

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Clostilbegyt
50 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg klomifénium-citrátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 100 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele alebo žltkastobiele okrúhle ploché tablety so zrezanými hranami bez vône so znakom „CLO“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Indukcia ovulácie u žien s anovulačným cyklom s cieľom otehotniť.
- Anovulačné poruchy cyklu centrálného hypotalamického pôvodu.
- Sekundárna amenorea rôzneho pôvodu s výnimkou sekundárnej amenorey pri funkčných poruchách hypofýzy, štítnej žľazy alebo nadobličiek.
- Postkontracepčná amenorea.
- Steinov-Leventhalov syndróm.
- Oligomenorea.
- Chiariho-Frommelov syndróm (popôrodné predĺženie amenoreo-galaktoreového syndrómu).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

V prípade neplodnosti závisí dávka a trvanie liečby od citlivosti (schopnosti reagovať) ovárií. Ak má pacientka pravidelnú menštruáciu, odporúča sa začať liečbu 5. deň cyklu (alebo 3. deň cyklu v prípade včasnej ovulácie /ak je folikulárna fáza kratšia než 12 dní/). U pacientok s amenoreou je možné začať liečbu kedykoľvek.

Liečebný postup I: 50 mg/deň počas 5 dní, zatiaľ sa klinickými a laboratórnymi vyšetreniami zistí reakcia vaječníkov. Ovulácia nasleduje obvyčajne medzi 11. a 15. dňom cyklu. V prípade, že k ovulácii podľa tohto liečebného postupu nedôjde, potom sa použije postup II.

Liečebný postup II: Použije sa denná dávka 100 mg od 5. dňa nasledujúceho cyklu počas piatich dní. Ak ani toto nevyvolá ovuláciu, môže sa zopakovať rovnaká schéma (so 100 mg). V prípade neúspechu

sa po trojmesačnej prestávke môže použiť ešte raz trojmesačná liečba. Potom sa už žiadna ďalšia liečba neodporúča. K zvýšeniu dávky alebo trvaniu liečby nad 100 mg/deň po dobu 5-tich dní sa nemá pristúpiť.

V prípade syndrómu polycystických ovárií je kvôli zvýšenej tendencii k hyperstimulácii nutné liečbu začať nízkou dávkou (25 mg/deň).

V prípade post-antikoncepčnej amenorey sa má podávať 50 mg denne, päťdňová liečba je obvyčajne úspešná už pri prvej schéme.

Pediatrická populácia

Clostilbegyt sa neodporúča na použitie u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ochorenie pečene alebo porušená funkcia pečene.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Ovariálna cysta (s výnimkou syndrómu polycystických ovárií).
- Strata funkcie hypofýzy.
- Funkčné poruchy štítnej žľazy alebo nadobličiek.
- Krvácanie z maternice neznámeho pôvodu alebo nediagnostikované krvácania.
- Súčasné alebo dlhodobé poruchy zraku.
- Hormonálne dependentné nádory.
- Pacientky s dysgenézou vaječníkov, menopauza alebo akýkoľvek stav, pri ktorom nemožno očakávať odpoveď.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby sa odporúča urobiť testy pečeňových funkcií.

Liečbe by malo vždy predchádzať starostlivé gynekologické vyšetrenie. Použitie lieku sa odporúča v prípadoch, keď je hodnota celkového gonadotropínu v moči pod spodným limitom normálnej hladiny alebo je normálna a ovária sú palpačne v norme a funkcia štítnej žľazy a nadobličiek sú v norme.

V prípade ovulačného zlyhania je pred použitím tohto lieku nutné vylúčiť alebo liečiť iné možné príčiny neplodnosti. Ak sa objaví zväčšenie vaječníkov alebo cystická transformácia, liečba sa má prerušiť, kým sa veľkosť vaječníkov nevráti do normálu. Neskôr by mala byť znížená dávka alebo skrátené trvanie liečby. Rovnako je v priebehu liečby nutné ovária pravidelne vyšetrovať.

Počas liečby Clostilbegytom je často zložitú ovuláciu načasovať a často sa vyskytuje následné zlyhanie žltého telieska a preto sa po otehotnení odporúča začať profylaktickú liečbu progesterónom.

Tento liek sa môže užívať len počas nepretržitej gynekologickej kontroly!

Upozornenia

Dobré hladiny endogénneho estrogénu (určené z vaginálnych sterov, endometriálnej biopsie, vyšetrenia estrogénu v moči alebo maternicového krvácania ako reakcie na progesterón) zabezpečujú priaznivé prognózy pre ovulačnú odpoveď vyvolanú Clostilbegytom. Nízka hladina estrogénu, hoci klinicky menej priaznivá, nebráni úspešnému výsledku liečby. Liečba Clostilbegytom je neúčinná u pacientok s primárnym zlyhaním hypofýzy alebo primárnym zlyhaním vaječníkov. Nemožno očakávať, že liečba Clostilbegytom nahradí špecifickú liečbu iných príčin ovulačného zlyhania, ako sú napríklad poruchy štítnej žľazy alebo nadobličiek. Pre hyperprolaktinémiu sa preferuje iná špecifická liečba. Clostilbegyt nie je liekom prvej voľby pre amenoreu súvisiacu s nízkou hmotnosťou

s neplodnosťou a nemá žiadny význam, ak je vysoká hladina FSH v krvi pozorovaná po predčasnej menopauze.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS) bol hlásený u pacientok liečených klomifénom pre indukciu ovulácie. V niektorých prípadoch došlo k OHSS po cyklickom použití klomifénu, alebo ak bol klomifén použitý v kombinácii s gonadotropínmi. Počas liečby klomifénom boli hlásené nasledujúce príznaky v súvislosti s týmto syndrómom: perikardiálny výpotok, anasarka, hydrotorax, náhla bolesť brucha, zlyhanie obličiek, pľúcny edém, krvácanie vaječníkov, hlboká žilová trombóza, torzia vaječníkov a akútna respiračná tieseň. Ak je výsledkom počatie, môže dôjsť k rýchlej progresii do ťažkej formy syndrómu.

Aby sa minimalizovalo riziko nadmerného zväčšenia vaječníkov súvisiace s liečbou tabletami Clostilbegyt, má sa použiť najnižšia dávka v súlade s očakávaním dobrých výsledkov. Pacientku treba poučiť, aby informovala lekára o akejkoľvek brušnej alebo panvovej bolesti, priberaní na hmotnosti, nevoľnosti alebo nadúvaní po užití Clostilbegytu. Maximálne zväčšenie vaječníkov nemusí nastať za niekoľko dní po ukončení užívania Clostilbegytu. Niektoré pacientky so syndrómom polycystických ovárií, ktoré sú neobyčajne citlivé na gonadotropín, môžu mať prehnanú odpoveď na zvyčajné dávky Clostilbegytu.

Pacientka, ktorá sa sťažuje na bolesti brucha alebo panvovú bolesť, nevoľnosť alebo nadúvanie po užití Clostilbegytu sa má vyšetriť kvôli možnému výskytu cýst vaječníkov alebo iných príčin. V dôsledku krehkosti zväčšených vaječníkov sa v závažných prípadoch má vykonať vyšetrenie brušnej a panvovej oblasti veľmi opatrne. Ak sa vyskytne abnormálne zväčšenie Clostilbegyt sa nemá podávať, až kým sa vaječníky nevrátia do veľkosti pred liečbou. Zväčšenie vaječníkov a tvorba cýst súvisiaca s užívaním tabliet klomifénu väčšinou ustúpi spontánne v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov po ukončení liečby. Väčšina týchto pacientok má byť liečená konzervatívne. Dávkovanie a/alebo trvanie ďalšieho cyklu liečby má byť redukované.

Očné príznaky

Pacientky majú byť poučené, že rozmazané videnie alebo iné vizuálne príznaky, ako sú škvrny alebo záblesky (scintilujúce skotómy) sa môžu občas vyskytnúť v priebehu alebo krátko po liečbe Clostilbegytom. Tieto poruchy videnia sú zvyčajne reverzibilné, boli však hlásené prípady dlhodobej poruchy videnia aj po ukončení liečby klomifénom. Poruchy videnia môžu byť nezvratné, najmä pri užívaní vyššej dávky alebo predĺžení trvania liečby. Význam týchto očných príznakov nie je známy. Ak má pacientka akékoľvek očné príznaky, liečba sa má prerušiť a vykonať očné vyšetrenie. Pacientky je nutné varovať, že očné príznaky môžu spôsobiť zvýšené nebezpečenstvo pri činnostiach, ako je vedenie motorových vozidiel alebo obsluha strojov a to najmä v podmienkach premenlivého osvetlenia.

Pomocná látka

Clostilbegyt tablety obsahujú laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Opatrenia

Hypertriglyceridémia

V rámci postmarketingových skúseností s klomifénom boli hlásené prípady hypertriglyceridémie (pozri časť 4.8). Preexistujúca alebo v rodinnej anamnéze zistená hypertriglyceridémia a užívanie vyšších ako odporúčaných dávok a/alebo dlhšie trvanie liečby klomifénom sú spojené s rizikom hypertriglyceridémie. U týchto pacientok je možné indikovať pravidelné sledovanie plazmatických hladín triglyceridov.

Viacpočetné tehotenstvo

Väčšia pravdepodobnosť viacpočetného tehotenstva je vtedy, ak dôjde k počatiu vo vzťahu k liečbe Clostilbegytom. Možné komplikácie a riziká viacpočetného tehotenstva je potrebné prerokovať s pacientkou. V priebehu klinických štúdií, výskyt viacpočetných gravidít bol 7,9 % (186 z 2 369

tehotenstiev súvisiacich s Clostilbegytom, u ktorých bol hlásený výsledok). Z týchto 2 369 tehotenstiev bolo 165 (6,9 %) dvojčatá, 11 (0,5 %) trojčatá, 7 (0,3 %) štvorčatá a 3 (0,13 %) päťčatá. Zo 165 dvojčiat, u ktorých boli k dispozícii dostatočné informácie, pomer jednovaječných dvojčiat bol 1:5.

Mimomaternicové tehotenstvo

U žien, ktoré otehotneli po liečbe Clostilbegytom, je zvýšené riziko mimomaternicového tehotenstva (vrátane vajcovodov a vaječníkov). Bolo hlásené viacnásobné tehotenstvo, vrátane súbežne prebiehajúceho vnútromaternicového a mimomaternicového tehotenstva.

Maternicové myómy

Opatrnosť je potrebná pri užívaní Clostilbegytu u pacientok s maternicovými myómami kvôli možnosti ďalšieho zväčšenia myómov.

Potraty a vrodené anomálie

Celkový výskyt hlásených vrodených anomálií z tehotenstiev súvisiacich s užívaním Clostilbegytu u matiek (pred alebo po počatí) počas klinických štúdií bol v rozmedzí, ktoré sa pozorovalo v publikovaných údajoch pre všeobecnú populáciu. Medzi vrodené anomálie spontánne hlásené v publikovanej literatúre ako jednotlivé prípady bol podiel defektov neurálnej trubice vysoký u tehotenstiev súvisiacich s ovuláciou vyvolanou klomifénom, ale nebolo to podložené údajmi z populačných štúdií.

Lekár má vysvetliť pacientke, aby si uvedomila predpokladané riziko akékoľvek tehotenstva, či už ovulácia bola vyvolaná pomocou Clostilbegytu alebo nastala prirodzene.

Pacientka má byť informovaná o vyšších rizikách tehotenstva súvisiacich s určitými charakteristikami alebo stavmi akejkolvek tehotnej ženy: napr. vek ženy a mužského partnera, spontánne potraty v anamnéze, Rh genotyp, abnormálna menštruácia v anamnéze, neplodnosť v anamnéze (bez ohľadu na príčinu), organické ochorenie srdca, diabetes, vystavenie sa infekčným agensom, ako napr. rubeola, rodinná anamnéza vrodenej anomálie a ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu byť relevantné pre pacientku, ktorá má užívať Clostilbegyt. Na základe zhodnotenia stavu pacientky, môže byť indikované genetické poradenstvo.

Boli publikované hlásenia získané od užívateľov o možnom zvýšení rizika Downovho syndrómu v prípadoch indukcie ovulácie a zvýšení trizomiálnych porúch u spontánne potratených plodov od subfertilných žien užívajúcich lieky indukujúce ovuláciu (neboli to ženy užívajúce iba klomifén, všetky boli liečené aj ďalšími liekmi indukujúcimi ovuláciu). Doteraz hlásených pozorovaní je však príliš málo na potvrdenie alebo nepotvrdenie prítomnosti zvýšeného rizika, ktoré by odôvodňovali vykonať amniocentézu inokedy, ako pre zvyčajné indikácie z dôvodu veku a rodinnej anamnézy.

Skúsenosti u pacientok počas klinických štúdií s klomifénom pre všetky diagnózy ukazujú, že miera straty tehotenstva (jedno a viacnásobné) alebo straty plodu je 21,4 % (miera potratov 19,0 %), mimomaternicového tehotenstva 1,18 %, mola hydatidosa 0,17 %, fetus papyraceus 0,04 % a tehotenstiev s jedným alebo viacerými mŕtvo narodenými deťmi 1,01 %.

Liečba klomifénom po počatí bola hlásená u 158 z 2 369 doručených a hlásených tehotenstiev v klinických štúdiách. Z týchto 158 tehotenstiev, bolo hlásené, že 8 detí (narodených zo 7 tehotenstiev) má vrodené vady.

Nebol rozdiel v hlásenej incidencii vrodených väd, ak sa klomifén užíval pred 19. dňom po počatí alebo medzi 20. a 35. dňom po počatí. Táto incidencia je v predpokladanom rozsahu celkovej populácie.

Karcinóm ovárií

Zriedkavo boli hlásené prípady karcinómu ovárií v súvislosti s liekmi na plodnosť; neplodnosť sama o sebe je hlavným rizikovým faktorom. Epidemiologické údaje naznačujú, že dlhodobé užívanie Clostilbegytu môže toto riziko zvýšiť. Preto sa odporúčaná dĺžka liečby nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Podávanie Clostilbegytu je kontraindikované, ak dôjde k otehotneniu.

Dôkaz, že klomifén má škodlivé účinky na ľudský plod nie je jednoznačný, existujú však dôkazy, že klomifén má škodlivé účinky na plod potkanov a králikov pri podávaní vo vysokých dávkach gravidným zvieratám.

Niektoré vrodené vývojové poruchy boli pozorované po indukcií ovulácie klomifénom, ale incidencia neprekročila incidencia pozorovanú v bežnej populácii (< 1 %): vrodené srdcové poruchy, Downov syndróm, konská noha, poruchy vývoja čriev, hypospadiá atď.

Aby sa zabránilo neúmyselnému užitiu klomifénu v skorej gravidite, mali by sa vykonať vhodné testy počas každého liečebného cyklu, aby sa určilo, či došlo k ovulácii. Pacientke sa má vykonať tehotenský test pred ďalším liečebným cyklom s Clostilbegytom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa klomifénium-citrát vylučuje do materského mlieka. Klomifén môže znížiť laktáciu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientky je nutné varovať, že očné príznaky môžu spôsobiť zvýšené nebezpečenstvo pri činnostiach, ako je vedenie motorových vozidiel alebo obsluha strojov a to najmä v podmienkach premenlivého osvetlenia (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované počas užívania klomifénu sú zaradené podľa orgánových systémov a uvedené nižšie podľa nasledujúcich skupín frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>					endokrinné súvisiace alebo závislé nádory/novotvary rakovina vaječníkov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy imunitného systému</i>					alergické reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>					hypertriglyceridémia
<i>Psychické poruchy</i>			depresia		paranoidná psychóza
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy	závrat, točenie hlavy/vertigo,	kŕče	synkopa/mdloby, cievna mozgová

			nervové napätie/ nespavosť, únava		príhoda, mozgová trombóza, neurologické poruchy, dezorientácia a poruchy reči, prechodná parestézia
<i>Poruchy oka</i>		očné symptómy: rozmazané videnie, škvrny, záblesky (scintilujúce skotómy), pretrvávajúce zrakové vnemy		katarakta, zápal očného nervu	skotómy, fosfény, znížená ostrosť videnia
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>					tachykardia, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	návaly tepla				
<i>Poruchy gastrointestinálneho o traktu</i>		nauzea, vracanie, distenzia, nafukovanie			pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					porucha hepatocelulárnej funkcie: abnormálny brómsulfaleínový test (pozri nižšie), žltáčka
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					urtikária, dermatitída/ vyrážka, alopecia, multiformný erytém, ekchymóza, angioneurotický edém
<i>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</i>					viacnásobná gravidita, simultánne vnútro maternicové a mimomaternicové gravidity, ektopická gravidita
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	zväčšenie vaječníkov	napätie v prsníkoch, špinenie medzi menštruáciami i alebo menoragia			endometrióza, zhoršenie existujúcej endometriózy, zúženie hrúbky endometria, výrazné zväčšenie

					vaječníkov
--	--	--	--	--	------------

Nežiaduce účinky sa zdali byť závislé od dávky, vyskytovali sa častejšie vo vyšších dávkach a počas dlhších cyklov liečby používaných v klinických štúdiách. Pri odporúčanom dávkovaní, nežiaduce účinky nie sú významné a málokedy interferujú s liečbou.

Hlásené boli kŕče; pacientky, ktoré mali v minulosti záchvaty môžu byť predisponované.

Zväčšenie vaječníkov

Pri odporúčanom dávkovaní je abnormálne zväčšenie vaječníkov zriedkavé, aj keď zvyčajné cyklické zmeny veľkosti vaječníkov môžu byť výraznejšie. Rovnako ovulačná bolesť vaječníkov (Mittelschmerz) môže byť výraznejšia. Pri vyšších dávkach alebo dlhšej liečbe, môže dochádzať k častejšiemu zväčšeniu vaječníkov a tvorbe cýst a môže sa predĺžiť luteálna fáza cyklu.

Zaznamenali sa zriedkavé prípady masívneho zväčšenia vaječníkov. Takýto prípad bol popísaný u pacientky so syndrómom polycystických ovárií, kde liečba Clostilbegytom bola 100 mg denne po dobu 14 dní.

Abnormálne zväčšenie vaječníkov obyčajne vymizne spontánne; väčšina pacientok s týmto ochorením sa má liečiť konzervatívne.

Očné symptómy/poruchy zraku

Symptómy zvyčajne opísané ako „rozmazané videnie“, alebo škvrny alebo záblesky (scintilujúce skotómy) sa vyskytovali častejšie so stúpajúcou celkovou dávkou.

Tieto symptómy sa zdajú byť v dôsledku zosilnenia a predĺženia pretrvávajúcich zrakových vnemov. Pretrvávajúce zrakové vnemy ako také boli tiež hlásené. Symptómy sa objavili prvýkrát alebo sú zosilnené vystavením sa jasnému svetlu prostredia. Boli hlásené oftalmologicky definovateľné skotómy, fosfény a znížená ostrosť videnia. Zriedkavo boli hlásené katarakty a očná neuritída. Tieto poruchy videnia sú zvyčajne reverzibilné. Avšak boli hlásené prípady dlhodobej poruchy videnia aj po vysadení Clostilbegytu. Poruchy videnia môžu byť nezvratné, hlavne pri užívaní vyšších dávok alebo dlhotrvajúcej liečbe.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Brómsulfaleínový test (BSP) je test pečeňových funkcií založený na odstránení známeho množstva brómsulfaleínu z krvi za určitý čas. Normálne hodnoty sú menej ako 5 % retencie na konci 45 minút pri intravenózne dávke 5 mg/kg telesnej hmotnosti. Je to užitočný test pri hepatocelulárnych ochoreniach a detoxikačnej schopnosti, ale nedá sa aplikovať v prípade extrahepatálnej alebo intrahepatálnej obštrukčnej žltacky.

Retencia brómsulfaleínu (BSP) vyššia ako 5 % bola hlásená u 32 zo 141 pacientok, u ktorých sa merala, vrátane 5 zo 43 pacientok, ktoré užíli približne odporúčanú dávku klomifénium-citrátu. Retencia bola zvyčajne minimálna pokiaľ nesúvisela s dlhodobým podávaním klomifénium-citrátu alebo so zjavne nesúvisiacim ochorením pečene. Iné testy pečeňových funkcií boli zvyčajne normálne. V neskoršej štúdii, v ktorej pacientky dostávali 6 po sebe nasledujúcich mesačných cyklov klomifénium-citrátu (50 alebo 100 mg denne počas 3 dní) alebo dostávali placebo, sa vykonali BSP testy u 94 pacientok. Hodnoty presahujúce 5 % retencie boli zaznamenané u 11 pacientok, 6 z nich užívalo liek a 5 placebo.

V samostatnom zázname sa u jedenej pacientky užívajúcej 50 mg klomifénium-citrátu denne zaznamenala žltacka na 19. deň liečby; biopsia pečene preukázala stázu žlče bez potvrdenia hepatitídy.

Poruchy metabolizmu

Hypertriglyceridémia, v niektorých prípadoch s pankreatitídou, sa pozorovali u pacientok s existujúcou hypertriglyceridémiou alebo hypertriglyceridémiou v anamnéze a/alebo pri dávkach a dĺžke liečby, ktoré presahujú odporúčania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Toxické účinky akútneho predávkovania klomifénom sa nehlásili, ale počet zaznamenaných prípadov predávkovania je nízky.

Symptómy pozorované po užití vyššej ako odporúčanej dávky klomifénium-citrátu sú: nauzea, vracanie, vazomotorické fenomény, poruchy videnia (rozmazané videnie, záblesky, skotómy), zväčšenie vaječníkov s pelvicou alebo abdominálnou bolesťou.

Okrem odstránenia liečiva možno pri predávkovaní použiť iba podpornú liečbu. K dispozícii nie sú žiadne údaje o tom, či je klomifén dialyzovateľný alebo nie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Syntetické liečivá stimulujúce ovuláciu, ATC kód: G03GB02

Klomifén je zmes cis (zuklomifén) a trans (enklomifén) izomérov. Cis izomér predstavujúci 30 až 50 % liečiva je antiestrogénna zlúčenina, ktorá selektívne inhibuje väzbu estradiolu na receptory v hypotalame, čo vedie k zvýšenej tvorbe gonadotropínov prostredníctvom pozitívnej spätnej väzby a tým dochádza k stimulácii ovulácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V štúdiách so zlúčeninou značenou ^{14}C bolo zistené, že klomifén sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva.

Eliminácia

Vylučuje sa predovšetkým stolicou. 50 % perorálne podaného klomifénu možno v priebehu 5 dní zistiť v exkrementoch; 42 % v stolici a 8 % v moči, zatiaľ čo po intravenóznom podaní sa v rovnakom období v exkrementoch objavilo len 37 % klomifénu. Klomifén značený ^{14}C možno v stolici detekovať ešte 6 týždňov po podaní. Priemerná rýchlosť vylučovania 0,73 % dávky ^{14}C za deň po 31 dňoch až 35 dňoch a 0,45 % dávky ^{14}C za deň po 42 dňoch až 45 dňoch sa pozorovala vo vzorkách stolice a moču od 6 jedincov 14 až 53 dní po podaní klomifénium-citrátu ^{14}C . Zostávajúce liečivo/metabolity sa môžu pomaly vylučovať z rezervoáru enterohepatálnej cirkulácie.

Keď sa klomifén podáva dlhodobo, môže ovplyvniť syntézu cholesterolu.

Dlhodobé liečenie pacientky môžu mať zvýšené hladiny desmosterolu v krvi.

Výsledky získané u zdravých dobrovoľníkov ukazujú, že cis izomér (zuklomifén) má dlhší biologický polčas ako trans izomér. Zuklomifén možno u dobrovoľníkov detekovať ešte jeden mesiac po liečbe.

To znamená, že izoméry klomifénu podstupujú stereošpecifickú enterohepatálnu cirkuláciu. Je možné, že liečivo v ranných fázach tehotenstva je v organizme prítomné u žien liečených klomifénom k indukcii ovulácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje o toxicite u ľudí nie sú známe.

Hodnota LD_{50} po perorálnom podaní dosiahla v štúdiách akútnej toxicity 1 700 mg/kg u myši a 5 750 mg/kg u potkanov.

Karcinogenita

Dlhodobé užívanie klomifénu môže zvýšiť riziko vzniku rakoviny vaječníkov.

Dlhodobé štúdie toxicity na zvieratách neboli vykonané na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu klomifénu.

Mutagenita

Mutagénny potenciál klomifénu nebol hodnotený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

želatína
laktóza
stearát horečnatý
zemiakový škrob
kyselina stearová
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Typ vnútorného obalu: fľaša alebo blister.

Vnútorný obal: hnedá sklenená fľaša s polyetylénovým uzáverom alebo Alu/PVC/PVdC blister.

Vonkajší obal: papierová škatuľka s písomnou informáciou pre používateľa.

Veľkosti balenia:

10 alebo 20 tabliet vo fľaši alebo 10 tabliet v blistri.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0714/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. novembra 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. augusta 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024