional S.A. Concepción Leyes de Chavez C/ Avda Artigas, Complejo Barrail, Calle 4, Edificio Rosa T, 3 piso, Telefónico: (+59521) 6271000, Asunción, Paraguay. DT: Qca Fca Lidia Flor Luna Reg profesional N° 2982

Fecha de última revisión: febrero de 2007