

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clostilbegyt 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje clomifeni citras 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 95 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé nebo nažloutlé bílé či naředlé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami bez zápachu nebo téměř bez zápachu, s nápisem "CLO" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- indukce ovulace u žen s anovulačním cyklem s cílem otěhotnět,
- anovulační poruchy cyklu centrálního hypotalamického původu,
- sekundární amenorea různého původu s výjimkou sekundární amenorey u funkčních poruch hypofýzy, štítné žlázy nebo nadledvinek,
- postkontracepční amenorea,
- Steinův-Leventhalův syndrom,
- oligomenorea,
- u mužů: oligospermie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

V případě neplodnosti závisí dávka a trvání léčby na citlivosti (schopnosti reagovat) ovarií. Pokud má pacientka pravidelnou menstruaci, doporučuje se zahájit léčbu 5. den cyklu (nebo 3. den cyklu v případě časně ovulace /pokud je folikulární fáze kratší než 12 dnů/). U pacientek s amenoreou lze léčbu zahájit kdykoli.

Léčebný postup I: dávky 50 mg/den se podávají po dobu 5 dnů a mezitím se pomocí klinických a laboratorních testů sleduje ovulační odpověď. K ovulaci obvykle dojde mezi 11. a 15. dnem cyklu. Pokud k ovulaci podle tohoto léčebného postupu nedojde, pak se použije postup II.

Léčebný postup II: od 5. dne dalšího cyklu je nutno podávat 100 mg denně po dobu 5 dnů. Pokud ani v tuto dobu nedojde k ovulaci, pak je nutno tentýž léčebný postup (100 mg/den) opakovat ještě jednou. V případě neúspěchu je nutno zajistit tříměsíční přestávku a doporučuje se další tříměsíční léčba. Další léčebné kúry jsou však zbytečné. Celková dávka léčiva podaná v kterémkoli cyklu nemají přesáhnout 500 mg.

V případě syndromu polycystických ovarií je kvůli zvýšené tendenci k hyperstimulaci nutno léčbu zahájit malou dávkou (25 mg/den).

U postkontracepční amenorey je dávka 50 mg/den, přičemž obvykle je úspěšná pětidenní léčba již v průběhu prvního cyklu.

V případě snížené tvorby spermií se *mužům* podává denní dávka 50 mg/den po dobu 6 týdnů.

Pediatrická populace

Clostilbegyt není určen dětem a dospívajícím.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Choroby jater nebo poruchy jaterních funkcí.
- Těhotenství.
- Ovariální cysta (kromě syndromu polycystických ovarií).
- Ztráta funkce hypofýzy.
- Funkční poruchy štítné žlázy nebo nadledvinek.
- Krvácení z dělohy neznámého původu nebo nediagnostikovaná děložní krvácení.
- Současné nebo dlouhodobé poruchy vidění.
- Hormonálně závislá neoplazie.
- Pacientky s ovariální dysgenezí, menopauzou nebo v takovém stavu, že není možno očekávat odezvu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby se doporučuje provést testy jaterních funkcí.

Léčbě má vždy předcházet pečlivé gynekologické vyšetření. Použití přípravku se doporučuje v případech, kdy je hodnota celkového gonadotropinu v moči pod spodním limitem normální hladiny nebo je normální a ovaria jsou palpačně normální a funkce štítné žlázy a nadledvinek jsou normální.

V případě poruchy ovulace je před použitím tohoto léčiva nutno vyloučit nebo léčit jiné možné příčiny neplodnosti. Pokud je zpozorováno zvětšení ovarií nebo jejich cystická transformace, není žádná léčba přípustná do té doby, dokud ovaria opět nedosáhnou normální velikosti. Později má být snížena dávka nebo zkráceno trvání léčby. Rovněž je v průběhu léčby nezbytné, ovaria pravidelně vyšetřovat.

Často je během léčby přípravkem Clostilbegyt obtížné načasovat ovulaci a často se vyskytuje následné selhání žlutého tělíska, a proto se po otěhotnění doporučuje zahájit profylaktickou léčbu progesteronem.

Tento léčivý přípravek mohou ženy užívat pouze pod permanentní gynekologickou kontrolou!

Upozornění:

Dobrá hladina endogenního estrogenu (podle odhadu z vaginálních stěrů, endometriální biopsie, vyšetření estrogenu v moči nebo endometriálního krvácení v reakci na progesteron) poskytuje příznivou prognózu ovulační reakce vyvolané přípravkem Clostilbegyt. Nízká hladina estrogenu, ačkoliv klinicky méně příznivá, nebrání úspěšnému výsledku léčby. Léčba přípravkem Clostilbegyt je neúčinná u pacientek s primárním selháním hypofýzy nebo ovarií. Nelze očekávat, že léčba přípravkem Clostilbegyt nahradí specifickou léčbu jiných příčin ovulačního selhání, jako je například porucha štítné žlázy nebo nadledvinek. V případě hyperprolaktinemie existuje jiná preferovaná specifická léčba. Přípravek Clostilbegyt se nepoužívá jako léčba první volby u amenorey s neplodností v souvislosti s nízkou tělesnou hmotností a není účinný, pokud je po předčasné menopauze pozorována vysoká hladina FSH v krvi.

Ovariální hyperstimulační syndrom:

Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS) byl hlášen u pacientek léčených klomifenem pro indukci ovulace. V některých případech došlo k OHSS po cyklickém použití léčby klomifenem nebo při použití klomifenu v kombinaci s gonadotropiny. Při léčbě klomifenem byly v souvislosti s tímto syndromem hlášeny následující příznaky: perikardiální výpotek, anasarka, hydrothorax, náhlá příhoda břišní, selhání ledvin, plicní edém, ovariální krvácení, hluboká žilní trombóza, torze vaječníků a akutní respirační potíže. Dojde-li k početí, může se syndrom rychle rozvinout do těžké formy.

Aby se minimalizovalo riziko nadměrného zvětšení vaječníků spojené s léčbou klomifenem, má být použita nejnižší dávka v souladu s očekáváním dobrých výsledků. Pacientka má být poučena, aby informovala lékaře o břišních a pánevních bolestech, přibývání na váze, nauze nebo nadýmání po užití přípravku Clostilbegyt. Maximální zvětšení vaječníků může nastat až za několik dní po ukončení užívání přípravku Clostilbegyt. Některé pacientky se syndromem polycystických ovarií, které jsou neobvykle citlivé na gonadotropin, mohou mít přehnanou reakci na obvyklé dávky přípravku Clostilbegyt.

Vzhledem k možnému výskytu ovariální cysty nebo jiné příčiny má být pacientka, která si stěžuje na bolesti břicha nebo pánevní bolest, nevolnost nebo nadýmání po užití přípravku Clostilbegyt, vyšetřena.

V závažných případech je vzhledem ke křehkosti zvětšených vaječníků třeba provádět břišní a pánevní vyšetření velmi opatrně. Dojde-li k abnormálnímu zvětšení vaječníků, nemá být přípravek Clostilbegyt podáván, dokud se vaječnící nevrátí do velikosti jako před léčbou. Zvětšení vaječníků a tvorba cyst v souvislosti s užíváním tablet klomifenu většinou spontánně ustoupí během několika dnů nebo týdnů po ukončení léčby. Většina těchto pacientek má být léčena konzervativně. Je třeba snížit dávkování a/nebo zkrátit dobu trvání dalšího cyklu léčby.

Zrakové symptomy:

Pacienti mají být poučeni, že v průběhu nebo krátce po léčbě přípravkem Clostilbegyt se občas může vyskytnout rozmazané vidění nebo jiné zrakové symptomy, jako jsou skvrny nebo záblesky (jiskřící skotomy). Tyto poruchy vidění jsou obvykle reverzibilní, ale byly hlášeny případy dlouhodobé poruchy vidění i po ukončení léčby klomifenem. Poruchy vidění mohou být nevratné, zejména při zvýšeném dávkování nebo prodloužení léčby. Význam těchto vizuálních příznaků není znám. Pokud má pacient zrakové symptomy, má být léčba přerušena a provedeno oftalmologické posouzení.

Pacienti mají být varováni, že zrakové symptomy mohou být obzvláště nebezpečné při činnostech, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů, a to zejména v podmínkách proměnlivého osvětlení.

Pomocná látka

Jedna tableta přípravku Clostilbegyt obsahuje 95 mg laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Bezpečnostní opatření:

Hypertriacylglycerolemie

Po uvedení tablet obsahujících klomifen na trh byly hlášeny případy hypertriacylglycerolemie (viz bod 4.8). Pre-existující nebo v rodinné anamnéze se vyskytující hyperlipidemie spolu s užíváním vyšších než doporučených dávek klomifenu a/nebo delší doba léčby jsou spojovány s rizikem hypertriacylglycerolemie. U těchto pacientů může být indikováno pravidelné sledování triacylglycerolů v plazmě.

Vícečetné těhotenství

V případě početí po léčbě přípravkem Clostilbegyt je větší pravděpodobnost výskytu vícečetného těhotenství. S pacientkou je třeba projednat možné komplikace a rizika vícečetného těhotenství. V průběhu klinických studií byl výskyt vícečetných těhotenství 7,9 % (186 z 2369 těhotenství po léčbě klomifenem, kdy byl hlášen výsledek). Z těchto 2369 těhotenství bylo 165 (6,9 %) párů dvojčat, 11 (0,5 %) případů trojčat, 7 (0,3 %) čtyřčat a 3 (0,13 %) případy paterčat. Ze 165 párů dvojčat, u nichž byly k dispozici dostatečné informace, byl poměr jednovaječných a dvojvaječných dvojčat 1:5.

Ektopické těhotenství

V případech početí po léčbě klomifenem je větší pravděpodobnost výskytu ektopického těhotenství (včetně tubárního a ovariálního). Byla hlášena vícečetná těhotenství, včetně současného nitroděložního a mimoděložního těhotenství.

Děložní fibroidy

Vzhledem k možnosti dalšího zvětšení fibroidů je třeba opatrnosti při použití přípravku Clostilbegyt u pacientek s děložními fibroidy.

Zánik těhotenství a vrozené anomálie

Celkový výskyt hlášených vrozených anomálií u těhotenství, kdy matka užívala klomifen (před nebo po početí) byl v klinických studiích ve stejném rozsahu, jaký byl zaznamenán v publikovaných odkazech pro běžnou populaci. Mezi vrozenými anomáliemi, spontánně hlášenými v publikované literatuře jako jednotlivé případy, byl podíl defektů neurální trubice vysoký u těhotných žen, u nichž byla ovulace vyvolána klomifenem, ale tento údaj nebyl podložen údaji ze studií prováděných u běžné populace.

Lékař má podat vysvětlení tak, aby pacientka pochopila předpokládané riziko jakéhokoli těhotenství, ať už byla ovulace vyvolána pomocí přípravku Clostilbegyt nebo k ní došlo přirozeně.

Pacientka má být informována o hlavních rizicích v těhotenství spojených s určitými vlastnostmi a podmínkami každé těhotné ženy: např. věk ženy a jejího partnera, historie spontánních potratů, Rh faktor, abnormální menstruační anamnéza, neplodnost (bez ohledu na příčinu), organické onemocnění srdce, diabetes, expozice infekčním agens jako jsou zarděnky, rodinná anamnéza vrozených anomálií a další rizikové faktory, které mohou být relevantní pro pacientku, u níž se uvažuje o léčbě přípravkem Clostilbegyt. Na základě zhodnocení stavu pacientky může být indikováno genetické poradenství.

Na základě srovnání s běžnou populací byly zveřejněny zprávy o možném zvýšení rizika Downova syndromu v případech indukované ovulace a o zvýšení výskytu trizomie u plodů spontánně potracených subfertilními ženami užívajícími léky, které navozují ovulaci (nejednalo se o ženy užívající pouze klomifen bez dalších léků indukujících ovulaci). Nicméně dosud hlášených pozorování je příliš málo na potvrzení nebo vyvrácení zvýšeného rizika, které by odůvodňovalo amniocentézu z jiného důvodu, než jsou běžné indikace z důvodu věku a rodinné anamnézy.

Zkušenosti u pacientek se všemi diagnózami ukazují v průběhu klinických studií s klomifenem míru ukončení těhotenství (jedno a vícečetného) nebo odúmrti plodu 21,4 % (potraty 19,0 %), ektopické těhotenství 1,18 %, mola hydatidosa 0,17 %, fetus papyraceus 0,04 % a těhotenství s jedním nebo více mrtvě narozeným dítětem 1,01 %.

Léčba klomifenem po početí byla v klinických studiích hlášena u 158 z 2369 těhotenství ukončených porodem. Z těchto 158 těhotenství mělo 8 dětí (narozených ze 7 těhotenství) vrozené vady.

V četnosti výskytu vrozených vad při podávání klomifenu před 19. dnem po početí nebo mezi 20. a 35. dnem po početí nebyl pozorován žádný rozdíl. Tato incidence je v předpokládaném rozsahu u běžné populace.

Rakovina vaječníků

Při užívání léků na plodnost byly vzácně hlášeny případy rakoviny vaječníků, neplodnost sama o sobě je hlavním rizikovým faktorem. Epidemiologická data naznačují, že dlouhodobé užívání klomifen-citrátu může toto riziko zvýšit. Proto se doporučená délka léčby nemá překračovat (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Clostilbegyt není v průběhu těhotenství indikován.

Ačkoli neexistuje žádný důkaz, že klomifen-citrát má škodlivé účinky na lidský plod, existují důkazy, že klomifen má škodlivé účinky na plody potkanů a králíků při podávání březím zvířatům ve vysokých dávkách.

Po indukci ovulace klomifenem byly pozorovány některé vrozené vývojové poruchy, jako vrozené srdeční abnormality, Downův syndrom, koňská noha, abnormality vývoje střev, hypospadie apod., ale incidence nepřesáhla incidence pozorované v průměrné populaci (<1 %).

Aby se zabránilo neúmyslnému užívání přípravku Clostilbegyt v časném těhotenství, mají být během každého léčebného cyklu provedeny testy pro zjištění, zda došlo k ovulaci. Před dalším cyklem léčby přípravkem Clostilbegyt má být pacientce proveden těhotenský test.

Kojení

Není známo, zda se klomifen-citrát vylučuje do mateřského mléka. Klomifen-citrát může snížit laktaci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být varováni, že zrakové symptomy mohou být obzvlášť nebezpečné při činnostech, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů, a to zejména v podmínkách proměnlivého osvětlení (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované při léčbě klomifen-citrátem jsou zařazeny do orgánových systémů a jsou uvedeny níže podle následující frekvence:

velmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$);

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					Endokrinní nebo závislé nádory/novotvary, rakovina vaječníků (viz bod 4.4)
Poruchy imunitního systému					Alergická reakce
Poruchy metabolismu a výživy					Hypertriacylglycerolemie
Psychiatrické poruchy			Deprese		Paranoidní psychóza, úzkost, poruchy nálady (včetně změny a rychlého obratu nálady a podrážděnosti)

Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závrat', točení hlavy/vertigo, nervové napětí/nespavost, únava	Záchvaty*	Synkopa/mdloby, cévní mozková příhoda, mozková trombóza, neurologické poruchy, dezorientace a poruchy řeči
Poruchy oka		Vizuální symptomy: rozmazané vidění, skvrny, záblesky (probleskující skotom), pokračující pseudoobrazy		Katarakta, optická neuritida	Skotom, fosfény, snížená zraková ostrost
Srdeční poruchy					Tachykardie, palpitace
Cévní poruchy	Návaly horka				
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, distenze, nadýmání			Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest					Porucha hepatocelulární funkce: abnormální bromsulfaleinový test (viz níže), žloutenka, zvýšené aminotransferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Kopřivka, dermatitida/vyrážka, alopecie, erythema multiforme, ekchymóza, angioneurotický edém
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím					Vícečetná těhotenství, současné nitroděložní a mimoděložní těhotenství, ektopické těhotenství
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zvětšení vaječníků	Mírná bolest prsů, intermenstruační krvácení nebo menoragie			Endometrióza, exacerbace dřívější endometriózy, snížená tloušťka endometria, masivní zvětšení vaječníků, ovariální hyperstimulační syndrom

*Byly hlášeny křeče, pacienti s anamnézou záchvatů k nim mohou být náchylní.

Symptomy/příznaky/okolnosti: Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, v klinických studiích se vyskytovaly

častěji při vyšších dávkách a delších léčebných cyklech. Při doporučeném dávkování nejsou nežádoucí účinky významné a jen vzácně interferují s léčbou.

Zvětšení vaječníků

Při doporučeném dávkování dochází k abnormálnímu zvětšení vaječníků jen zřídka, i když obvyklé cyklické změny ve velikosti vaječníků mohou být větší. Stejně tak mohou být výraznější cyklické ovariální bolesti. Při vyšších dávkách nebo delších léčebných cyklech může dojít častěji ke zvětšení vaječníků a tvorbě cyst a luteální fáze cyklu může být prodloužena.

Ve vzácných případech bylo zaznamenáno masivní zvětšení vaječníků. Takový příklad byl popsán u pacientky se syndromem polycystických ovaríí, která denně užívala 100 mg přípravku Clostilbegyt po dobu 14 dnů.

Abnormální zvětšení vaječníků obvykle vymizí spontánně, většina pacientek v tomto stavu má být léčena konzervativně.

Oční/zrakové symptomy

Incidence příznaků obvykle popsanych jako rozmazané vidění nebo vidění skvrn či záblesků (jiskřící skotomy) se zvyšuje se zvyšující se celkovou dávkou.

Zdá se, že tyto příznaky jsou způsobeny zesílením a prodloužením přetrvávajících vjemů. Přetrvávající vjemy jako takové byly rovněž hlášeny. Symptomy se často objeví a mohou být zvýrazněny pobytem v jasné osvětleném prostředí. Byly hlášeny oftalmologicky definovatelné skotomy, zrakové vjemy a snížená ostrost vidění. Vzácně byla hlášena katarakta a optická neuritida.

Tyto poruchy vidění jsou obvykle reverzibilní. Nicméně byly hlášeny případy dlouhodobé poruchy vidění, a to i po vysazení klomifenu. Poruchy vidění mohou být nevratné, zejména při zvýšeném dávkování nebo prodloužení léčby.

Jaterní funkce

Retence bromsulfaleinu (BSP) vyšší než 5 % byla hlášena u 32 ze 141 vyšetřovaného pacienta, včetně 5 pacientů ze 43, kteří užívali dávku klomifenu přibližně odpovídající nyní doporučované dávce. Pokud se nejednalo o prodloužené nepřetržité podávání klomifenu nebo zjevně nesouvisející poškození jater, byla retence obvykle minimální. Ostatní testy jaterních funkcí byly obvykle v normě. V pozdějších studiích, kdy byly pacientům v 6 po sobě následujících měsíčních cyklech podávány tablety klomifenu (50 nebo 100 mg denně po dobu 3 dnů) nebo placebo, byly testy BSP provedeny u 94 pacientů. Hodnoty retence přesahující 5 % byly zaznamenány u 11 pacientů, z nichž 6 užívalo léčivo a 5 placebo.

Samostatná zpráva popisuje vznik žloutenky 19. den léčby u jednoho pacienta užívajícího 50 mg klomifenu denně. Biopsie jater odhalila městnání žluče bez známek hepatitidy.

Poruchy metabolismu

U pacientů s preexistující nebo v rodinné anamnéze se vyskytující hypertriacylglycerolemií a/nebo při dávce nebo délce léčby překračující doporučené hodnoty byla pozorována hypertriacylglycerolemie (frekvence výskytu: není známo), v některých případech s pankreatitidou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Toxické účinky akutního předávkování klomifen-citrátem nebyly hlášeny, ale počet zaznamenaných případů předávkování je malý.

Symptomy pozorované po požití vyšší než doporučené dávky klomifen-citrátu jsou: nauzea, zvracení, vazomotorické fenomény, poruchy vidění (rozostřené vidění, záblesky, skotomy), zvětšení ovaríí s pánevní

nebo abdominální bolesti.

Kromě odstranění léčivé látky lze při předávkování použít pouze podpůrnou léčbu.

K dispozici nejsou žádné údaje, zda lze klomifen dialyzovat či nikoli.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: syntetické látky stimulující ovulaci
ATC kód: G03GB02

Klomifen je směsí cis (zuklomifen) a trans (enklomifen) isomerů. Cis isomer představující 30 až 50 % léčivé látky je antiestrogenní sloučeninou, která selektivně inhibuje vazbu estradiolu na receptory v hypotalamu, což vede ke zvýšené tvorbě gonadotropinů prostřednictvím pozitivní zpětné vazby, takže dochází ke stimulaci ovulace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ve studiích se sloučeninou značenou ^{14}C bylo zjištěno, že klomifen se po perorálním podání dobře vstřebává a že se vylučuje především do stolice. 50 % perorálně podaného klomifenu lze v průběhu 5 dnů zjistit v exkrementech; 42 % ve stolici a 8 % v moči kdežto po intravenózním podání se ve stejném období v exkrementech objevilo pouze 37 % klomifenu. Klomifen značený ^{14}C lze ve stolici detekovat ještě 6 týdnů po podání. Při střední rychlosti vylučování 0,73 % dávky ^{14}C za den po 31 až 35 dnech a 0,45 % dávky ^{14}C za den po 42 až 45 dnech bylo pozorováno ve vzorcích výkalů a moči odebraných od 6 subjektů po 14 až 53 dnech po podání klomifen-citrátu ^{14}C . Zbývající látky/metabolity mohou být pomalu vylučovány z fondu sekvistrované enterohepatální cirkulace.

Když je klomifen podáván po delší dobu, může narušit syntézu cholesterolu. U dlouhodobě léčených pacientů se mohou ukázat zvýšené hladiny desmosterolu.

Výsledky získané na zdravých dobrovolnících ukazují, že cis isomer (zuklomifen) má delší biologický poločas než trans isomer. Zuklomifen lze u zdravých dobrovolníků detekovat ještě jeden měsíc po léčbě. To znamená, že isomery klomifenu podstupují stereospecifickou enterohepatální cirkulaci. Je možné, že léčivá látka je v raných fázích těhotenství žen léčených klomifenem k indukci ovulace v organismu stále přítomna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita

Dlouhodobé užívání klomifenu může zvýšit riziko vzniku rakoviny vaječníků.

Dlouhodobé studie toxicity na zvířatech pro vyhodnocení karcinogenního potenciálu klomifenu nebyly provedeny.

Mutagenita:

Mutagenní potenciál klomifenu nebyl hodnocen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina, magnesium-stearát, kyselina stearová 95%, mastek, bramborový škrob, monohydrát laktosy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědá, 10ml, skleněná lahvička s **bezpečnostním plastovým** uzávěrem nebo Al/PVC/PVdC blistr, krabička.

Velikost balení v blistru: 10 nebo 30 tablet

Velikost balení v lahvičce: 10, 20 nebo 30 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

54/714/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.11.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 13.3.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 3. 2021