

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

M. Czarnogórski
mgr farm. Michał Czarnogórski

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clostilbegyt, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg klomifenu cytrynianu (*Clomifeni citras*)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe lub żółtobiałe, 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 należy ustalić indywidualnie dla każdej pacjentki w zależności od wrażliwości (reaktywności) jajników. 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). W przypadku braku miesiączek leczenie można zacząć w dowolnym dniu. Schemat I: 50 mg dziennie 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.

Schemat II: należy zastosować w razie niepowodzenia schematu I. Dawkę dobową 100 mg należy podawać przez 5 dni zaczynając od 5. dnia następnego cyklu. Jeśli nie uda się wywołać owulacji można jeszcze raz powtórzyć ten sam schemat postępowania (podając ponownie dawkę 100 mg). W razie dalszego braku owulacji po trzech miesiącach przerwy można przeprowadzić dodatkowy trzymiesięczny cykl leczenia. Nie zaleca się dalszego powtarzania leczenia. O ile to możliwe, całkowita dawka w jednym cyklu nie powinna przekroczyć 750 mg.

W zespole policystycznych jajników, ze względu na możliwość hiperstymulacji, dawka początkowa powinna być mniejsza (25 mg na dobę).

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na klomifen lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Ciąża,
- Choroby wątroby, zaburzenie czynności wątroby,
- Torbiel jajnika (z wyjątkiem zespołu policystycznych jajników),
- Pierwotna niedoczynność przysadki,
- Zaburzenia czynności tarczycy lub nadnerczy,
- Krwawienia z macicy o niewyjaśnionej przyczynie,

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

- Zaburzenia widzenia (występujące od dawna lub ostatnio),
- Nowotwór macicy, jajnika, piersi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lek można stosować tylko pod stałą kontrolą ginekologiczną.

Właściwe stężenia endogennych estrogenów (oceniane na podstawie wymazów z pochwy, biopsji endometrium, testów poziomu estrogenów w moczu oraz krwawienia macicznego w odpowiedzi na progesteron) pozwalają na ocenę spodziewanej możliwości wywołania owulacji w wyniku stosowania klomifenu. Małe stężenia estrogenów, jakkolwiek klinicznie mniej pożądane, nie wykluczają sukcesu leczenia. Terapia nie jest skuteczna u pacjentek z pierwotną niewydolnością jajników lub niewydolnością hormonalną pochodzenia przysadkowego. Nie należy oczekiwać, że podawanie klomifenu może być stosowane zamiast swoistego leczenia innych przyczyn zahamowania owulacji, takich jak zaburzenia czynności tarczycy lub nadnerczy. W przypadku hiperprolaktynemii zalecane są inne metody terapii. Produkt leczniczy Clostilbegyt nie jest lekiem pierwszego rzutu w terapii niepłodności związanej z brakiem miesiączek wywołanym małą masą ciała i nie jest skuteczny w przypadkach gdy wczesnej menopauzie towarzyszą duże stężenia FSH we krwi.

U pacjentek leczonych klomifenem w celu wywołania jajczkowania może wystąpić tzw. zespół hiperstymulacji jajników (OHSS). W niektórych przypadkach OHSS występował po cyklicznym podawaniu leku albo gdy lek ten łączono z gonadotropinami. Objawy związane z zespołem hiperstymulacji to: 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 oddechową. Jeśli dojdzie do zapłodnienia, może nastąpić gwałtowne pogorszenie się stanu pacjentki i rozwój ciężkiej postaci OHSS. Aby zmniejszyć ryzyko nieprawidłowego powiększenia jajników związanego z podawaniem klomifenu 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 opuchnięcia w trakcie przyjmowania leku powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Maksymalne powiększenie jajnika może pojawić się dopiero po wielu dniach od zakończenia podawania leku. Niektóre pacjentki z zespołem policystycznych jajników, szczególnie wrażliwe na gonadotropinę, mogą nadmiernie reagować na standardowe dawki klomifenu. Pacjentka, która skarży się na ból brzucha lub miednicy, dyskomfort lub uczucie opuchnięcia po zażyciu klomifenu, powinna zostać zbadana ze względu na możliwość obecności cysty jajnika lub inna przyczynę dolegliwości. W przypadku potwierdzenia nieprawidłowego powiększenia jajników podawanie klomifenu należy wstrzymać do czasu aż jajniki powrócą do normy. Związane z zażywaniem klomifenu powiększenie jajników i pojawianie się cyst zwykle zanika samoistnie w ciągu kilku dni lub tygodni po zaprzestaniu terapii. U większości pacjentek wystarczy zastosować leczenie zachowawcze. Dawka i długość trwania następnego cyklu leczenia powinna być ograniczona.

W trakcie lub krótko po zakończeniu terapii klomifenem może występować od czasu do czasu zamglone widzenie lub inne tego typu objawy ze strony narządu wzroku. Należy ostrzec pacjentki, że wskutek takich objawów prowadzenie samochodu lub obsługa niektórych maszyn może być bardziej ryzykowne niż zwykle, zwłaszcza przy zmiennym oświetleniu. Jeśli u pacjentki występują jakiegokolwiek zaburzenia widzenia, należy przerwać leczenie i przeprowadzić badanie okulistyczne.

W przypadku zapłodnienia po leczeniu klomifenem istnieje większe prawdopodobieństwo ciąży mnogiej.

W przypadku leczenia klomifenem istnieje zwiększone ryzyko ciąży ektopowej (w tym jajowodowej i jajnikowej).

U pacjentek z istniejącymi mięśniakami macicy leczenie klomifenem należy prowadzić bardzo ostrożnie ze względu na możliwość dalszego powiększania się mięśniaków.

Częstość występowania anomalii rozwojowych w ciążach związanych z leczeniem matki klomifenem (przed lub po zapłodnieniu) mieściła się w granicach opisywanych dla populacji ogólnej.

Podczas stosowania leków podnoszących płodność odnotowywano rzadkie przypadki raka jajnika. Głównym czynnikiem ryzyka jest sama niepłodność. Z danych epidemiologicznych wynika, że przewlekłe podawanie klomifenu może to ryzyko zwiększać. Z tego względu zalecana długość terapii nie powinna być przekraczana (patrz: Dawkowanie i sposób podawania).

W czasie leczenia klomifenem zaleca się regularną kontrolę czynności wątroby.

Ze względu na to, że w czasie leczenia klomifenem często trudne jest określenie momentu owulacji oraz często występuje niewydolność ciała żółtego, po zapłodnieniu zaleca się dodatkowo profilaktyczne leczenie progesteronem.

Tabletki zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne formy interakcji

Nieznane

4.6 Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach:

Przy stosowaniu u szczurów, myszy i królików obserwowano dawek leku kilka razy większych niż dawki stosowane u ludzi stwierdzono wady rozwojowe i obumarcie płodu. Małpy otrzymujące dawki 1,5 do 4,5 mg/kg mc. na dobę dobrze tolerowały klomifen.

Dane dotyczące ludzi:

Klomifenu nie wolno stosować u kobiet w ciąży. Aby zapobiec ryzyku stosowania klomifenu we wczesnym okresie ciąży, podczas leczenia należy przeprowadzać odpowiednie badania wykrywające owulację, a przed rozpoczęciem kolejnego kursu terapii – wykonywać test ciążowy.

Obserwowano występowanie wad rozwojowych u noworodków matek stosujących klomifen po owulacji, ale ich częstość występowania była taka sama jak w populacji ogólnej (< 1 %). W przypadku zajścia w ciążę Clostilbegyt należy odstawić.

Klomifen jest wydzielany do mleka kobiecego. W związku z tym jego stosowanie w czasie karmienia piersią wymaga starannej oceny ryzyka i korzyści z leczenia. Klomifen może hamować laktację.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Na początku leczenia kломifen może powodować zaburzenia widzenia. Jeśli wystąpią nie zaleca się prowadzenia samochodu ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania na następujące kategorie:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często :	$\geq 1/100$ do $<1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$<1/10\ 000$, nieznane (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie

Rzadko: wyczerpanie, napięcie, zawroty głowy, depresja, bezsenność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty,

Rzadko: zaparcia, biegunki, ostry brzuch

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia (luminiscencje, podwójne widzenie, pogorszenie ostrości wzroku, fotofobia)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, przejściowe wypadanie włosów

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: bóle piersi, bóle brzucha/podbrzusza, zaburzenia miesiączkowania, nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, powiększenie jajników

Rzadko: marskość pochwy

Może dojść do powiększenia jajników, szczególnie w zespole Steina-Leventhala. Jajniki mogą się powiększyć nawet o 4-8 cm. W takich przypadkach należy kontrolować podstawową temperaturę ciała i przerwać leczenie, jeśli pojawi się dwufazowa temperatura. W czasie leczenia cięższe bliźniacze zdarzają się częściej niż w populacji ogólnej.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: zwiększony apetyt, przyrost lub spadek wagi ciała

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: wielomocz

Zaburzenia naczyniowe

Często: naczynioruchowe uderzenia gorąca. Uderzenia gorąca ustępują po odstawieniu leczenia.

4.9 Przedawkowanie

Objawy: nudności, wymioty, naczynioruchowe uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia (zaburzenia ostrości widzenia, mroczki iskrzące), powiększenie jajników z bólem podbrzusza lub brzucha.

Po usunięciu kломifenu z organizmu zaleca się leczenie podtrzymujące.

Nie ma dostępnych danych na temat możliwości usuwania leku metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonist estrogenu, środek stymulujący owulację

Kod ATC: G03G B02

Cytrynian kломifenu jest racemiczną mieszaniną izomeru cis (zuklomifen) i izomeru trans (enklofen). 30-50% substancji leku stanowi izomer cis.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Wydala się przede wszystkim z kałem. W ciągu 5 dni wydala się 50% leku podanego doustnie, 42% z kałem, 8% z moczem. Po podaniu dożylnym wydala się tylko 37% podanej ilości. Klomifen jest wykrywalny w kale przez 6 tygodni.

Okres półtrwania izomeru cis jest dłuższy niż izomeru trans. U zdrowych ochotników zuklomifen jest wykrywalny po miesiącu od podania leku. Ten fakt wskazuje na krążenie stereospecyficzne wątrobowo-jelitowe. Obecność kломifenu można stwierdzić na początku ciąży u kobiet leczonych tym lekiem w celu wywołania owulacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak istotnych danych o znaczeniu klinicznym, nie przedstawionych we wcześniejszych punktach ChPL.

6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna,
Magnezu stearynian
Kwas stearynowy
Talk
Skrobia ziemniaczana
Laktoza jednowodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

5 lat

6.4 Szczególne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Oranżowa butelka szklana w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 10 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS PHARMACEUTICALS PLC.
Keresztúri út 30-38
1106 BUDAPESZT
WĘGRY

Wytwórca

EGIS PHARMACEUTICALS PLC. Lacta Factory
Mátyás király u.65
9900 Körmend
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1564

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

13.04.1981, 20.05.1999, 09.07.2004, 23.05.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-12