

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clostilbegyt 50 mg comprimate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține citrat de clomifen 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat.

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la alb-gălbui, marcate cu „CLO” pe una din fețe.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

- Inducerea ovulației la femei în condiții de anovulație în vederea obținerii unei sarcini.
- Anovulație datorită unor tulburări de funcționare a hipotalamusului.
- Amenoree secundară de etiologii diferite excluzând cea datorată tulburărilor funcționale ale hipofizei, tiroidei sau glandelor suprarenale; amenoree postcontraceptive orale.
- Sindrom Stein-Leventhal.
- Oligoamenoree.
- Sindrom Chiari-Frommel (prelungirea post-partum a sindromului amenoree-galactoree).

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

În cazul unei infertilități dozajul și durata tratamentului depind de sensibilitatea (capacitatea de a reacționa) a ovarelor. În cazul ciclului menstrual regulat se recomandă inițierea tratamentului în ziua a 5-a a ciclului menstrual (sau în a 3-a zi a ciclului în cazul unei ovulații timpurii/fază foliculară mai scurtă de 12 zile). În cazul pacientelor care prezintă amenoree tratamentul poate fi inițiat în orice moment.

Schema nr. 1: 50 mg/zi pe o perioadă de 5 zile, între timp trebuie controlată reacția ovariană prin examinări clinice și investigații de laborator. Ovulația survine de regulă între ziua a 11-a și a 15-a a ciclului menstrual.

În cazul în care nu apare ovulație după tratamentul de mai sus, se aplică Schema nr. 2.

Schema nr. 2: doze zilnice de 100 mg trebuie administrate pe o perioadă de 5 zile începând cu ziua a 5-a a ciclului menstrual următor. Dacă nici după acest tratament ovulația nu apare, trebuie să se repete aceeași schemă (100 mg/zi).

Dacă anovulația persistă, se poate repeta un tratament de 3 luni, după o întrerupere de 3 luni.

Tratamentele suplimentare sunt inutile.

Nu trebuie să creșteți doza peste 100 mg/zi sau durata tratamentului peste 5 zile.

Ca urmare a tendinței de hiperstimulare ovariană tratamentul trebuie inițiat cu doze mici (25 mg/zi) în cazul sindromului polichistic ovarian.

În cazul amenoreei post-contraceptive, se va administra o doză de 50 mg/zi; de regulă efectele terapeutice apar în ziua a cincea a tratamentului, chiar în cazul aplicării schemei nr. 1.

#### *Copii și adolescenți*

Clostilbegyt nu este indicat la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Administrare orală

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiuni hepatice sau tulburări ale funcției hepatice.
- Sarcină.
- Chist ovarian (cu excepția sindromului polichistic ovarian).
- Pierdere a funcției hipofizare.
- Disfuncție tiroidiană sau suprarenală.
- Sângerări la nivelul uterului de cauză neprecizată sau hemoragii nediagnosticate.
- Tulburări vizuale recente sau anterioare.
- Tumori hormono – dependente.
- La pacientele cu disgeneză ovariană, menopauză sau orice altă stare în care nu se așteaptă rezultate.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă efectuarea unor teste ale funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului.

Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuat un control ginecologic detaliat. Tratamentul se va iniția în momentul când excreția urinară totală de gonadotropină este normală sau la limita inferioară a limitei normale, ovarele sunt normale la palpare și când funcțiile tiroidei și glandei suprarenale sunt normale.

În cazul tulburărilor de ovulație, oricare altă cauză posibilă de infertilitate trebuie exclusă sau tratată înainte de inițierea tratamentului cu clomifen. În cazul apariției ovarelor mărite sau a transformărilor chistice ovariene tratamentul va fi întrerupt până când dimensiunile ovarelor revin la mărimea normală. Ulterior doza și durata tratamentului trebuie scăzute. Este necesar ca ovarele să fie examinate cu regularitate în timpul tratamentului.

Datorită dificultății stabilirii perioadei de ovulație și insuficienței luteale după tratamentul cu Clostilbegyt, se recomandă administrarea unui tratament profilactic cu progesteron.

Femeile pot utiliza acest medicament numai sub control ginecologic continuu.

### **Atenționări:**

Este de dorit să existe o secreție endogenă de estrogeni (se estimează prin secreția vaginală, biopsie endometrială, dozări de estrogeni în ser și urină, răspuns prin sângerări la progestative) pentru un răspuns terapeutic bun la tratamentul cu Clostilbegyt. Un nivel scăzut de estrogeni, nu exclude succesul tratamentului cu Clostilbegyt deși nu este favorabil din punct de vedere clinic.

Tratamentul nu este eficace în caz de insuficiență hipofizară sau ovariană primară.

Tratamentul cu Clostilbegyt nu poate substitui un tratament specific al unei insuficiențe ovariene datorată altor cauze, cum sunt tulburările tiroidiene sau ale glandei suprarenale. În cazul hiperprolactinemiei sunt de preferat alte tratamente specifice. Clostilbegyt nu este un medicament de primă intenție în cazul amenoreei și infertilității datorate unei greutate corporale mici și nu are nicio valoare în cazul unei concentrații plasmatiche mari de FSH observată după o menopauză precoce.

### **Sindromul de hiperstimulare ovariană**

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO) a fost raportat la paciente cărora li s-a administrat clomifen pentru inducerea ovulației. SHSO a apărut după o utilizare ciclică a tratamentului cu clomifen sau când clomifenul a fost utilizat concomitent cu gonadotropine. Următoarele simptome au fost raportate în asociere cu acest sindrom după administrarea clomifenului: efuziuni pericardice, anasarcă, hidrotorax, abdomen acut, insuficiență renală, edeme pulmonare, hemoragie ovariană, tromboze venoase profunde, torsiune de ovare și detresă respiratorie acută. În cazul rezultatului pozitiv al concepției poate să apară o formă severă a acestui sindrom.

Pentru a reduce la minim o creștere anormală a ovarelor asociată tratamentului cu Clostilbegyt trebuie utilizate cele mai mici doze eficiente terapeutic. Pacientele trebuie să informeze imediat medicul dacă prezintă orice durere anormală la nivelul abdomenului sau pelvisului, creșteri ponderale, disconfort sau distensie după administrarea Clostilbegyt. O creștere maximă a ovarelor poate să apară după câteva zile de la întreruperea tratamentului cu Clostilbegyt. Unele paciente cu sindrom polichistic ovarian care au o sensibilitate anormală la gonadotropină pot prezenta un răspuns exagerat la doze normale de Clostilbegyt.

Pacientele care prezintă dureri abdominale sau pelviene, disconfort sau distensie după administrarea de Clostilbegyt trebuie examinate datorită unei posibile prezențe a ovarelor chistice sau alte cauze. În cazurile severe examinarea abdominală sau pelviană trebuie să se facă cu mare precauție din cauza fragilității ovarelor mărite. Clostilbegyt nu trebuie administrat în cazul în care creșterea ovarelor este anormală decât la revenirea acestora la mărimea anterioară tratamentului. Creșterea ovarelor și formarea chisturilor datorită tratamentului cu clomifen este reversibilă la câteva zile sau săptămâni de la întreruperea tratamentului. Majoritatea acestor paciente trebuie gestionate în mod conservator. Doza și durata următorului ciclu de tratament trebuie reduse.

### **Simptome vizuale**

Pacientele trebuie avertizate că pot să apară ocazional încețoșarea vederii sau alte simptome vizuale cum sunt pete sau spoturi luminoase (scotoame scintilante) în timpul sau după o perioadă scurtă după tratamentul cu Clostilbegyt. Tulburările vizuale sunt în general reversibile; totuși au fost raportate cazuri de tulburări vizuale prelungite inclusiv după încetarea tratamentului cu clomifen. Tulburările vizuale pot fi ireversibile mai ales la creșterea dozelor sau a duratei tratamentului. Semnificația acestor tulburări vizuale nu este cunoscută. Dacă pacienta prezintă simptomele unei tulburări vizuale tratamentul trebuie întrerupt și trebuie făcută o evaluare oftalmologică. Pacientele trebuie atenționate asupra problemelor vizuale care pot apărea mai ales în cazul efectuării unor activități cum sunt condusul autovehiculelor sau manipularea utilajelor cu risc crescut mai ales în condiții variabile de luminozitate.

### Excipient

Fiecare comprimat de Clostilbegyt conține lactoză 100 mg. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **Precauții**

#### Hipertrigliceridemie

Au fost raportate cazuri de hipertrigliceridemie (vezi pct. 4.8) în experiența de după punerea pe piață cu clomifen. Antecedentele pre-existente sau familiale de hiperlipidemie și utilizarea dozelor mai mari decât cele recomandate și/sau durata mai mare a tratamentului cu clomifen, sunt asociate cu un risc de hipertrigliceridemie. La acești pacienți poate fi indicată monitorizarea periodică a trigliceridelor plasmatiche.

#### Sarcini multiple

După terapia cu Clostilbegyt crește incidența apariției sarcinilor multiple. Trebuie discutat cu pacientele complicațiile potențiale și sarcinile multiple care pot să apară. În cadrul studiilor clinice incidența sarcinilor multiple a fost de 7,9% (au fost raportate 186 din 2369 de cazuri asociate tratamentului cu Clostilbegyt). Dintre aceste 2369 de sarcini, 165 au fost gemeni (6,9%), 11 tripleți (0,5%), 7 quadrupli (0,3%) și 3 quinteți (0,13%). Din cele 165 sarcini gemelare pentru care există informații suficiente, rata de gemeni monoziagoți a fost de 1:5.

#### Sarcini ectopice

La femeile care au conceput sarcina după tratamentul cu Clostilbegyt există șanse crescute de sarcini ectopice (incluzând sarcină tubală sau ovariană). Au fost raportate sarcini multiple incluzând sarcini simultane intrauterine și extrauterine.

#### Fibromul uterin

Pacientele cu fibrom uterin care utilizează Clostilbegyt necesită precauție deoarece tratamentul prezintă un potențial de creștere a fibromului.

#### Sarcini pierdute și anomalii la naștere

Incidența totală a anomaliilor la naștere raportate asociate utilizării materne de clomifen (înainte sau după concepție) în timpul studiilor clinice investigaționale a fost aceeași cu cea raportată la populația generală. Printre anomaliile spontane raportate în literatura publicată ca studii de caz, proporția de defect al tubilor neurali a fost mai mare la sarcinile a căror ovulație a fost indusă de clomifen, dar acest lucru nu a fost probat de date bazate pe studii clinice.

Medicul trebuie să explice astfel încât pacientele să înțeleagă ce risc își asumă la o sarcină a cărei ovulație a fost indusă de către Clostilbegyt față de cea naturală.

Pacienta trebuie informată asupra riscurilor mai mari ale sarcinii asociate cu anumite caracteristici sau condiții a oricărei femei gravide: ca de exemplu vârsta femeii sau a bărbatului, avorturi spontane în antecedente, genotipul Rh, cicluri menstruale anormale în antecedente, istoric de infertilitate (indiferent de cauză), tulburări cardiace organice, diabet zaharat, expunerea la agenți patogeni cum este rubeola, antecedente familiale de nașteri anormale, și alți factori de risc care pot fi relevanți pentru pacienta care urmează tratament cu Clostilbegyt. După evaluarea pacientei este indicată o consiliere genetică.

Au fost publicate rapoarte populaționale privind creșterea posibilă a riscului de sindrom Down, în cazurile de inducere a ovulației și de creștere a defectelor trisomice la fetoși avortați spontan la femeile subfertile care primesc medicamente pentru inducerea ovulației (femei sub tratament cu clomifen în monoterapie și fără alte medicamente pentru inducerea suplimentară). Cu toate acestea, observațiile raportate sunt prea puține pentru a confirma sau a infirma prezența unui risc crescut, care ar justifica efectuarea amniocentezei, în alte situații decât pentru indicațiile uzuale, cum sunt vârsta și antecedentele familiale.

Experiența cu pacientele din cadrul studiilor clinice cu clomifen, indiferent de diagnostic, a pus în evidență o pierdere a sarcinilor (simple sau multiple) sau o rată de pierdere a fetoșilor de 21,4% (rata de avort de 19%), sarcini ectopice 1,18%, alunițe hidatidiforme 0,17%, fetus papiraceu 0,04%, și sarcini cu unul sau mai mulți fetoși născuți morți 1,01%.

În cadrul studiilor clinice au fost raportate în urma tratamentului cu Clostilbegyt după concepție 158 sarcini ajunse la termen din 2369. Din cele 158 sarcini 8 nou-născuți (născuți din 7 sarcini) au avut defecte la naștere.

În cadrul incidentelor privind defectele la naștere raportate nu a existat nicio diferență atunci când Clostilbegyt a fost administrat înainte de ziua 19 după concepție sau între ziua 20 și 35 după concepție. Această incidență se încadrează în rata anticipată la populație în general.

#### Cancer ovarian

Au fost raporate cazuri rare de cancer ovarian după tratamentul cu medicamente pentru fertilitate; infertilitatea în sine este un factor de risc primar. Datele epidemiologice sugerează faptul că utilizarea prelungită a Clostilbegyt poate crește acest risc. De aceea se recomandă ca durata tratamentului să nu fie depășită (vezi pct. 4.2).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Administrarea Clostilbegyt în perioada de sarcină este contraindicată.

Deși nu există dovezi privind efectele nocive ale clomifenului asupra fetoșului uman există dovezi că clomifenul prezintă efecte nocive la embrionul de șobolan și iepure după administrarea unor doze mari la femelele gestante.

S-au observat câteva tulburări congenitale prin inducerea ovulației cu clomifen, dar incidența acestor cazuri nu a depășit incidența medie (<1%): anomalii cardiace congenitale, sindrom Down, picior-strâmb, anomalii ale dezvoltării intestinale, hipospadiasis, etc.

Pentru a evita administrarea neadecvată a clomifenului în perioada incipientă a sarcinii trebuie efectuate teste specifice în timpul fiecărui ciclu de tratament pentru a determina momentul ovulației. Pacienta trebuie să efectueze un test de sarcină înaintea următorului ciclu de tratament cu Clostilbegyt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă citratul de clomifen este excretat în laptele matern. Clomifenul poate diminua lactația.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacientele trebuie avertizate asupra apariției simptomelor vizuale care pot afecta activității cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor cu grad mare de pericolozitate, mai ales în condiții de vizibilitate redusă (vezi pct.4.4).

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse semnalate în timpul tratamentului cu clomifen sunt clasificate pe sisteme și organe și sunt prezentate mai jos grupate funcție de frecvență după următoarea convenție:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),

Frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $\leq 1/100$ ),

Rare ( $\geq 1/10000$  până la  $\leq 1/1000$ ),

Foarte rare ( $\leq 1/10000$ ),

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

-	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>						Tumori de natură endocrină sau hormono-dependente /neoplasme sau agravare a acestora Cancer ovarian, (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>						Reacții alergice
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>						Hipertrigliceride mie
<i>Tulburări psihice</i>			Depresie			Psihoză paranoidă Anxietate Tulburări ale dispoziției (incluzând alterare a dispoziției, modificare a dispoziției și iritabilitate)
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Cefalee	Amețeli, Stare de confuzie/vertij, Tensiune nervoasă/insomnie, Fatigabilitate	Convulsii		Sincopă/leșin, Accident vascular cerebral, Tromboză cerebrală, Tulburări neurologice, Dezorientare și tulburări de vorbire Parestezie tranzitorie
<i>Tulburări oculare</i>		Simptome vizuale: vedere încețoșată, pete, puncte luminoase (scotoame scintilante), imagini-uletrioare		Cataractă, Neurită optică		Scotoame, fosfene, reducere a acuității vizuale

<i>Tulburări cardiace</i>						Tahicardie, palpitații
<i>Tulburări vasculare</i>	Eritem tranzitoriu al feței					
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		Greață, vărsături, Distensie, Flatulență				Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>						Insuficiență hepatocelulară: rezultate anormale la testul bromsulfalein (vezi mai jos), Icter Creștere a valorilor transaminazelor
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Alopecie	Urticarie, Dermatită/erupții cutanate tranzitorii, Eritem polimorf, Echimoze, Angioedem
<i>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</i>						Sarcini multiple, Sarcini intrauterine și ectopice simultane, sarcină ectopică
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Creștere a ovarelor	Disconfort la nivelul sânilor, Sângerări intermenstruale sau menoragie				Endometrioză, exacerbare a endometriozei pre-existente, reducere a grosimii endometrului, Creștere ovariană excesivă Sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO)

Reacțiile adverse relaționate cu doza au apărut mai frecvent la doze mari și în timpul tratamentului de lungă durată din cadrul studiilor investigaționale. La dozele recomandate reacțiile adverse nu sunt atât de evidente și interferă rar cu tratamentul.

Au fost raportate convulsii; pacienții cu antecedente de convulsii pot fi predispuși.

### Creșterea ovarelor

La dozele recomandate creșterea anormală a ovarelor nu este prea frecventă deși variația ciclică a dimensiunilor ovarelor poate fi exagerată. Similar, durerile ciclice intermenstruale (ovulgalgia) pot fi mai accentuate. La doze mari sau tratament prelungit pot să apară mai frecvent creșterea ovarelor și formarea de chisturi, și faza luteală a ciclului poate fi prelungită.

Au fost înregistrate cazuri rare de creștere masivă a ovarelor. O astfel de situație a fost descrisă la o pacientă cu ovar polichistic la care tratamentul cu Clostilbegyt a fost de 100 mg pe zi timp de 14 zile. Creșterea anormală a ovarelor în general revine la normal în mod spontan; majoritatea pacientelor cu astfel de reacții trebuie tratate cu tratamente conservatoare.

### Simptome vizuale/oculare

Incidența simptomelor descrise în mod obișnuit cum sunt vederea încețoșată, pete sau spoturi luminoase la nivelul câmpului vizual (scotoame scintilante) crește cu creșterea dozei.

Simptomele par să fie date de intensificarea și prelungirea imaginilor-ulterioare. Au fost raportate de asemenea și imagini-ulterioare. Primele simptome apar adesea sau se accentuează odată cu expunerea la lumina puternică. A fost raportată apariția scotoamelor definite din punct de vedere oftalmologic, fosfenelor și scăderea acuității vizuale. Au fost raportate cazuri rare de cataractă și neurită optică.

Aceste tulburări vizuale sunt în general reversibile. Totuși au fost cazuri în care tulburările vizuale au fost prelungite inclusiv după încetarea tratamentului cu Clostilbegyt. Tulburările vizuale pot fi ireversibile mai ales în cazul creșterii dozelor sau a duratei de tratament.

### Tulburări hepatobiliare

Testul Bromsulfalein (BSP) este un test al funcției hepatice bazat pe eliminarea unei cantități cunoscute de Brom-sulfaleină din sânge într-o perioadă măsurată de timp. Valorile normale sunt mai mici de 5% retenție la finalul unui interval de 45 minute, la administrarea intravenoasă a unei doze de 5 mg/kg greutate corporală. Este un test util pentru afecțiunile hepatocelulare și capacitatea de detoxifiere, dar nu se aplică în prezența icterului obstructiv extra și intrahepatic.

Retenția Bromsulfaleinei (BSP) mai mare de 5% a fost raportată la 32 din 141 paciente la care a fost măsurată, incluzând 5 din 43 de paciente care au utilizat doza recomandată de clomifen. În general retenția a fost minimă, cu excepția cazului asociat administrării prelungite și continue de clomifen sau cazului prezenței unei afecțiuni hepatice, aparent fără legătură. Alte teste funcționale hepatice au fost în general normale. Într-un studiu ulterior, în care pacientelor li s-au administrat 6 cicluri lunare consecutive de clomifen (50 sau 100 mg pe zi, timp de 3 zile) sau doza corespunzătoare de placebo, testele BSP au fost efectuate la 94 paciente. Valori ale retenției mai mari de 5% s-au înregistrat la 11 paciente, dintre care 6 paciente au utilizat medicamentul și 5 paciente placebo.

Într-un raport separat, o pacientă care a utilizat 50 mg clomifen pe zi, a dezvoltat icter în a 19 a zi de tratament; biopsia hepatică a relevat stază biliară fără dovezi de hepatită.

### Tulburări ale metabolismului

La pacienții cu antecedente pre-existente sau familiale de hipertrigliceridemie și/sau care utilizează doze și durată a tratamentului mai mare decât cea recomandată, a fost observată hipertrigliceridemie, în unele cazuri cu pancreatită.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).



## 4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate efecte toxice ale supradozajului acut cu clomifen, dar numărul cazurilor înregistrate de supradozaj este mic.

### Simptome

Simptomele supradozajului sunt : greață, vărsături, fenomene vasomotorii, tulburări de vedere (vedere încețoșată, puncte luminoase la nivelul câmpului vizual, scotom), creștere a dimensiunii ovarelor cu dureri pelviene sau abdominale.

### Tratament

În cazul unui supradozaj se recomandă eliminarea substanței active și administrarea unui tratament suportiv.

Nu există date disponibile despre eliminarea clomifenului prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, Stimulante de sinteză ale ovulației, Codul ATC: G03G B02

Clomifenul este un amestec de cis (zuclomifen) și trans (enclomifen) izomeri. Izomerul cis (30-35% din substanța activă) este un compus antiestrogenic care inhibă selectiv legarea estradiolului de receptorii hipotalamici, acest lucru conducând la o creștere a producției de gonadotropină printr-un mecanism de feed-back pozitiv, prin aceasta fiind stimulată ovulația.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studii cu  $C^{14}$  radioactiv au stabilit că clomifenul este bine absorbit după administrarea orală și este eliminat în principal prin materiile fecale. 50% din doza administrată pe cale orală se regăsește nemodificată la eliminare, 42% în materiile fecale și 8% în urină pe o perioadă de 5 zile. După administrarea intravenoasă numai 37% din clomifen se elimină pe parcursul aceleiași perioade. Clomifenul  $C^{14}$  marcat se regăsește în materiile fecale și după o perioadă de 6 săptămâni de la administrare. După administrarea citratului de clomifen marcat  $C^{14}$  a fost observată în probele de materii fecale și urină colectate de la 6 subiecți pe o perioadă de 14-53 de zile, o rată medie de eliminare de 0,73% pe zi din doza de  $C^{14}$  după 31 și 35 de zile și 0,45% pe zi din doza de  $C^{14}$  după 42 de zile – 45 de zile. Cantitatea rămasă de substanță activă/metaboliți poate fi eliminată lent dintr-un depozit constituit în urma unui circuit enterohepatic sechestrat.

Atunci când Clostilbegyt se administrează pe perioade prelungite, poate interfera cu sinteza colesterolului. Pacientele aflate în tratament prelungit pot prezenta niveluri sanguine ridicate de desmosterol.

Rezultatele obținute la voluntari sănătoși au pus în evidență faptul că izomerul cis (zuclomifen) are un timp de înjumătățire mai lung decât izomerul trans. Zuclomifenul poate fi pus în evidență la voluntarii sănătoși și după o lună de la tratament. Acest lucru semnifică faptul că cei doi izomeri sunt supuși unei circulații hepatice stereospecifice. Este posibil ca substanța activă să se regăsească în organism în prima fază a sarcinii la femeile care au urmat tratament cu clomifen pentru inducerea ovulației.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile date privind toxicitatea la om.

Valoarea  $DL_{50}$  în cadrul studiilor de toxicitate acută este de 1700 mg/kg la șoareci și 5750 mg/kg la șobolani.

### Carcinogenitatea

Utilizarea prelungită a clomifenului poate crește riscul de apariție a unui cancer ovarian. Nu au fost făcute studii de toxicitate cronică la animale privind evaluarea potențialului carcinogenetic al clomifenului.

#### Mutagenitatea

Nu a fost evaluat potențialul mutagenic al clomifenului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Gelatină  
Stearat de magneziu  
Acid stearic  
Talc  
Amidon de cartofi  
Lactoză monohidrat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 10 comprimate  
Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 20 comprimate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta,  
Ungaria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12316/2019/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .