

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clostilbegyt 50 mg tablets
Клостилбегит 50 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg кломифенов цитрат /clomifene citrate/.

Помощно вещество с известен ефект: всяка таблетка съдържа 100 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели или жълтеникаво-бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, без или с много слаб мирис таблетки, с надпис "CLO".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- стимулиране на овулацията при жени с ановулаторни цикли с цел забременяване;
- нарушения на овулацията поради централна хипоталамусна недостатъчност;
- вторична аменорея от различен произход с изключение на тези вторични аменореи в следствие на функционални нарушения на дейността на хипофизната, щитовидната и надбъбречната жлеза, както и пост-контрацептивна аменорея;
- синдром на Stein-Leventhal;
- олигоменорея;
- синдром на Chiari-Frommel (продължителна пост-партум аменорея-галакторея);
- при мъже: олигоспермия.

4.2 Дозировка и начин на приложениеДозировка

При безплодие дозировката и продължителността на лечението се определят в зависимост от овариалната чувствителност (реактивност) на пациентката. При редовен менструален цикъл се препоръчва лечението да започне на 5-ия ден от цикъла (или на 3-ия ден при ранна овулация/ ако фоликуларната фаза е по-кратка от 12 дни). При пациентки с аменорея лечението може да започне по всяко време.

Схема I: 50 mg дневно в продължение на 5 дни, като междувременно овариалната реакция трябва да се следи чрез клинични и лабораторни изследвания. Овулацията

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9800214
Разрешение №	17166 / 1.6. 03. 2012
Одобрение №	/



настъпва обикновено между 11-ия и 15-ия ден от цикъла. Ако такава не настъпи, се прилага

Схема II: започва се от 5-ия ден на следващия цикъл, като се прилагат дневни дози от 100 mg в продължение на 5 дни. Ако след този курс не се предизвика овулация, същата схема (100 mg) може да бъде повторена.

В случай, че още продължава да липсва овулация, след прекъсване от три месеца може да се проведе допълнителен 3-месечен курс на лечение. След това не се препоръчва продължаване на лечението. Общата доза в рамките на всеки един цикъл не трябва да превишава 750 mg.

При поликистоза на яйчниците лечението се започва с по-ниски дози (25 mg дневно) поради увеличения риск от хиперстимулация.

При постконтрацептивна аменорея трябва да се приложи доза от 50 mg дневно; обикновено 5-дневен курс на лечение е успешен дори при Схема I.

При мъже в случай на намалена сперматогенеза дозата е 50 mg дневно, за 6 седмици.

Педиатрична популация

Употребата на Клостилбегит е противопоказана при деца.

Начин на приложение

За перорална употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на лекарството, посочени в т.б.1.;
- Чернодробни заболявания или увредена чернодробна функция;
- Бременност;
- Овариална киста (освен поликистоза на яйчниците);
- Хипофункция на хипофизната жлеза;
- Нарушения на функцията на щитовидната жлеза или надбъбречната жлеза;
- Кръвотечение от неизвестен произход или неустановено кръвотечение;
- Наскоро възникнали или хронични зрителни нарушения;
- Неоплазми.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се изследване на чернодробната функция преди започване на лечението.

Преди лечението трябва да се проведе обстоен гинекологичен преглед. Лечението може да започне когато общата екскреция на гонадотропини с урината е в норма или под границата на нормата, яйчниците са нормални при палпация и при нормални функции на щитовидната и надбъбречната жлези.

При липса на овулация, преди започване на лечение трябва да бъдат изключени всички други възможни форми на инфертилитет или те да бъдат лекувани. При установяване на уголемяване и кистозна трансформация на яйчниците лечението трябва да бъде отложено до възстановяване на нормалната им големина. В тези случаи лечението може да започне като се прилагат по-ниски дози или да се съкрати продължителността му, като яйчниците се наблюдават регулярно по време на лечението.

Поради чести трудности при определяне времето на овулацията и лутеалната недостатъчност след лечение с Клостилбегит, препоръчва се профилактично приложение на прогестерон при настъпване на бременност.



Лекарството се прилага само под непрекъснато наблюдение на специалист-гинеколог!

Предупреждения:

При добро ниво на ендogenous естроген (измерено чрез вагинални натривки, ендометриална биопсия, изследване на естроген в урината или ендометриално кървене като отговор към прогестерон) може да се направи добра прогноза за овулационния отговор, предизвикан от Клостилбегит. При ниско ниво на естроген, въпреки че клиничната полза е по-малка, не се изключва успешен резултат от терапията. Лечението с клостилбегит е неефективно при пациенти с първична недостатъчност на хипофизата или на яйчниците. Не може да се очаква Клостилбегит да замести специфичното лечение за овариална недостатъчност по други причини, напр. нарушение функцията на щитовидната жлеза или надбъбречната жлеза. За лечение на хиперпролактинемия се препоръчват други специфични терапии. Клостилбегит не е лечение от първа линия за аменорея, свързана с ниско телесно тегло, с инфертилитет, и не е от значение при наличието на високо ниво на фоликулостимулиращ хормон в кръвта след преждевременна менопауза.

Синдром на яйчникова хиперстимулация:

Случаи на синдром на яйчникова хиперстимулация (СЯХ) са съобщени при пациенти, лекувани с кломифен за индукция на овулация. В някои случаи СЯХ е възниквал след циклично лечение с кломифен или когато кломифен е употребяван в комбинация с гонадотропини. Следните симптоми са съобщавани във връзка с този синдром при лечение с кломифен: перикарден излив, аназарка, хидроторакс, остър корем, бърбечна недостатъчност, белодробен оток, кръвоизлив в яйчниците, дълбока венозна тромбоза, усукване на яйчниците и остър респираторен дистрес. В случай на бременност, може да настъпи бърза прогресия до развитие на тежка форма на синдрома.

За да се намали до минимум рискът от абнормно уголемяване на яйчниците във връзка с лечение с Клостилбегит таблетки, трябва да се прилага най-ниската доза, която се очаква да постигне добър резултат. Пациентката трябва да бъде инструктирана да съобщава на лекуващия лекар за всяка необичайна болка в областта на корема или таза, наддаване на тегло, дискомфорт или дистензия след прием на Клостилбегит. Възможно е максималното увеличение да възникне едва няколко дни след края на курса на лечение с Клостилбегит. При някои пациентки с поликистичен овариален синдром, които проявяват необичайна чувствителност към гонадотропин, може да се наблюдава прекомерен отговор на обичайни дози от Клостилбегит.

Пациентки с оплаквания за болка в областта на корема или таза, дискомфорт или дистензия след прием на Клостилбегит, трябва да бъдат прегледани поради възможността за наличие на киста в яйчниците или друга причина. Тъй като при тежките случаи уголемените яйчници са свързани с повишена уязвимост, прегледът в областта на корема и таза трябва да се извършва много внимателно. В случай на абнормно уголемяване, Клостилбегит не трябва да се прилага до възстановяване размера на яйчниците преди лечението. Уголемяването на яйчниците и образуването на кисти, свързани с таблетките кломифен, изчезват по естествен път в рамките на няколко дни след спиране на лечението. При повечето от тези пациентки са необходими консервативни мерки. Дозата и/или продължителността на следващия курс на лечение трябва да бъдат намалени.

Симптоми, свързани със зрението: Пациентите трябва да знаят, че по време на лечението с Клостилбегит и малко след него понякога може да възникват симптоми като замъглено зрение или други зрителни симптоми, като петна или проблисъци (блещукащ скотом). Обикновено тези зрителни нарушения са обратими; въпреки това, има съобщения за случаи на продължителни нарушения на зрението, включително след прекратяване приема на Клостилбегит. Зрителните нарушения могат да бъдат необратими най-вече при повишена дозировка или увеличена продължителност на терапията. Не е известно



значението на тези зрителни симптоми. Ако пациентът прояви някакви зрителни симптоми, лечението трябва да бъде преустановено и да се проведе офталмологичен преглед. Пациентките трябва да бъдат предупредени, че при зрителни симптоми дейности като шофиране или работа с машини могат да бъдат по-опасни от обикновено, особено в обстановка с променливо осветление.

Помощно вещество.

Клостилбегит съдържа лактоза. Пациентите с редки проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

Предпазни мерки:

Многоплодна бременност:

Рискът от многоплодна бременност е по-висок, когато бременността настъпи във връзка с лечение с Клостилбегит. С пациентката трябва да бъдат обсъдени потенциалните усложнения и опасности от многоплодната бременност. По време на клиничните проучвания, честотата на многоплодна бременност е била 7,9% (186 от 2 369 случаи на бременност, свързани с прием на Клостилбегит със съобщен изход). От тези 2 369 случая, 165 (6,9%) са били близнаци, 11 (0,5%) с три плода, 7 (0,3%) с четири плода, и 3 (0,13%) с пет плода. От 165-те случая на бременност с два плода, за които е имало достатъчно информация, съотношението на еднородни близнаци е било 1:5.

Ектопична бременност:

При жени, които са забременели след лечение с Клостилбегит, има по-голяма вероятност от възникване на ектопична бременност (включително в маточните тръби и в яйчниците). Има съобщения за случаи на многоплодна бременност, в т.ч. едновременно вътрематочна и извънматочна бременност.

Маточни фиброиди:

При пациентки с маточни фиброиди се изисква повишено внимание при употреба на Клостилбегит, поради възможността за допълнително уголемяване на фиброидите.

Неуспешна бременност и родови увреждания:

Общата честота на съобщения за родови увреждания при бременност, свързани с прием от страна на майката на Клостилбегит (преди или след зачеване) по време на изследователски проучвания е в рамките на честотата, съобщена в публикуваните референтни стойности за общата популация. Сред родовите увреждания, докладвани в публикуваната литература като отделни спонтанни съобщения, пропорцията на случаите с дефекти на невралната тръба е висока измежду всички случаи на бременност, свързани с овулация, индуцирана от Клостилбегит, въпреки че това не се подкрепя от данните от проведените популационни проучвания.

Лекарите трябва да дадат съответните обяснения, за да могат пациентките да разберат риска, който поемат при бременност, независимо дали овулацията е предизвикана от Клостилбегит или е възникнала по естествен път.

Пациентките трябва да са информирани за по-високия риск при бременност, свързан с индивидуалните характеристики или здравословно състояние на всяка бременна жена: напр. възраст на жената и на партньора ѝ, анамнеза за спонтанни аборти, Rh генотип, предходни аномалии в менструацията, анамнеза за инфертилитет (по всякаква причина), органична болест на сърцето, диабет, контакт с инфекциозни агенти, напр. рубеола, фамилна анамнеза за родови увреждания, както и други евентуални рискови фактори при пациентката, за която се преценява предписване на Клостилбегит. В зависимост от резултата от оценката на пациентката, може да се назначи генетично изследване.

Публикувани са доклади от популационни проучвания, оценяващи възможното повишаване на риска от синдрома на Даун при индуцирана овулация, както и за увеличаване на тризомни дефекти сред фетусите при спонтанен аборт на субфертилни



жени, приемащи лекарства за индуциране на овулация (няма случаи на жени, приемащи монотерапия с Клостилбегит, без допълнителни индуциращи лекарства). Към момента, обаче, съобщените данни от наблюдения са твърде недостатъчни, за да се потвърди или отхвърли наличието на повишен риск, който да оправдае извършването на амниоцентеза, освен обичайните индикации поради възрастта и фамилната анамнеза.

Данните от пациенти с всякакви диагнози по време на клинично проучване на Клостилбегит показват 21,4% случаи на неуспешна бременност (едно- или многоплодова) или загуба на плода (19,0% случаи на аборт), 1,18% случаи на ектопична бременност, 0,17 % случаи на моларна бременност, 0,04% случаи на фетус папирацеус и 1,01% случаи на бременност с раждане на един или повече мъртви фетуси.

За лечение с Клостилбегит след зачеване са съобщени 158 от 2 369 случаи на раждане и докладвана бременност в клиничните проучвания. От тези 158 случая на бременност, за 8 деца (родени от 7 бременности) е съобщено, че имат родови дефекти.

Няма разлика в съобщената честота на родови дефекти между приложение на Клостилбегит преди 19-ия ден след зачеване или между 20-ия и 35-ия ден след зачеване. Тази честота е в рамките на очакваното за общата популация.

Рак на яйчниците:

Съобщени са редки случаи на рак на яйчниците след прием на лекарствени продукти за стимулиране на фертилитета, като самият инфертилитет е основен рисков фактор. Данните от епидемиологичните изследвания сочат, че продължителната употреба на Клостилбегит може да повиши този риск. Поради това не трябва да се надвишава препоръчителната продължителност на лечението (вж. т.4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания на лекарствените взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Приложението на Clostilbegyt е противопоказано при настъпване на бременност. Въпреки че не е доказано, че кломифен има вредно действие върху фетуса при хора, има доказателства, че той оказва неблагоприятно влияние върху фетуса когато се прилага във високи дози при бременни плъхове и зайци.

Наблюдавани са някои вродени нарушения в развитието при индуцирана с кломифен овулация, но тяхната честота не е по-висока от честотата на същите, наблюдавани в средната популация (< 1 %): вродени аномалии на сърцето, синдром на Даун, деформации на долните крайници, аномалии в развитието на тънкото черво, хипоспадия и други.

За да се предотврати прилагане на кломифен по невнимание в началния етап от бременността, по време на всеки цикъл на лечение трябва да се правят съответните изследвания, за да се установи дали настъпва овулация. Преди започването на новия курс на лечение с Клостилбегит, пациентката трябва да прави тест за бременност.

Кърмене

Кломифен се екскретира с майчиното мляко, затова по време на кърмене може да се прилага само след внимателна преценка на съотношението риск/полза. Възможно е кломифен да намали лактацията.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че при зрителни симптоми дейности като шофиране или работа с машини могат да бъдат по-опасни от обикновено, особено в обстановка с променливо осветление.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Изглежда, че нежеланите реакции зависят от дозата и възникват по-често при прием на по-високи дози и по-продължителен курс на лечение, прилагани при проучванията. Когато лечението се провежда с препоръчителните дози, нежеланите реакции не са значителни и не влияят често на лечението.

По-често наблюдаваните нежелани реакции по време на проучванията са включвали уголемяване на яйчниците (13,6%), вазомоторно зачервяване (10,4%), дискомфорт в областта на корема и таза (дистензия, раздуване) (5,5%), гадене и повръщане (2,2%), дискомфорт в гърдите (2,1%), зрителни симптоми (1,5%), главоболие (1,3%) и интерменструално зацапване или менорагия (1,3%).

Уголемяване на яйчниците:

При прием на препоръчителните дози, абнормното уголемяване на яйчниците не се наблюдава често, въпреки че е възможно допълнително уголемяване отвъд цикличното вариране в размера на яйчниците. Възможно е по-често уголемяване на яйчниците и образуване на кисти при по-високи дози и по-продължителен прием, както и удължаване на лутеалната фаза на менструалния цикъл.

Документирани са редки случаи на масивно уголемяване на яйчниците. Описан е такъв случай е при пациентка с поликистозен овариален синдром, при която лечението с Клостилбегит е провеждано с доза от 100 mg дневно в продължение на 14 дни.

Абнормното уголемяване на яйчниците обикновено намалява по естествен път, при повечето от пациентките с този проблем трябва да се прилага консервативно лечение.

Симптоми, свързани с очите/ зрението:

Симптомите, които обикновено се описват като „помътняване” или петна или проблисъци (блещукащ скотом), се наблюдават по-често при повишаване на общата доза.

Изглежда, че тези симптоми се дължат на интензифицирането и продължителността на следобрази. Случаи на следобрази също са съобщавани. Често симптомите възникват първо или се изострят при контакт с ярка светлина. Има съобщения за офталмологично дефиниран скотом, фосфени и намалена острота на зрението. Има съобщения за редки случаи на катаракта и оптичен неврит. Тези нарушения на зрението обикновено са обратими. Въпреки това, има съобщения за случаи на продължително зрително нарушение, в т.ч. след прекратяване приема на Клостилбегит. Зрителните нарушения могат да бъдат необратими, най-вече при повишена доза или увеличена продължителност на лечението.

Нежеланите реакции, наблюдавани след прием на кломифен, са класифицирани по органични системи и са посочени по-долу според следните групи на честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

с неизвестна честота (не може да се направи оценка въз основа на наличните данни).



Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота: Съобщени са изолирани случаи на ендокринно свързани или зависими неоплазми или техни по-тежки форми (рак на яйчниците, вж. т.4.4)

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: наддаване или загуба на тегло, увеличен апетит.

Психични нарушения

Нечести: депресия, безсъние, нервно напрежение

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка въз основа на наличните данни): психотични реакции, вкл. параноина психоза.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, световъртеж, отпадналост.

Нечести: изтощение, замаяност.

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка въз основа на наличните данни): синкоп/ припадък, мозъчно-съдов инцидент, церебрална тромбоза, неврологично увреждане, загуба на ориентация и нарушение на речта.

Има съобщения за конвулсии; възможно е пациенти с такава анамнеза да са предразположени.

Нарушения на окото

Чести: зрителни нарушения („помътняване” или петна или проблясъци /блещукащ скотом/)

Редки: катаракта и оптичен неврит.

Съдови нарушения

Чести: вазомоторни реакции, „горещи вълни”.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане.

Нечести: запек, диария, остър корем

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка въз основа на наличните данни): иктер, жлъчна стаза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, уртикария, алергичен дерматит

Много редки: обратим косопад

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка въз основа на наличните данни): алергична реакция, еритема мултиформе, екхимоза и ангионевротичен едем

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: увеличена честота на уриниране.

Нарушения на репродуктивната система и млечната жлеза

Чести: стягане в гърдите, дискомфорт в областта на корема или малкия таз, дисменорея, анормално маточно кървене, уголемяване на яйчниците, изострена болка в яйчниците по време на менструалния цикъл (mittelschmerz)

Нечести: вагинална сухота.

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка въз основа на наличните данни): синдром на яйчникова хиперстимулация, нововъзникнала или рецидивиреща еднометриоза



Вазомоторните реакции, наблюдавани по време на лечението, изчезват след неговото прекратяване. Може да се развие кистозно увеличение на яйчниците, най-често това става при синдрома на Stein-Leventhal. Яйчниците могат да се увеличат дори до 4-8 cm, в такива случаи трябва да се контролира базалната температура и при поява на бифазна температурна крива, лечението трябва да се прекрати.

При лечението двуплодна бременност настъпва по-често отколкото при останалата популация – може да настъпи едновременно вътрематочна и извънматочна бременност. При лечение с кломифен е по-голяма вероятността за ектопична бременност.

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани при приемане на по-голяма от препоръчната доза кломифенов цитрат са гадене, повръщане, вазомоторни реакции, зрителни нарушения (намаление на зрителната острота, светещи точки пред очите, скотоми), увеличаване на яйчниците с коремна болка или болка в малкия таз.

Освен отстраняване на активното вещество, в случай на предозиране се препоръчва и поддържащо лечение.

Няма данни за възможност за диализа на лекарството.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Синтетични стимуланти на овулацията АТС код: G03G B02

Кломифен представлява смес от *cis* (зукломифен) и *trans* (енкломифен) изомери, като *cis* изомерът е 30-50 % от активното вещество и е всъщност антиестрогенната съставка, която селективно инхибира свързването на естрадиола с хипоталамусните естрогенни рецептори и така стимулира овулацията чрез продукция на гонадотропин по механизма на положителната обратна връзка.

5.2 Фармакокинетични свойства

В проучвания с ^{14}C -маркирано активно вещество е установено, че кломифен се резорбира добре в стомашно-чревния тракт след перорално приложение и че се екскретира предимно чрез фецеса. 50 % от така приложения кломифен се намират в екскретите: 42 % във фецеса и 8 % в урината в продължение на 5 дни, докато след интравенозно приложение само 37 % от кломифен се намират в екскретите за същия период от време. Белязаният с ^{14}C кломифен се открива във фецеса 6 седмици след приложението. Резултатите от проучвания при здрави доброволци показват, че *cis* изомерът има по-дълъг елиминационен полуживот от *trans* изомера. Първият може да бъде открит в организма дори след 1 месец от приложението, което означава, че изомерите на кломифен са обект на стереоспецифична ентеро-хепатална циркулация. Възможно е лекарственото вещество да е още налично в организма на жената в ранните фази на бременността, ако овулацията е стимулирана чрез него.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Няма данни за токсичност при хора.

При проучвания за остра токсичност пероралните LD₅₀ стойности са достигнали 1700 mg/kg при мишки и 5750 mg/kg при плъхове.

Карциногенност

При продължителна употреба на кломифен може да се повиши рискът от развитие на рак на яйчниците.

Не са провеждани проучвания за токсичност при продължителна употреба при животни за оценка на карционенния потенциал на кломифен.

Мутагенност

Не е правена оценка на мутагенния потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Желатин, магнезиев стеарат, стеаринова киселина, талк, картофено нишесте, лактоза монохидрат (100 mg).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

10 таблетки в бутилка от тъмно стъкло или на блистерна лента, поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неупотребеният продукт или отпадните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC
H-1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.



УНГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

980 0214

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 24 април 1978 г.

Дата на последно подновяване: 10 ноември 2008 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври, 2011 г.

