

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clostilbegyt, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 50 mg klomifenu cytrynianu (*Clomifeni citras*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

100 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe lub żółto-białawe płaskie tabletki w kształcie krążka ze ściętymi krawędziami, bez zapachu, z napisem "CLO" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niepłodności u kobiet spowodowanej brakiem owulacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wyłącznie dorośli

Dawkowanie należy ustalić indywidualnie dla każdej pacjentki w zależności od wrażliwości (reaktywności) jajników. Terapię można rozpocząć w dowolnym momencie u pacjentki, u której nie wystąpiło ostatnio krwawienie z macicy. Jeśli planowane jest krwawienie indukowane progestagenem, lub w przypadku cyklicznych krwawień zaleca się rozpoczynanie leczenia w 5. dniu cyklu (lub w 3. dniu w razie wczesnej owulacji - faza folikularna trwająca krócej niż 12 dni).

Schemat I: 50 mg na dobę przez 5 dni, w tym czasie należy sprawdzić reakcję jajników za pomocą badania ginekologicznego lub badań laboratoryjnych. Owulacja następuje zazwyczaj między 11. a 15. dniem cyklu. Jeśli owulacja wystąpi przy tej dawce, nie ma korzyści ze zwiększania dawki w kolejnych cyklach leczenia.

Jeśli nie wystąpi owulacja w przypadku powyższego leczenia, należy zastosować schemat II.

Schemat II: należy zastosować go w razie niepowodzenia schematu I. Dawkę dobową 100 mg (dwie tabletki 50 mg podawane jako pojedyncza dawka dobową) należy podawać przez 5 dni, zaczynając od 5. dnia następnego cyklu. Schemat ten można rozpocząć najwcześniej 30 dni po zakończeniu poprzedniego. Jeśli nie uda się wywołać owulacji można jeszcze raz powtórzyć ten sam schemat postępowania (podając ponownie dawkę 100 mg).

Nie należy zwiększać dawki powyżej 100 mg na dobę ani wydłużać czasu podawania powyżej 5 dni. Większość pacjentek, u których spodziewana jest odpowiedź, zareaguje już po pierwszym cyklu leczenia, a 3 cykle powinny stanowić odpowiednią próbę terapeutyczną. Jeśli miesiączki owulacyjne

jeszcze nie wystąpiły, należy ponownie zweryfikować diagnozę. Nie zaleca się dalszego leczenia u pacjentek, u których nie występują objawy owulacji.

Ciąża

Nie można przecenić znaczenia odpowiednio zaplanowanego stosunku (tj. mniej więcej w czasie owulacji). Dla zapewnienia regularności cyklicznej odpowiedzi owulacyjnej ważne jest również, aby każdą kurację klomifenem rozpocząć około piątego dnia cyklu, po stwierdzeniu owulacji. Leczenie klomifenem opiera się na zasadzie malejących efektów, co oznacza, że prawdopodobieństwo poczęcia maleje z każdym kolejnym cyklem terapii. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki i ich partnerzy powinni zostać poinformowani o możliwości wystąpienia ciąży mnogiej i potencjalnych zagrożeniach, jeśli poczęcie nastąpi w związku z terapią klomifenem.

Nie zaleca się długotrwałej terapii cyklicznej.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania klomifenu przez okres dłuższy niż 6 cykli nie zostały udowodnione.

W przypadku braku miesiączki po antykoncepcji, należy zastosować dawkę dobową 50 mg; zwykle skuteczne jest pięciodniowe leczenie, nawet już podczas pierwszego cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Clostilbegyt nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zalecaną dawkę należy przyjmować raz dziennie, o tej samej porze, z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroby wątroby, zaburzenia czynności wątroby. Terapia klomifenem jest przeciwwskazana u pacjentek z czynną chorobą wątroby, zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie lub zaburzeniami metabolizmu bilirubiny w wywiadzie rodzinnym lub osobistym (patrz także punkty 4.4 i 4.8).
- Ciąża. Klomifen nie jest wskazany w ciąży. Aby uniknąć przypadkowego podania klomifenu we wczesnej ciąży, w każdym cyklu leczenia należy przeprowadzać odpowiednie testy w celu ustalenia, czy wystąpiła owulacja. Pacjentka powinna wykonać test ciążowy przed kolejnym cyklem leczenia klomifenem (patrz również punkt 4.6).
- Torbiel jajnika (z wyjątkiem zespołu policystycznych jajników). Klomifenu nie należy podawać w przypadku torbieli jajnika, z wyjątkiem jajników policystycznych, ponieważ może dojść do dalszego powiększenia torbieli. Przed każdym cyklem leczenia pacjentki powinny być badane pod kątem obecności torbieli jajnika (patrz również punkty 4.4 i 4.8).
- Pierwotna niedoczynność przysadki.
- Zaburzenia czynności tarczycy lub nadnerczy.
- Krwawienia z macicy o nieznanym przyczynie. Klomifen jest przeciwwskazany u pacjentek z nowotworami hormonozależnymi lub u pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi o nieznanym etiologii.
- Zaburzenia widzenia (występujące od dawna lub ostatnio). Klomifen jest przeciwwskazany u pacjentek z historią istotnych zaburzeń widzenia potwierdzonych medycznie, związanych ze stosowaniem klomifenu (w trakcie poprzedniego lub obecnego cyklu leczenia) (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- U pacjentek z dysgenezą jajników, po menopauzie lub w innej sytuacji, w której przewiduje się brak odpowiedzi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się przeprowadzenie testu czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia.

Leczenie powinno być zawsze poprzedzone dokładnym badaniem lekarskim. Zastosowanie produktu leczniczego jest zalecane w przypadku, gdy całkowite stężenie gonadotropiny w moczu jest poniżej dolnej granicy prawidłowego poziomu lub jej stężenie jest prawidłowe, gdy stwierdzono w badaniu palpacyjnym, że jajniki są prawidłowe oraz gdy czynność tarczycy i nadnerczy jest prawidłowa.

W przypadku braku owulacji inne możliwe przyczyny niepłodności powinny zostać wykluczone lub wyleczone przed zastosowaniem produktu leczniczego Clostilbegyt. Jeżeli zaobserwowano powiększenie jajników lub zmiany torbielowate jajników, leczenie nie jest wskazane do czasu, kiedy jajniki powrócą do prawidłowej wielkości. Następnie zaleca się zmniejszenie dawki lub skrócenie okresu leczenia. Konieczne jest także regularne badanie jajników w okresie leczenia.

W okresie leczenia produktem leczniczym Clostilbegyt często trudne jest określenie czasu owulacji oraz często występuje niewydolność ciała żółtego, z tego powodu zalecane jest dodatkowe profilaktyczne leczenie progesteronem po zapłodnieniu.

Produkt leczniczy Clostilbegyt powinien być stosowany jedynie pod stałą kontrolą ginekologa!

Ostrzeżenia

Prawidłowe stężenia endogennych estrogenów (oceniane na podstawie wymazów z pochwy, biopsji endometrium, oznaczeń stężenia estrogenu w moczu oraz krwawienia macicznego w odpowiedzi na progesteron) pozwalają na ocenę spodziewanej możliwości wywołania owulacji w wyniku stosowania produktu leczniczego Clostilbegyt. Małe stężenia estrogenów, jakkolwiek klinicznie mniej korzystne, nie wykluczają pomyślnego wyniku leczenia. Leczenie produktem leczniczym Clostilbegyt nie jest skuteczne u pacjentek z pierwotną niewydolnością jajników lub przysadki. Nie należy oczekiwać, że leczenie produktem leczniczym Clostilbegyt może zastępować swoiste leczenie innych przyczyn zahamowania owulacji, takich jak zaburzenia czynności tarczycy lub nadnerczy. W przypadku hiperprolaktynemii zalecane są inne metody leczenia. Produkt leczniczy Clostilbegyt nie jest produktem leczniczym pierwszego rzutu w leczeniu niepłodności związanej z brakiem miesiączek wywołanym małą masą ciała i nie jest skuteczny w przypadkach, gdy wczesnej menopauzie towarzyszą duże stężenia FSH we krwi.

Cel i ryzyko leczenia klomifenem powinny zostać przedstawione pacjentce przed rozpoczęciem leczenia. Należy podkreślić, że celem leczenia klomifenem jest uzyskanie owulacji w celu zajęcia w ciążę. Lekarz powinien poinformować pacjentkę o następujących potencjalnych zagrożeniach:

Zespół hiperstymulacji jajników

U pacjentek leczonych klomifenem w celu wywołania jajeczkowania może wystąpić zespół hiperstymulacji jajników (OHSS). W niektórych przypadkach OHSS występował po cyklicznym leczeniu klomifenem albo gdy produkt leczniczy był stosowany w połączeniu z gonadotropinami. W trakcie leczenia klomifenem zgłaszano rzadkie przypadki ciężkich postaci OHSS związane z tym zespołem: wysięk w osierdziu, obrzęki tkanki podskórnej, wysięk w opłucnej, ostry brzuch, niewydolność nerek, obrzęk płuc, krwotok z jajników, zakrzepica żył głębokich, skręt jajnika oraz ostra niewydolność oddechowa. Jeśli dojdzie do zapłodnienia, może nastąpić gwałtowne pogorszenie stanu pacjentki i rozwój ciężkiej postaci OHSS.

Aby zmniejszyć ryzyko nieprawidłowego powiększenia jajników, związanego z podawaniem produktu leczniczego Clostilbegyt należy stosować najmniejszą dawkę, po jakiej można oczekiwać dobrych wyników leczenia. Pacjentka powinna być poinformowana, że w razie wystąpienia bólów brzucha lub miednicy, zwiększenia masy ciała, dyskomfortu lub zwiększenia obwodu brzucha w okresie przyjmowania produktu leczniczego, powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Maksymalne powiększenie jajnika może pojawić się dopiero po wielu dniach od zakończenia podawania produktu leczniczego. Niektóre pacjentki z zespołem policystycznych jajników, które są szczególnie wrażliwe na gonadotropinę, mogą nadmiernie reagować na standardowe dawki produktu leczniczego Clostilbegyt.

Pacjentka, która skarży się na ból brzucha lub miednicy, dyskomfort lub zwiększenie obwodu brzucha po zastosowaniu produktu leczniczego Clostilbegyt, powinna zostać zbadana ze względu na możliwość obecności torbieli jajnika lub innej przyczyny dolegliwości. Z powodu kruchości powiększonych jajników w ciężkich przypadkach, badanie brzucha i miednicy powinno być przeprowadzane bardzo ostrożnie. W przypadku nieprawidłowego powiększenia jajników podawanie produktu leczniczego Clostilbegyt należy wstrzymać do czasu powrotu jajników do prawidłowego stanu. Powiększenie jajników i powstawanie torbieli związane z leczeniem produktem leczniczym Clostilbegyt zwykle cofa się samoistnie w ciągu kilku dni lub tygodni po zaprzestaniu leczenia. U większości pacjentek należy zastosować leczenie zachowawcze. Dawka i (lub) długość trwania następnego cyklu leczenia powinna być ograniczona.

Objawy zaburzeń widzenia

Pacjentki powinny zostać poinformowane, że w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Clostilbegyt może występować od czasu do czasu zaburzenia widzenia, takie jak zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia takie jak plamki lub błyski (mroczki iskrzące). Takie zaburzenia widzenia są zwykle odwracalne; jednakże zgłaszane były przypadki przedłużonych lub nieodwracalnych zaburzeń wzroku, czasami związane z częściowym lub całkowitym uszkodzeniem wzroku (ślepotą), w tym występujące po przerwaniu leczenia kłomifenem. Zaburzenia wzroku mogą być nieodwracalne szczególnie po zastosowaniu zwiększonych dawek produktu leczniczego lub przedłużonym czasie leczenia (patrz punkty 4.7 i 4.8). Pacjentkę należy poinstruować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia i powiadomienia lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia. W takich przypadkach wymagane jest pełne badanie okulistyczne, a leczenie należy trwale przerwać, jeśli nie ustalono innej przyczyny zaburzeń widzenia. Należy ostrzec pacjentki, że te objawy mogą powodować większe niż zwykle zagrożenie przy wykonywaniu takich czynności jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza przy zmiennym oświetleniu.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję i obrzęk naczynioruchowy, podczas stosowania kłomifenu. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych należy przerwać leczenie kłomifenem i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe (patrz punkt 4.8).

Substancja pomocnicza

Tabletki produktu leczniczego Clostilbegyt zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Środki ostrożności:

Hipertriglicerydemia

Po wprowadzeniu kłomifenu do obrotu opisywano przypadki hipertriglicerydemii (patrz punkt 4.8). Wcześniejszy lub rodzinny wywiad hiperlipidemii i stosowanie większych niż zalecane dawek kłomifenu i (lub) dłuższy czas leczenia kłomifenem wiążą się z ryzykiem hipertriglicerydemii. U takich chorych wskazana może być okresowa kontrola stężeń triglicerydów w osoczu. Leczenie kłomifenem powinno być prowadzone wyłącznie przez specjalistę dysponującego odpowiednimi warunkami do ścisłego monitorowania odpowiedzi klinicznej i laboratoryjnej. Przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie ocenić stan ogólny pacjentki oraz przeprowadzić wnikliwą diagnostykę etiologiczną. Wszelkie uprzednio istniejące zaburzenia endokrynologiczne lub inne przyczyny niepłodności u pacjentki bądź jej partnera powinny zostać zidentyfikowane i leczone przed rozpoczęciem leczenia.

Ciąża mnoga

W przypadku zapłodnienia w okresie stosowania produktu leczniczego Clostilbegyt istnieje większe prawdopodobieństwo ciąży mnogiej. Należy omówić z pacjentką możliwe powikłania oraz zagrożenia związane z ciążą mnogą. Podczas badań klinicznych częstość występowania ciąży mnogiej wynosiła 7,9% (186 z 2369 ciąż po leczeniu produktem leczniczym Clostilbegyt). Spośród 2369 ciąż, 165 (6,9%) stanowiły ciążę bliźniacze, 11 (0,5%) – ciążę trojacze, 7 (0,3%) ciążę czworaczę, 3 (0,13%)

ciężę pięcioraczę. Spośród 165 ciąż bliźniaczych dla których zebrano wystarczające dane, współczynnik bliźniąt monozygotycznych wynosił 1:5.

Ciąża ektopowa

U kobiet leczonych produktem leczniczym Clostilbegyt istnieje zwiększone ryzyko ciąży ektopowej (w tym jajowodowej i jajnikowej). Zgłaszano przypadki ciąż mnogich, w tym jednoczesnych ciąż wewnątrzmacicznych i pozamacicznych.

Mięśniaki macicy

U pacjentek z mięśniakami macicy leczenie produktem leczniczym Clostilbegyt należy prowadzić bardzo ostrożnie ze względu na możliwość dalszego powiększania się mięśniaków.

Poronienia i nieprawidłowości rozwojowe

Stwierdzana w badaniach częstość występowania nieprawidłowości rozwojowych ciąż związanych z leczeniem matki klomifenem (przed lub po zapłodnieniu) mieściła się w granicach opisywanych dla ogólnej populacji. W wyniku stosowania produktu leczniczego Clostilbegyt, w celu wywołania owulacji, zgłaszano spontanicznie indywidualne przypadki nieprawidłowości rozwojowych ciąż, spośród których stwierdzono duży odsetek wad rozwojowych cewy nerwowej. Dane te nie zostały jednak potwierdzone badaniami populacji.

Pacjentka powinna zostać poinformowana przez lekarza, że istnieje z góry założone ryzyko poronień i wad rozwojowych w każdej ciąży, niezależnie od tego czy owulacja została wywołana przy pomocy klomifenu, czy też wystąpiła naturalnie.

Pacjentka powinna zostać poinformowana o największych zagrożeniach ciąży, związanych z pewnymi cechami lub uwarunkowaniami każdej ciężarnej kobiety, np. wiek obojga partnerów, spontaniczne poronienia w wywiadzie, genotyp Rh, nieprawidłowe miesiączkowanie w wywiadzie, niepłodność w wywiadzie (niezależnie od przyczyny), organiczna choroba serca, cukrzyca, narażenie na czynniki zakaźne takie jak różyczka, nieprawidłowości rozwojowe w wywiadzie rodzinnym oraz inne czynniki ryzyka dotyczące pacjentki, u której planuje się leczenie produktem leczniczym Clostilbegyt. Na podstawie badania pacjentki może być wskazane przeprowadzenie konsultacji genetycznej.

Istnieją doniesienia z badań na populacji pacjentów, wskazujące na zwiększone ryzyko zespołu Downa w przypadkach wywołania owulacji. Zwiększone ryzyko zespołu Downa (wad o charakterze trisomii) w przypadku samoistnych poronień u kobiet z zaburzeniami płodności, stosujących produkty lecznicze wywołujące owulację. Wśród tych kobiet nie było ani jednej stosującej wyłącznie klomifen (bez innych produktów leczniczych wywołujących owulację). Jednak do tej pory istnieje zbyt mało doniesień, aby potwierdzić lub odrzucić to zwiększone ryzyko, które mogłoby usprawiedliwiać wykonanie punkcji owodniowej w innych przypadkach, niż ze względu na wiek lub wywiad rodzinny.

Dane uzyskane od pacjentek uczestniczących w badaniu klinicznym klomifenu wykazały, że odsetek ciąż (pojedynczych i mnogich) zakończonych poronieniem lub obumarciem płodu wynosił 21,4% (poronienia 19,0%), odsetek ciąż ektopowych wynosił 1,18%, zaśniad groniasty – 0,17%, płód pergaminowy – 0,04%, odsetek ciąż zakończonych porodem jednego lub więcej martwego płodu – 1,01%.

Spośród 2369 pacjentek, u których stwierdzono ciążę, 158 stosowało Clostilbegyt po zapłodnieniu. W przypadku tych 158 ciąż, u 8 noworodków (z 7 ciąż) stwierdzone wady wrodzone.

Nie odnotowano różnicy w zgłaszanych przypadkach wad rozwojowych niezależnie od tego czy Clostilbegyt był podawany do 19. dnia po zapłodnieniu, czy pomiędzy 20. i 35. dniem po zapłodnieniu. Opisane przypadki mieszczą się w granicach opisywanych dla populacji ogólnej.

Rak jajnika

Odnotowano rzadkie przypadki występowania raka jajnika w okresie stosowania produktów leczniczych zwiększających płodność. Głównym czynnikiem ryzyka jest sama niepłodność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań interakcji z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podawanie produktu leczniczego Clostilbegyt jest przeciwwskazane w ciąży.

Mimo że nie ma dowodów na to, że klomifen ma szkodliwy wpływ na płód ludzki, są dowody, że klomifen podany w dużych dawkach ciężarnym samicom szczura i królika powoduje zgon u płodów tych samic.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cytrynian klomifenu jest wydzielany do mleka kobiecego. Klomifen może hamować wydzielanie mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Clostilbegyt wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentki powinny zostać poinformowane, że w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Clostilbegyt może występować niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia. Objawy te mogą powodować większe niż zwykle zagrożenie podczas wykonywania takich czynności jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza przy zmiennym oświetleniu (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych zgłaszano działania niepożądane zależne od dawki. Działania te występują częściej przy większych dawkach i dłuższych cyklach leczenia. Przy zalecanym dawkowaniu działania niepożądane nie są znaczące i rzadko zakłócają leczenie.

W trakcie badań eksperymentalnych do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: powiększenie jajników (13,6%), uderzenia gorąca naczyńioruchowe (10,4%), dyskomfort w obrębie jamy brzusznej i miednicy (wzdęcia) (5,5%), nudności i wymioty (2,2%), dyskomfort piersi (2,1%), objawy wzrokowe (1,5%), ból głowy (1,3%) oraz plamienie międzymiesiączkowe lub krwotok miesięczkowy (1,3%).

Objawy niepożądane obserwowane po zastosowaniu klomifenu opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość występowania oszacowano na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

O nieznanej częstości występowania (częstość niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	O nieznanej częstości występowania
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w</i>	-	-	-			Guzy/nowotwory hormono zależne lub związane z wydzielaniem

<i>tym torbiele i polipy)</i>						hormonów lub ich pogorszenie Rak jajnika (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-	-	-		Reakcja alergiczna Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	-	-	-	-		Hipertriglicerydemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	-	Depresja	-		Reakcje psychotyczne, w tym psychoza paranoidalna Niepokój Zaburzenia nastroju (w tym zmiany nastroju, wahania nastroju i rozdrażnienie)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	Ból głowy	Zawroty głowy, uczucie omdlewania/wirowania, napięcie nerwowe/bezsenność, zmęczenie	Drgawki		Omdlenie, incydenty naczyniowo-mózgowe, zakrzepica żył i zatok mózgu, Zaburzenia neurologiczne, dezorientacja i zaburzenia mowy Przemijające parestezje Drgawki u pacjentów ze skłonnościami do napadów padaczkowych
<i>Zaburzenia oka</i>	-	Zaburzenia widzenia: niewyraźne widzenie, plamki lub		Zaćma, zapalenie nerwu wzrokowego		Mroczki, wrażenie światła przy ucisku na gałki oczne, pogorszenie ostrości wzroku Ból oka, Zaburzenia akomodacji,

		migotanie (mroczki iskrzące), powidoki				Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, Odwartwienie siatkówki Zakrzep żyły środkowej siatkówki Odwartwienie ciała szklatego
<i>Zaburzenia serca</i>	-	-	-	-		Tachykardia, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Uderze- nia gorąca	-	-	-		-
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	-	Nudności, wymioty, wzdęcia, gazy	-	-		Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	-	=	-		Upośledzenie czynności komórek wątrobowych: nieprawidłowa próba bromosulfaleino- wa (patrz niżej), żółtaczką Wzrost poziomu transaminaz
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	-	-	-	-	Łysienie	Pokrzywka, zapalenie skóry/wysypka, Łysienie Rumień wielopostaciowy, wybroczyny, obrzęk naczynioruchowy
<i>Ciąża, poród i okres okołoporodowy</i>	-	-	-	-		Ciąże mnogie, jednoczesna ciąża wewnątrzmaciczna i pozamaciczna, ciąża ekotopowa
<i>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</i>	Powię- kszenie jajnik- ów	Dyskom- fort piersi, plamienie lub krwawie- nie w środku cyklu	-	-		Endometrioza, zaostření istniejącej wcześniej endometriozy, zmniejszenie grubości endometrium, Olbrzymie powiększenie jajników Zespół hiperstymulacji

						jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4)
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------

Powiększenie jajników:

Niezbyt często obserwuje się powiększenie jajników po zastosowaniu zalecanej dawki produktu leczniczego, chociaż zmiany rozmiaru jajników związane z cyklem miesięcznym mogą być nasilone po jego zastosowaniu. Podobnie ból związany z owulacją może być bardziej odczuwalny. Po zastosowaniu większych dawek lub dłuższym okresie stosowania, częściej może dochodzić do powiększenia jajników i powstawania torbieli, a faza lutealna cyklu może być wydłużona.

Odnotowano rzadkie przypadki znacznego powiększenia jajników. Taki przypadek został opisany u pacjentki z zespołem policystycznych jajników, u której zastosowano leczenie produktem leczniczym Clostilbegyt w dawce 100 mg na dobę przez 14 dni.

Nieprawidłowe powiększenie jajników zwykle ustępuje samoistnie; u większości pacjentek, u których wystąpił ten objaw należy zastosować leczenie zachowawcze.

Zaburzenia oka i (lub) widzenia:

Objawy opisywane zwykle jako „zamazanie” obrazu (niewyraźne widzenie), plamki lub migotanie (mroczki iskrzące) nasilają się w przypadku zwiększenia dawki produktu leczniczego.

Opisane objawy prawdopodobnie występują w wyniku nasilenia i przedłużenia występowania powidoków optycznych. Objawy często pojawiają się najpierw podczas ekspozycji na jasne światło, lub są przez nie nasilane. Opisano przypadki mroczków, wrażenia widzenia silnego światła i zmniejszonej ostrości wzroku, które mają podłoże okulistyczne. Opisano rzadkie przypadki zaćmy i zapalenia nerwu wzrokowego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano w niektórych przypadkach występowanie wyżej wymienionych działań niepożądanych leku z odwracalnym lub nieodwracalnym, częściowym lub całkowitym upośledzeniem wzroku (ślepotą), zwłaszcza w przypadku zwiększenia dawki lub wydłużenia czasu trwania terapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.9).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zgłaszano wzrost poziomu transaminaz.

Próba bromosulfaleinowa (ang. bromsulphalein test; BSP) jest to badanie czynności wątroby oparte na usuwaniu znanej ilości bromosulfaleiny z krwi w danym okresie czasu. Prawidłowe wartości jest to retencja mniejsza niż 5% na koniec 45-minutowego okresu czasu po dożylniej dawce 5 mg/kg masy ciała. Jest to przydatny test czynności komórek wątrobowych i zdolności detoksykacyjnych, ale nie ma zastosowania w przypadku żółtaczki na tle obturacji pozawątrobowych lub wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

Retencja bromosulfaleiny (BSP) powyżej 5% była opisywana u 32 ze 141 pacjentek, u których wykonywano próbę, w tym u 5 z 43 pacjentek, które otrzymywały dawkę zbliżoną do obecnie zalecanej dawki kłomifenu. Zwykle retencja była minimalna, o ile nie wiązała się z przedłużonym stosowaniem kłomifenu lub z ewidentnie niezwiązaną chorobą wątroby. Inne badania czynności wątroby były zazwyczaj prawidłowe. W późniejszym badaniu, w którym pacjentki otrzymywały 6 kolejnych comiesięcznych kursów terapii kłomifenem (50 lub 100 mg dziennie przez 3 dni) lub odpowiednio dobrane placebo próbę BSP wykonano u 94 pacjentek. Retencję powyżej 5% odnotowano u 11 pacjentek, z których 6 przyjmowało produkt leczniczy, a 5 placebo.

W innym doniesieniu u 1 pacjentki stosującej 50 mg kłomifenu dziennie wystąpiła żółtaczka w 19. dniu leczenia; biopsja wątroby wykazała zastój żółci bez cech zapalenia wątroby.

Zaburzenia metabolizmu

Hipertriglicerydemię, w niektórych przypadkach z zapaleniem trzustki, obserwowano u pacjentek z obecną wcześniej hipertriglicerydemią lub z rodzinnym wywiadem hipertriglicerydemii i (lub) z dawką i czasem leczenia wykraczającymi poza zarejestrowane zalecenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisywano toksycznych efektów ostrego przedawkowania kломifenu, ale liczba zgłoszonych przypadków przedawkowania jest niewielka.

Objawy zaobserwowane po przyjęciu większej niż zalecana dawki kломifenu cytrynianu: nudności, wymioty, objawy naczynioruchowe (uderzenia gorąca), napadowe zaczerwienie twarzy, zaburzenia widzenia (zaburzenia ostrości widzenia, błyski, mroczki iskrzące), powiększenie jajników z bólem podbrzusza lub brzucha.

W przypadku przedawkowania, poza usunięciem kломifenu z organizmu można zastosować jedynie leczenie podtrzymujące.

Brak dostępnych danych dotyczących możliwości usuwania kломifenu metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i substancje działające na układ rozrodczy, syntetyczne leki pobudzające owulację, kod ATC: G03GB02.

Klomifenu cytrynian jest racemiczną mieszaniną izomeru cis (zuklomifen) i izomeru trans (enklomifen). 30-50% substancji stanowi izomer cis.

Związek antyestrogenowy selektywnie hamuje receptor podwzgórzowy wiążący estradiol. To stymuluje owulację dzięki produkcji gonadotropin na drodze sprzężenia zwrotnego.

Mechanizm działania

Reakcja owulacyjna na cykliczne leczenie tabletkami kломifenu 50 mg zachodzi w wyniku zwiększonego wydzielania gonadotropin przysadkowych, co z kolei stymuluje dojrzewanie i aktywność hormonalną pęcherzyka jajnikowego.

Działanie farmakodynamiczne

Tabletki kломifenu 50 mg to związek triaryloetylenowy (podobny do chlorotrianisenu i triparanolu). Jest to niesteroidowy lek, który stymuluje owulację u dużego odsetka odpowiednio wyselekcjonowanych kobiet bezowulacyjnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produkt leczniczy jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Metabolizm

Metabolizm odbywa się w wątrobie. Występuje krążenie wątrobowo-jelitowe. Może także występować powtórne krążenie zulklofenu

Eliminacja

Produkt leczniczy wydala się przede wszystkim z kałem. W ciągu 5 dni wydala się 50% produktu leczniczego podanego doustnie, 42% z kałem, 8% z moczem. Po podaniu dożylnym wydala się tylko 37% podanej ilości. Kłomifen jest wykrywalny w kale przez 6 tygodni. W próbkach kału i moczu pobieranych od 6 osób od 14. do 53. dnia po podaniu cytrynianu kłomifenu znakowanego ^{14}C stwierdzano średnie tempo wydzielania na poziomie 0,73% dawki ^{14}C dziennie po 31. do 35. dnia i 0,45% dawki ^{14}C dziennie po 42. do 45. dnia. Pozostały produkt leczniczy i (lub) jego metabolity mogą być wydzielane powoli z zamkniętej puli krążenia jelitowo-wątrobowego.

Gdy produkt leczniczy Clostilbegyt jest stosowany przez dłuższe okresy czasu, może wpływać na syntezę cholesterolu. Pacjentki pozostające na przedłużonej terapii mogą mieć zwiększone stężenia desmosterolu we krwi.

Okres półtrwania izomeru cis jest dłuższy niż izomeru trans. U zdrowych ochotników zulklofifen jest wykrywalny po miesiącu od podania produktu leczniczego. Ten fakt wskazuje na krążenie stereospecyficzne wątrobowo-jelitowe. U kobiet na początku ciąży, leczonych produktem leczniczym Clostilbegyt w celu wywołania owulacji, można stwierdzić obecność kłomifenu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych na temat toksyczności kłomifenu u ludzi.

Doustna dawka LD_{50} w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt wynosiła 1700 mg/kg mc. u myszy i 5750 mg/kg mc. u szczurów.

Działanie rakotwórcze

Długotrwałe przyjmowanie kłomifenu może zwiększać ryzyko raka jajnika.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań toksyczności u zwierząt w celu określenia potencjału rakotwórczego kłomifenu.

Mutagenność

Cytrynian kłomifenu nie indukował mutacji genów u bakterii (test Ames) ani aberracji chromosomowych w hodowanych ludzkich limfocytach krwi obwodowej. Cytrynian kłomifenu podawany doustnie w dawkach do 2000 mg/kg/dobę nie powodował działania genotoksycznego u szczurów. Przy najwyższej testowanej dawce 2000 mg/kg/dobę u szczurów, stosunek ekspozycji wahał się od 2-krotnego do 232-krotnego odpowiednio dla Z-kłomifenu i E-kłomifenu, biorąc pod uwagę ograniczone dane farmakokinetyczne dostępne u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna, magnezu stearynian, kwas stearynowy, talk, skrobia ziemniaczana, laktoza jednowodna (100 mg).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego, z zamknięciem z polietylenu (LDPE) z zabezpieczeniem gwarancyjnym i amortyzatorem, w tekturowym pudełku.

10 szt. – 1 butelka po 10 szt.

20 szt. – 1 butelka po 20 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1564

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.04.1981

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO