

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clomilen 50 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 mg de citrato de clomifeno como substância activa.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido contém 117 mg de lactose mono-hidratada.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O citrato de clomifeno está indicado no tratamento da infertilidade anovulatória resultante de anomalias funcionais do eixo hipotálamo-hipófise (por exemplo, anovulação normogonadotrófica, síndrome dos ovários poliquísticos) em doentes que desejam engravidar.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada para o primeiro ciclo terapêutico com citrato de clomifeno é de 50 mg (1 comprimido) por dia, durante 5 dias.

Em doentes sem hemorragia uterina recente, o tratamento pode ser iniciado em qualquer altura.

É necessário um exame ginecológico antes de se iniciar o tratamento.

No caso de menstruação espontânea ou induzida por progesterona ou estrogénio, deve ser iniciado um regime posológico de 50 mg/dia durante 5 dias no 5.º dia do ciclo ou por volta do 5.º dia do ciclo.

Se ocorrer ovulação nesta posologia, não há necessidade de aumentar a dose nos ciclos terapêuticos seguintes.

A avaliação da eficácia do tratamento (obtenção de ovulação) é classicamente assegurada pela curva de temperatura. A temperatura basal aumenta após a ovulação e é mantida durante 10 a 14 dias. Os outros meios disponíveis são a medição da progesterona plasmática, a meio da fase lútea, bem como a visualização ecográfica do folículo pré-ovulatório.

Se parecer que a ovulação não ocorreu após o primeiro ciclo terapêutico, recomenda-se a utilização de 100 mg por dia (2 comprimidos de 50 mg, numa toma diária) durante 5 dias. Este ciclo pode ser iniciado a partir do 30.º dia do ciclo anterior.

Um aumento da posologia ou da duração do tratamento para além de 100 mg/dia, durante 5 dias, não deve ser efectuado.

A continuação do tratamento não é recomendada em doentes sem sinais de ovulação apesar de um aumento da posologia.

A importância de fazer coincidir os coitos com o período fértil esperado não pode deixar de ser salientada.

O exame do muco cervical pode ser útil, particularmente quando se pretende fazer coincidir a ovulação com uma inseminação artificial.

O tratamento cíclico a longo prazo não é recomendado porque, por um lado, a inocuidade do tratamento cíclico a longo prazo não foi definitivamente demonstrada e, por outro lado, se se pretende alcançar sucesso terapêutico, este é geralmente observado nos seis primeiros ciclos de tratamento.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez:

O citrato de clomifeno está contra-indicado durante a gravidez.

Insuficiência hepática:

O citrato de clomifeno está contra-indicado em doentes com doença hepática ou antecedentes de perturbações hepáticas.

Hemorragias uterinas anormais:

O citrato de clomifeno está contra-indicado em doentes com hemorragias anormais de origem indeterminada.

Quisto ovárico:

O citrato de clomifeno não deve ser administrado na presença de um quisto ovárico, excepto em ovários poliquísticos, uma vez que o quisto pode aumentar ainda mais de tamanho. Antes de cada ciclo de tratamento, é necessário avaliar as doentes para a detecção da possível presença de um quisto ovárico.

Lesão intracraniana orgânica, tal como um tumor da hipófise.

Disfunção não controlada da tiróide ou da glândula supra-renal.

Neoplasias estrogénio-dependentes.

Perturbações visuais durante o tratamento ou tratamentos anteriores.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As doentes com maior probabilidade de responder ao citrato de clomifeno são aquelas com uma produção endógena residual de estrogénios. Esta produção pode ser estimada através de um teste da progesterona (menstruação após administração de uma progesterona) ou através da medição da concentração plasmática de estradiol.

Embora clinicamente menos favorável, um nível baixo de estrogénios não exclui o sucesso do tratamento.

O tratamento com citrato de clomifeno não substitui os tratamentos específicos das outras causas de anovulação, tais como a hiperprolactinemia e as perturbações da tiróide ou das supra-renais.

Um tratamento com citrato de clomifeno é ineficaz em doentes com insuficiência hipofisária primária ou ovárica primária.

Outras causas de infertilidade, possivelmente associadas, devem ser excluídas ou adequadamente tratadas antes da administração de citrato de clomifeno.

Para evitar a administração de citrato de clomifeno no início da gestação, uma gravidez deve ser excluída antes de se iniciar ou retomar o tratamento.

Uma vez que o citrato de clomifeno também possui uma actividade estrogénica muito baixa, é necessária precaução em casos de tromboflebite ou antecedentes de doença tromboembólica e hipertensão grave não tratada.

Quistos do ovário

É necessário um exame ginecológico antes do primeiro ciclo de tratamento com citrato de clomifeno, bem como antes de cada ciclo de tratamento subsequente.

Na presença de um quisto do ovário, incluindo endometriose do ovário (excepto ovários poliquísticos), o citrato de clomifeno não deve ser administrado, uma vez que pode ocorrer um aumento suplementar do volume do quisto.

Síndrome de hiperestimulação ovárica

A síndrome de hiperestimulação ovárica foi notificada em doentes que receberam citrato de clomifeno em monoterapia ou em associação com gonadotrofinas. Raramente foram notificadas formas graves desta síndrome com os seguintes sintomas: derrame pericárdico, anasarca, hidrotórax, abdómen agudo, insuficiência renal, edema pulmonar, hemorragia dos ovários, trombose venosa profunda, torção dos ovários e insuficiência respiratória. Em caso de concepção, é possível uma progressão rápida para a forma grave desta síndrome.

Para reduzir os riscos de hiperestimulação ovárica anormal associada ao tratamento com citrato de clomifeno, deve ser administrada a dose mais baixa que se presume induzir os resultados esperados.

A doente deve ser informada da necessidade de avisar o seu médico se sentir qualquer dor abdominal ou pélvica, aumento de peso, desconforto ou distensão abdominal após a toma de citrato de clomifeno.

A hipertrofia máxima dos ovários pode ocorrer vários dias após a interrupção do tratamento. Algumas doentes com síndrome dos ovários poliquísticos que são invulgarmente sensíveis à gonadotrofina podem apresentar uma resposta excessiva às doses habituais de citrato de clomifeno.

Nas doentes que se queixam de dor abdominal ou pélvica, desconforto ou distensão abdominal após a toma de citrato de clomifeno, os níveis de estrogénio devem ser determinados e deve ser realizada uma ecografia pélvica para procurar um quisto ovárico ou hiperestimulação ovárica. Devido à fragilidade dos ovários aumentados, o exame abdominal e pélvico deverá ser realizado com especial cuidado.

Caso se observe hipertrofia ovárica, a administração de citrato de clomifeno deverá ser suspensa até que os ovários voltem ao seu volume original. Habitualmente, a hipertrofia ovárica e a formação de quistos após o tratamento com citrato de clomifeno regridem espontaneamente dentro de algumas horas ou semanas após a interrupção do tratamento. A maioria destas doentes deve ser tratada com precaução. A dosagem e/ou duração do ciclo de tratamento seguinte deve ser reduzida.

Fibrose uterina

É necessária precaução quando o citrato de clomifeno é utilizado em doentes com fibromas uterinos devido à possibilidade de um aumento do tamanho dos fibromas.

Gravidezes múltiplas

Quando ocorre concepção em associação com um tratamento com citrato de clomifeno, o risco de gravidezes múltiplas é aumentado, sobretudo gravidezes intra-uterinas e extra-uterinas simultâneas. As possíveis complicações e os riscos relacionados com uma gravidez múltipla devem ser explicados à doente.

Experiências clínicas demonstraram que a frequência de gravidezes múltiplas associadas ao tratamento com citrato de clomifeno é de 7,9%, das quais 6,9% são gemelares, 0,5% geram trigémeos, 0,3% geram quádruplos e 0,13% geram quintuplos.

Entre as gravidezes gemelares, a taxa de gémeos monozigóticos/dizigóticos é de 1 em 5.

Gravidezes ectópicas

Existe um risco aumentado de gravidez ectópica (incluindo localização a nível das trompas e dos ovários) em mulheres que iniciam uma gravidez após um tratamento com citrato de clomifeno.

Aborto-Anomalias congénitas

Apesar dos casos isolados de anomalias congénitas assinaladas após um tratamento com citrato de clomifeno, não foi demonstrado que o citrato de clomifeno altere a frequência de anomalias congénitas em

crianças de mulheres com problemas de fertilidade (ver secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento). Os possíveis riscos de anomalias fetais ou neonatais relacionadas com a idade da doente ou gravidezes múltiplas devem ser explicados à doente.

Em ensaios clínicos, não se observaram diferenças entre a frequência de anomalias congénitas notificadas em gravidezes relacionadas com a ingestão materna de citrato de clomifeno e a notificada para a população em geral.

Entre as anomalias congénitas de notificações espontâneas e resultantes de ovulações induzidas por citrato de clomifeno, observa-se um aumento da proporção de defeitos do tubo neural.

Por outro lado, não há diferença entre a incidência de anomalias congénitas notificadas após a administração de citrato de clomifeno até ao 19.º dia pós-concepção ou entre o 20.º e o 35.º dia pós-concepção. Esta incidência é da mesma ordem de grandeza que a antecipada a partir da população em geral.

Mães em aleitamento

Foi notificado que o citrato de clomifeno reduz o ingurgitamento mamário pós-parto e a lactação em algumas doentes.

Sintomas visuais

É necessário avisar as doentes que, ocasionalmente, pode ocorrer visão turva ou outros sintomas visuais, tais como manchas ou pontos de luz no campo visual (escotomas cintilantes), durante ou pouco depois da terapêutica com citrato de clomifeno. Estas perturbações visuais são geralmente reversíveis; no entanto, foram notificados casos de perturbações visuais persistentes, mesmo após a interrupção do tratamento com citrato de clomifeno 50 mg. As perturbações visuais podem ser irreversíveis, especialmente nos casos de aumento da posologia ou da duração da terapêutica. O significado destes sintomas visuais não é compreendido. Se a doente desenvolver sintomas visuais, é necessário interromper o tratamento e realizar uma avaliação oftalmológica completa. As doentes devem ser avisadas de que estes sintomas visuais podem tornar algumas actividades, tais como a condução de veículos ou a utilização de máquinas, mais perigosas do que o habitual, particularmente quando a luz é de intensidade variável (ver secções 4.7 e 4.8).

Cancro dos ovários e medicamentos para o tratamento da infertilidade

A infertilidade é um factor de risco primário para o cancro dos ovários. Na literatura, algumas notificações têm associado o cancro dos ovários a medicamentos para o tratamento da infertilidade. Estudos epidemiológicos e de coorte recentes não estabeleceram uma associação entre os medicamentos utilizados para o tratamento da infertilidade, incluindo o citrato de clomifeno, e um aumento do risco de cancro dos ovários. Alguns estudos sugerem que a utilização prolongada de citrato de clomifeno (durante 1 ano ou mais) pode aumentar o risco de desenvolvimento de um tumor invasivo dos ovários ou no limite de malignidade. Devido à incerteza quanto ao risco aumentado de cancro dos ovários, uma terapêutica a longo prazo com ciclos terapêuticos superiores a 6 meses não é geralmente aconselhada.

É necessária precaução quando se utiliza citrato de clomifeno em doentes com fibromas uterinos devido ao potencial de aumento do tamanho dos mesmos.

Hipertrigliceridemia

Foram notificados casos de hipertrigliceridemia após a introdução no mercado de comprimidos de citrato de clomifeno (ver secção 4.8 “Efeitos secundários”). Antecedentes familiares de hiperlipidemia e a utilização de citrato de clomifeno em doses superiores às recomendadas e/ou tratamento de longa duração foram associados a um risco de hipertrigliceridemia. Uma monitorização regular dos triglicéridos plasmáticos pode ser indicada nestas doentes.

Devido à presença de lactose, as doentes com galactosemia congénita, intolerância hereditária à frutose, síndrome de malabsorção de glucose-galactose, deficiência em lactase ou insuficiência de sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Aquando da administração concomitante de citrato de clomifeno (estimulação da produção de gonadotrofinas endógenas) e gonadotrofinas, observa-se um aumento significativo do risco de hiperestimulação ovárica bem como do risco de gravidezes múltiplas.

Tal associação só deve ser considerada para indicações precisas e sob rigorosa monitorização ginecológica diária.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Ver secção 4.4 «Advertências e precauções especiais de utilização: gravidezes múltiplas».

Gravidez

A administração de citrato de clomifeno está contra-indicada durante a gravidez (ver secção 4.3 Contra-indicações). Ver também a secção 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização: aborto - anomalias congénitas”.

Amamentação

A administração de citrato de clomifeno não está indicada durante o aleitamento (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização: mães em aleitamento).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

As doentes devem ser avisadas da possibilidade de ocorrência ocasional de uma sensação de "visão desfocada" ou outros sintomas visuais durante ou imediatamente após a interrupção do tratamento com citrato de clomifeno.

Estes sintomas visuais podem tornar algumas actividades, tais como a condução de veículos ou a utilização de máquinas, mais perigosas do que o habitual, particularmente em condições de luz de intensidade variável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos, verificou-se que os efeitos ocorrem com mais frequência às doses mais elevadas. Os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados incluem: aumento do tamanho dos ovários (13,6%), sintomas vasomotores "afrontamentos" (10,4%), desconforto pélvico-abdominal (distensão, inchaço) (5,5%), náuseas, vômitos (2,2%), desconforto mamário (2,1%), sintomas visuais (1,5%), cefaleias (1,3%), e pequenas hemorragias intercorrentes ou menorragia (1,3%).

Lista de efeitos indesejáveis:

São utilizadas as seguintes frequências CIOMS, quando aplicáveis:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) ou frequência desconhecida.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (em particular quistos e pólipos)

Muito raros: surgimento ou agravamento de tumores/neoplasias endócrinas ou endócrino-dependentes.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequência desconhecida: aumento de peso, hipertrigliceridemia, em alguns casos associados a pancreatite.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequência desconhecida: ansiedade, depressão, perturbações do humor (sobretudo alterações de humor e irritabilidade), nervosismo, insónia.

Doenças do sistema nervoso

Raros: convulsões.

Frequência desconhecida: parestesia temporária e tonturas.

Afecções oculares

Pouco frequentes: visão turva, presença de manchas ou pontos de luz no campo visual (escotomas cintilantes), fosfenos, diminuição da acuidade visual.

Raros: catarata, neurite óptica.

Frequência desconhecida: imagens recorrentes, alterações electrorretinográficas, espasmos das arteríolas da retina, descolamento posterior do corpo vítreo.

Cardiopatias

Frequência desconhecida: taquicardia, palpitações.

Vasculopatias

Frequência desconhecida: perturbações vasomotoras do rosto.

Doenças gastrointestinais

Frequência desconhecida: intolerância digestiva, pancreatite.

Afecções hepatobiliares

Frequência desconhecida: retenção da BSP, transaminases elevadas.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros: alopecia, reversível com a interrupção do tratamento.

Frequência desconhecida: dermatite, erupções cutâneas, reacções alérgicas, eritema multiforme, equimoses, angioedemas.

Doenças renais e urinárias

Frequência desconhecida: polaquiúria.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: em doses elevadas: hiperestimulação ovárica significativa, desenvolvimento ou aumento do risco de desenvolvimento de quistos, desenvolvimento ou agravamento de endometriose ovárica preexistente.

Raros: à posologia recomendada: hiperestimulação ovárica.

Frequência desconhecida: tensão mamária, hipermenorreia, hemorragias intermenstruais, insuficiência de muco cervical, sintomas abdominais, dor cíclica de origem ovárica (Mittelschmerz), gravidezes múltiplas, sobretudo gravidezes intra-uterinas e extra-uterinas simultâneas (incluindo localização a nível das trompas e dos ovários), diminuição da espessura do endométrio.

Exames complementares de diagnóstico

Frequência desconhecida: elevação dos níveis sanguíneos de desmosterol (no caso de utilização prolongada).

Descrição de efeitos secundários seleccionados

Doenças do metabolismo e da nutrição

Aumento de peso

Observou-se a ocorrência de hipertrigliceridemia (frequência desconhecida), em alguns casos associada a pancreatite, em doentes com antecedentes ou antecedentes familiares de hipertrigliceridemia e/ou que foram tratadas com doses mais elevadas ou durante um período de tempo mais longo do que as recomendadas no Resumo das Características do Medicamento (ver secção 4.4).

Afecções oculares

A incidência dos sintomas, descritos como "visão turva" ou a presença de manchas ou pontos de luz no campo visual (escotomas cintilantes), aumenta com o aumento da dose total. Estes sintomas parecem ser devidos à intensificação e persistência de imagens consecutivas. Foi também notificada a ocorrência de imagens consecutivas como tal. A exposição à luz intensa induz a primeira ocorrência ou a acentuação dos sintomas. Foram notificados escotomas definíveis do ponto de vista oftalmológico, fosfenos e diminuição da acuidade visual. Catarata e neurite óptica foram notificadas raramente. Estas perturbações visuais são

geralmente reversíveis; no entanto, foram notificados casos de perturbações visuais persistentes, mesmo após a interrupção do tratamento com citrato de clomifeno comprimidos. As perturbações visuais podem ser irreversíveis, sobretudo em caso de aumento da posologia ou de tratamento prolongado (ver secção 4.4).

Vasculopatias

As perturbações vasomotoras do rosto, reminiscentes dos "afrontamentos" da menopausa, raramente são graves e desaparecem rapidamente após a interrupção do tratamento.

Afecções hepatobiliares

A medição da retenção de BSP em 141 doentes revelou uma retenção superior a 5% em 32 doentes. Com excepção dos casos relacionados com uma administração contínua e prolongada de citrato de clomifeno ou dos casos associados a doença hepática independente, a retenção induzida pelo citrato de clomifeno foi geralmente mínima.

Num outro ensaio realizado em 94 doentes, no decurso do qual as doentes receberam 6 ciclos terapêuticos consecutivos mensais de citrato de clomifeno, 50 ou 100 mg/dia durante 3 dias, ou placebo, foi medida uma retenção de BSP superior a 5% em 11 doentes, das quais 6 tinham tomado o medicamento e 5 placebo.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Hiperestimulação ovárica

À posologia recomendada, é raro um aumento anormal do tamanho dos ovários resultante da possível presença de vários folículos em maturação.

No entanto, em doses mais elevadas, aumenta o possível risco de

- hiperestimulação ovárica significativa
- desenvolvimento de um quisto ou aumento de um quisto
- desenvolvimento ou agravamento de endometriose ovárica preexistente (ver secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização").

Esta síndrome de hiperestimulação ovárica pode excepcionalmente ser acompanhada de ascite. A maioria das doentes com esta síndrome deve ser tratada de forma conservadora, uma vez que esta regride, de facto, espontaneamente.

Os sintomas abdominais estão frequentemente relacionados com a ovulação (Mittelschmerz), fenómenos pré-menstruais ou hiperestimulação ovárica.

Foram notificadas gravidezes múltiplas, sobretudo gravidezes intra-uterinas e extra-uterinas simultâneas.

Existe um risco aumentado de gravidez ectópica (incluindo localização a nível das trompas e dos ovários) em mulheres que concebem uma criança após terapêutica com citrato de clomifeno comprimido. Ver secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização".

Diminuição da espessura do endométrio (frequência desconhecida).

Exames complementares de diagnóstico

Se o citrato de clomifeno for administrado por períodos de tempo mais prolongados, pode interferir com a síntese do colesterol. As doentes tratadas durante um longo período de tempo podem apresentar uma elevação dos níveis sanguíneos de desmosterol.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sinais e sintomas de sobredosagem consistem em náuseas-vómitos, afrontamentos, visão turva ou pontos de luz no campo visual, escotomas, hipertrofia ovárica acompanhada de dor abdominal ou pélvica.

A hiperestimulação ovárica grave pode ser acompanhada de aumento de peso e ascite.

O aumento máximo do volume dos ovários pode ocorrer vários dias após a interrupção do tratamento com citrato de clomifeno.

Tratamento

As doentes em idade reprodutiva que absorveram uma dose massiva deverão ser seguidas para a detecção de possível hipertrofia ovárica (monitorização por ecografia e determinação dos níveis de estrogénio) durante 2 a 3 semanas.

A intoxicação aguda com citrato de clomifeno nunca foi notificada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: hormona sexual do grupo dos moduladores selectivos dos receptores de estrogénio Código ATC: G03GB02.

Mecanismo de acção

O citrato de clomifeno é um agente não esteróide pertencente ao grupo farmacológico dos moduladores selectivos dos receptores de estrogénio.

A sua actividade principal é o antagonismo competitivo do estrogénio.

A resposta ovulatória a um tratamento cíclico com citrato de clomifeno parece ser mediada por um aumento da libertação hipofisária de gonadotrofinas.

Estas estimulam a maturação de um ou mais folículos ováricos, a que se seguirá a ovulação de um ou mais óocitos.

Efeitos farmacodinâmicos

O citrato de clomifeno liga-se aos receptores de estrogénio no hipotálamo, preservando-o assim de loops de feedback negativo. Mecanismos compensatórios alteram a secreção pulsátil de GnRH pelo hipotálamo para estimular o aumento da secreção das gonadotrofinas a nível da hipófise que, por sua vez, controlam a actividade a nível do folículo ovárico. Durante um tratamento com citrato de clomifeno, os níveis de LH e FSH aumentam para descer novamente após o fim do tratamento, que normalmente dura 5 dias. Se o ciclo terapêutico for bem sucedido, surgem um ou mais folículos dominantes em maturação, o que gera um fluxo de E2 que acaba por desencadear a flutuação de LH do meio do ciclo e a ovulação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Nos seres humanos, o citrato de clomifeno marcado com C¹⁴ é rapidamente absorvido após a administração oral.

Eliminação

A excreção urinária e fecal cumulativa de citrato de clomifeno marcado com C¹⁴ atinge aproximadamente 50% da dose administrada oralmente após 5 dias (excreção urinária média de 7,8% e excreção fecal média de 42,4%).

Biotransformação

O citrato de clomifeno é submetido a um ciclo entero-hepático.

O clomifeno é uma mistura de dois isómeros geométricos (cis(zuclomifeno) e trans(enclomifeno)).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade - Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade padrão e de carcinogenicidade a longo prazo para avaliar o potencial cancerígeno do citrato de clomifeno.

Teratogenicidade

Embora não haja evidência de que o citrato de clomifeno seja teratogénico nos seres humanos, foram, no entanto, observadas malformações congénitas após a administração de doses elevadas de citrato de clomifeno a ratos e coelhos prenhes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, amido de milho, amido pré-gelatinizado, carboximetilamido sódico.

6.2 Incompatibilidades

Não relevante.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a uma temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo da embalagem

CLOMILEN está disponível em caixa de 10 comprimidos embalados em blisters (PVC/Alu).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não relevante

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Exphar sa
Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines
BÉLGICA
Telefone: +32 (0)67 68 84 19
Fax: +32 (0)67 68 84 05

8. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Não sujeito a receita médica Sujeito a receita médica
Lista I

9. NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, District Alwar (Raj.)
ÍNDIA
Telefone: 91 11 259 20 748

Fax: 91 11 259 20 747

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Março de 2021.