

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Denominação do Medicamento

DUFINE

2. Composição qualitativa e quantitativa

Composição por comprimido:

Princípio activo:

Citrato de Clomifeno - 50,00 mg

Excipientes:

Sacarose 3% amido - 67,50 mg

Lactose branca - 67,50 mg

Amido imediato - 26,65 mg

Amido de milho - 105,00 mg

Estearato de magnésio - 3,00 mg

3. Forma farmacêutica

Comprimidos

Via de administração: Oral.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

O Clomifeno está indicado em todas as situações em que se pretende um aumento das gonadotrofinas LH e FSH. Pode assim ser aplicado no homem ou na mulher como prova diagnóstica da integridade hipotálamo-hipofisária em relação às gonadotrofinas e como terapêutica, quando se deseja uma elevação da LH e FSH.

No sexo feminino: Utiliza-se na indução da ovulação em casos de anovulação em que não exista lesão hipotalâmica ou hipofisária hiperprolactinémia.

Também está indicado nas amenorreias secundárias para induzir a ovulação. Em doentes com irregularidades menstruais regulariza os ciclos e provoca ovulação. As ovulações pós Clomifeno produzem-se 6 a 7 dias após a interrupção do tratamento.

Insuficiência ovárica em mulheres que desejam engravidar.

No sexo masculino: Pode ser utilizado nos atrasos pubertários para estimular a produção de gonadotrofinas. Tem sido também utilizado no tratamento da oligospermia.

4.2. Posologia e Modo de administração

Na indução da ovulação

O DUFINE deve ser administrado na dose de 50 a 100 mg oral por dia (1 a 2 comprimidos) de manhã, durante 5 dias, iniciando-se o tratamento no 5º dia do ciclo menstrual, ou em qualquer momento quando exista amenorreia. A duração do tratamento médio depende do critério clínico.

Na estimulação da espermatogénese

Utilizam-se doses diárias de 25 ou 50 mg por via oral, durante 3 meses.

Não se aconselham aumentos de posologia ou duração da terapêutica para além de 100 mg/dia durante 5 dias.

4.3. Contra-indicações

Doentes do sexo masculino ou feminino com insuficiência hipotálamo-hipofisária.

O Citrato de Clomifeno não deve ser prescrito em doentes com lesão hepática ou com história de depressão aguda recente.

Na suspeita de quisto do ovário não deve ser empregue.

A gravidez é outra contra-indicação, mesmo durante os primeiros meses, pelo que todas as doentes devem ser cuidadosamente observadas para despistar uma ovulação fecundada.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de se iniciar o tratamento deve-se efectuar um exame clínico completo, sobretudo no despiste de doentes com doença hepática, insuficiência pituitária ou ovárica e neoplasias do endométrio. Devem também ser investigadas as causas da infertilidade e da hemorragia anormal.

A doente deve ser alertada para o possível aparecimento de gravidezes múltiplas, especialmente se se utilizarem doses altas.

Não se recomendam ciclos prolongados de tratamento.

4.5. Interações medicamentosas e outras

Quando estiver instituída terapêutica com estrogénios DUFINE, antagoniza as acções fisiológicas reguladoras dos estrogénios sobre a função hipofisária.

4.6. Gravidez e aleitamento

O Citrato de Clomifeno está contra-indicado na gravidez. Embora não exista suficiente informação, deve ser evitado o uso de DUFINE aquando do aleitamento. Não aplicável em crianças e idosos.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser advertidos de que as possíveis alterações visuais, que ocorrem ocasionalmente, podem reduzir a capacidade para determinadas actividades tais como a condução automóvel ou o manejo de máquinas, especialmente em condições de luminosidade variável.

4.8. Efeitos indesejáveis

Excessivo aumento dos ovários e formação de quistos ováricos principalmente com doses de 100 a 200 mg de Clomifeno por dia, durante 2 ou 3 semanas; com doses mais baixas de 50 a 75 mg diárias esta complicação é muito mais rara.

Outros efeitos secundários menos importantes são sensação de calor por vasodilatação periférica, visão turva, diplopia, náuseas e vômitos, aumento da diurese. Estes efeitos são raros e desaparecem com a suspensão do tratamento.

4.9. Sobredosagem

Não se descreveu nenhum caso de intoxicação aguda.

Sintomas: Em caso de sobredosagem podem observar-se náuseas, vômitos, problemas de visão, hipertrofia ovárica com dores abdominais.

Tratamento: Lavagem ao estômago e tratamento de suporte.

Precauções especiais: O Citrato de Clomifeno deve ser utilizado unicamente sob controlo médico. A vigilância clínica deverá ser particularmente apertada em tratamentos prolongados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Gonadotrofinas e outros estimulantes de ovulação - IX - 6.
Código ATC GO3 G B 0 2.

O sistema genital feminino consta do ovário, órgão sexual primário, das trompas de Falópio, útero e vagina, órgãos sexuais secundários.

A superfície externa do ovário está revestida por um epitélio germinativo. Durante a vida fetal e, em menor grau, durante a infância e primeiros tempos de vida sexual, os ovos primordiais diferenciam-se do dito epitélio e migram em direcção à substância do córtex ovárico rodeado de uma camada de células granulosas epitelióides, constituindo o folículo primordial.

Ao chegar à puberdade, desenvolve-se todo o ovário, especialmente os folículos primordiais, estimulado activamente pela hormona estimulante dos folículos segregada pela adenohipófise. Uma das células dos folículos primordiais transforma-se num óvulo e o resto em células granulosas e em tecas, estas últimas agrupadas em duas camadas, uma interna e outra externa. Mais tarde, as células da camada interna e possivelmente as células granulosas começam a segregar um líquido folicular, originando o aparecimento de um antro, que posteriormente, por influência das hormonas estimulante dos folículos e luteinizante, transforma-se numa vesícula.

Estes folículos vesiculares desenvolvem, num polo, uma massa volumosa de células rodeando o ovo, que segregam grande quantidade de estrogénios. Dos 20 ou mais folículos desenvolvidos, um fá-lo em maior escala e termina por romper-se expulsando o óvulo que é recolhido pela trompa de Falópio, com destino ao corpo do útero, fenómeno conhecido pelo nome de ovulação, no qual intervêm activamente a hormona luteinizante. O folículo transforma-se mais tarde no corpo amarelo, que segrega principalmente progesterona e também grandes quantidades de estrogénios. Se o óvulo não for fecundado, o corpo amarelo termina por degenerar, com suspensão da produção de estrogénio e progesterona, o que leva à menstruação. Esta suspensão produz a segregação da hormona luteinizante começando de novo um ciclo menstrual.

Ao mesmo tempo, desenvolve-se o ciclo endometrial que compreende três etapas: proliferação do endométrio, alterações secretórias no mesmo e descamação do dito endométrio, que é precisamente a menstruação. Na primeira fase, a fina camada de células endometriais que fica depois da menstruação anterior, começa a proliferar por influência dos

estrogénios, alcançando uma espessura de 3 mm no momento da ovulação. Durante a segunda fase, o endométrio cresce por influência da progesterona e estrogénio, terminando por segregar um líquido rico em elementos nutritivos. Finalmente, produz-se a menstruação por suspensão do aparecimento das referidas hormonas.

O ciclo menstrual dura 28 dias, produzindo-se a ovulação entre o 13º e o 17º dia, depois do início da menstruação.

Além das funções anteriormente mencionadas, os estrogénios realizam outras, tais como: favorecem o desenvolvimento das trompas de Falópio, aumentando o número e actividade das suas células epiteliais ciliares de revestimento que favorecem o transporte do ovo fecundado até ao útero. Activam o desenvolvimento das mamas e das glândulas secretoras de leite. Aumentam a actividade osteoblástica e o depósito de gordura no tecido subcutâneo. Por outro lado, a progesterona diminui a frequência das contracções uterinas, evitando a expulsão do ovo implantado. Estimula as trocas secretórias na mucosa que reveste as trompas de Falópio e o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos das mamas.

Depois de expor brevemente as características anatómicas e fisiológicas dos órgãos sexuais femininos e do ciclo menstrual, assim como as acções dos estrogénios, progesterona e gonadotrofinas vamos descrever as patologias que se relacionam com elas, tais como, a amenorreia e a menstruação anovulatória.

Amenorreia:

Definição: É a ausência de menstruação. Pode ser primária quando a doente nunca foi menstruada, ou secundária, quando a menstruação foi suspensa depois de já ter existido.

Origem: As principais causas são:

1. Transtornos fisiológicos, excluindo os da gravidez, lactação e menopausa e incluindo a castração cirúrgica ou por raios X.
2. Inibição dos centros do hipotálamo que produzem os factores libertadores das gonadotrofinas como consequência de distúrbios psicológicos ou emocionais.
3. Síndrome de Sheehan.
4. Tumores hipofisários.
5. Disgenesia gonadal ou Síndrome de Turner, agenesia ou hipoplasia ovárica de origem genética.
6. Ovários poliquísticos ou síndrome de Stein-Leventhal.
7. Insuficiência ovárica primária.
8. Falta de desenvolvimento uterino.
9. Hiperpituitarismo ; Síndrome de Cushing.
10. Desnutrição.
11. Cancro generalizado e leucemia.
12. Tuberculose.

Sintomatologia: Além da ausência da menstruação, se a insuficiência ovárica for pré-puberal, não se desenvolvem os órgãos e caracteres sexuais secundários.

No caso do ovário poliquístico aparece com frequência hirsutismo. Nos casos de hipopituitarismo, produz-se uma diminuição do conteúdo urinário de gonadotrofinas, sucedendo o mesmo na amenorreia de origem emocional ou psicológica. Nos casos de hipogonadismo, as gonadotrofinas urinárias aumentam.

Menstruação anovulatória:

Definição: Menstruação caracterizada por apresentar fase proliferativa do endométrio mas não secretora, não produzindo a ovulação.

Origem: Insuficiência da hormona luteinizante ou falta de resposta do folículo à mesma.

Sintomatologia: Esterilidade feminina.

Os estrogénios são drogas que estimulam o desenvolvimento dos caracteres sexuais femininos secundários.

Mecanismos de acção:

a) Os estrogénios actuam inibindo directamente os centros do hipotálamo encarregados de segregar os factores libertadores das hormonas estimulantes dos folículos e luteinizante, da adenohipófise. Pensa-se também que inibem directamente a secreção do factor libertador da hormona do crescimento. Deste modo, parece que actuam antagonizando directamente os androgénios.

b) Os antiestrogénios provocam um aumento da secreção das hormonas estimulante dos folículos e luteinizante da adenohipófise.

Acções e indicações: A acção fundamental dos estrogénios consiste no desenvolvimento e manutenção dos órgãos acessórios e dos caracteres sexuais secundários femininos, aumentando a espessura da mucosa vaginal, tornando-a córnea e descamando-a com produção de ácido láctico, o que constitui um mecanismo de defesa desta zona contra os microrganismos patogénicos; estimulando o desenvolvimento do endométrio com aumento da sua vascularização e, o do miométrico com aumento da sua motilidade espontânea e da sua sensibilidade à ocitocina hipofisária; modificando o muco segregado pelas glândulas do colo uterino, tornando-o filante e cristalizado; desencadeando a proliferação dos condutos mamários, desenvolvimento do mamilo e outros caracteres extra-genitais. Deste modo, produzem uma melhoria transitória nos casos de carcinoma da mama em mulheres post-menopáusicas. Possuem fracas acções anabólicas proteicas, estimulante do crescimento ósseo, assim como retenção do azoto, cálcio, sódio e água pelos rins. Em doses elevadas melhoram o carcinoma da próstata, aparecendo contudo, caracteres femininos, inclusive atrofia testicular e depressão da espermatogénese no homem.

Os antiestrogénios produzem regressão da mucosa vaginal, supressão do crescimento endometrial e indução da ovulação em mulheres anovulatórias.

Os estrogénios aplicam-se fundamentalmente como terapêutica de substituição na menopausa e post-menopausa, principalmente nos casos graves, vaginite atrofica, osteoporose, carcinomas da mama post-menopáusicos, cancro da próstata, suspensão da lactação. Concomitantemente com os progestagénios utilizam-se nos casos de amenorreia, hemorragia funcional uterina e como agentes anticonceptivos.

Os antiestrogénios administram-se fundamentalmente no tratamento da amenorreia primária e secundária anovulatória, ciclos anovulatórios e esterilidade por falta de ovulação ou por ovários poliquísticos ou síndrome de Stein-Leventhal.

O Citrato de Clomifeno tem uma acção antiestrogénica. Aumenta a secreção das hormonas estimulante dos folículos e luteinizante da adenohipófise.

O Citrato de Clomifeno permite a indução da ovulação numa elevada percentagem de mulheres anovulatórias. A ovulação provocada pelo tratamento cíclico com Citrato de Clomifeno está induzida pelo aumento da secreção de hormonas gonadotróficas hipofisárias, que estimulam a maturação e a actividade endócrina do folículo no ovário, seguido do desenvolvimento e da secreção do corpo amarelo.

O Citrato de Clomifeno está relacionado quimicamente com o clorotianiseno. Estimula a secreção das hormonas gonadotróficas da pituitária, provavelmente por bloqueio do efeito dos estrogénios a nível dos receptores no hipotálamo e na hipófise. O Clomifeno utiliza-se no tratamento da infertilidade anovulatória. A dose usual é de 50 mg de Citrato de Clomifeno diariamente, durante 5 dias, iniciando no 5º dia do ciclo menstrual ou em qualquer momento

se existir amenorreia. Se ocorre a ovulação mas não existe gravidez, o tratamento pode repetir-se até um total de 6 ciclos. Se não existe ovulação, pode administrar-se diariamente 100 mg, durante 5 dias e repetir o tratamento se for necessário. Se a gravidez não ocorre ao fim de 6 tratamentos, os seguintes têm muito poucas probabilidades de resultarem. Doses mais elevadas ou tratamentos mais prolongados podem conduzir a um aumento dos ovários, embora se tenha administrado até 250 mg diários.

As doentes com ovários poliquísticos dever-se-ão tratar com as menores doses possíveis. A terapêutica com Clomifeno só terá êxito se a paciente for capaz de ovular. Geralmente a ovulação produz-se 6 a 10 dias após o último dia de tratamento.

5.2. Farmacocinética

O Citrato de Clomifeno é bem absorvido por via oral. A sua semivida é de 5-7 dias. Elimina-se pela urina e fezes, mas a maior parte através da bÍlis, voltando posteriormente a ser absorvido pelo intestino delgado (ciclo enterohepático), o que se traduz numa eliminação lenta do produto a nível das fezes.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda: Investigações de toxicidade aguda (DL50) de Citrato de Clomifeno através de dados fornecidos por consulta ao RTECS (Registry of toxic effects of chemical substances) demonstram o seu baixo potencial de toxicidade (Ratazanas - administração oral - DL50 = 5.750 mg/Kg; Ratazanas - administração intraperitoneal - DL 50 = 530 mg/Kg; Rato - administração oral - DL50 = 1400 mg/Kg).

Toxicidade crónica/subcrónica: Foram efectuados estudos (em ratos) sobre a acção do citrato de clomifeno (em doses elevadas) ao nível de síntese e libertação da hipófise, demonstrando-se que em terapêutica de longo termo as gonadotrofinas hipofisárias foram substancialmente reduzidas sugerindo diminuição na síntese e libertação da hipófise.

Toxicidade de Reprodução: Malformações congénitas foram observadas em crianças concebidas por mulheres que seguiram uma terapêutica com citrato de clomifeno, contudo o número de incidentes relatados não sugerem os valores encontrados em crianças não expostas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes:

Sacarose 3% amido - 67,50 mg

Lactose branca - 67,50 mg

Amido imediato - 26,65 mg

Amido de milho - 105,00 mg

Estearato de magnésio - 3,00 mg

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

Cinco anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não são necessárias.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

2 Blisters com 10 comprimidos doseados a 50 mg de Citrato de Clomifeno.
Blister: PVC 250 µm / Alumínio 20 µm.

6.6. Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Effik, Sociedade Unipessoal, Lda
Estrada Consiglieri Pedroso, nº 123 Queluz de Baixo
2730-056 Barcarena

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AIM N.º. 9257303.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1ª. Autorização Direcção-Geral de Saúde : 31 Julho 1970.

Pedido de Revisão a 17 Fevereiro 1992.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Maio/2008