

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клостилбегит 50 mg таблетки
Clostilbegyt 50 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg кломифенов цитрат (*clomifene citrate*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 95 mg (като 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 вторична аменорея в следствие на функционални нарушения на дейността на хипофизната, щитовидната и надбъбречната жлеза;
- 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 приложение

Дозировка

Само за възрастни

При безплодие дозировката и продължителността на лечението се определят в зависимост от овариалната чувствителност (реактивност) на пациентката. Лечението може да се започне по всяко време при пациентки без скорошно маточно кървене. При планирано кървене, индуцирано от прогестин или при редовен менструален цикъл се препоръчва лечението да започне на 5-ия ден от цикъла (или на 3-ия ден при ранна овулация/ ако фоликуларна фаза е по-кратка от 12 дни).

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9800214
Разрешение №	70195 / 17-10-2025
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



обикновено между 11-ия и 15-ия ден от цикъла. Когато настъпи овулация при тази доза, няма предимство от увеличаването на дозата при следващите цикли на лечение. Ако такава не настъпи, се прилага Схема II.

Схема II: започва се от 5-ия ден на следващия цикъл, като се прилагат дневни дози от 100 mg (две таблетки от 50 mg се прилагат като единична дневна доза) в продължение на 5 дни. Този курс на лечение може да се започне най-скоро след 30 дни след предишния курс. Не трябва да се предприема увеличаване на дозата или продължителността на лечението над 100 mg/дневно за 5 дни.

Ако след този курс не се предизвика овулация, същата схема (100 mg/ден) може да бъде повторена.

При повечето пациентки, които се повлияят от лечението, отговор ще има от първия курс на лечение, като 3 курса на лечение би трябвало да са подходяща продължителност на лечението. По-дълго лечение от това не се препоръчва при пациентка, при която няма доказателство за овулация.

Бременност

Значението на правилно планирания полов акт (т.е. приблизително по време на овулация) не може да бъде надценено. За редовността на цикличния овулаторен отговор е важно също така всеки курс на лечение с кломифен да започне на или около петия ден от цикъла, след като овулацията е установена. Терапията с кломифен следва правилото за намаляваща възвръщаемост, така че вероятността от зачеване намалява с всеки следващ курс на лечение. Преди започване на лечението пациентите и техните партньори от мъжки пол трябва да бъдат информирани за възможността за многоплодна бременност и потенциалните опасности, ако зачеването настъпи във връзка с терапията с кломифен.

Не се препоръчват дългосрочни цикли на лечение.

Ефикасността и безопасността на кломифен не са доказани при лечение по-дълго от 6 цикли.

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 намаляване на производството на сперматозоиди, дозата е 50 mg/дневно за 6 седмици.

Педиатрична популация

Клостилбегит не е показан при деца и юноши.

Начин на приложение

За перорална употреба.

Препоръчителната доза трябва да се приема веднъж дневно, по едно и също време на деня, с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, посочени в т. 6.1.
- Чернодробни заболявания или увредена чернодробна функция. Лечение с кломифен е противопоказно при пациенти с активно чернодробно заболяване, анамнеза за чернодробна дисфункция или фамилна или лична анамнеза за нарушение на метаболизма на билирубин (вж. също точки 4.4 и 4.8).
- Бременност. Кломифен не е предназначен за употреба по време на бременност. 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 съответни изследвания, за да се установи дали настъпва овулация. Пациентката трябва да бъде информирана за това.



прави тест за бременност преди започване на следващ курс на лечение с кломифен (вж. също точка 4.6).

- Овариална киста (освен поликистоза на яйчниците). Кломифен не трябва да се прилага при наличие на овариална киста, освен поликистоза на яйчниците, понеже лечението може да доведе до увеличаване на кистата. Пациентката трябва да бъде оценена за наличие на овариална киста преди всеки курс на лечение (вж. също точки 4.4 и 4.8).
- Хипофункция на хипофизната жлеза.
- Нарушения на функцията на щитовидната жлеза или надбъбречната жлеза.
- Кръвотечение от матката от неизвестен произход или неустановено кръвотечение. Кломифен е противопоказан при пациенти с хормонозависими тумори и при пациентки с анормално маточно кървене с неизвестен произход.
- Наскоро възникнали или хронични зрителни нарушения. Кломифен е противопоказан при пациентки с анамнеза за значително нарушение на зрението, потвърдено от лекар, свързано с употреба на кломифен (предишен или настоящ курс на лечение) (вж. точки 4.4 и 4.8).
- При пациенти с овариален дисгенезис, менопауза или всяко състояние, при което не може да се очаква отговор.

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. Употребата на това лекарство се препоръчва в случаите, когато общата стойност на гонадотропини в 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.

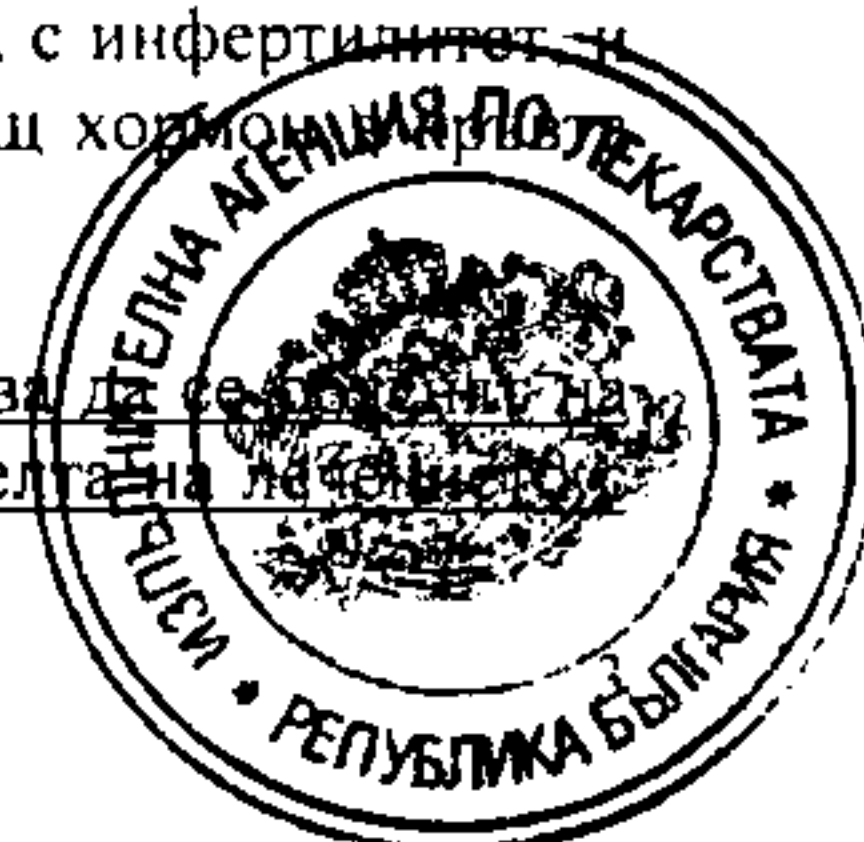
Поради чести трудности при определяне времето на овулацията и лутеалната недостатъчност след лечение с Клостилбегит, препоръчва се профилактично приложение на прогестерон при настъпване на бременност.

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

Предупреждения

При добро ниво на ендогенен 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 след преждевременна менопауза.

Целта на лечението и рисковете, свързани с лечението с кломифен, трябва да се обяснят на пациентките преди започване на лечението. Трябва да се подчертае, че целта на лечението



кломифен, е овулация с цел забременяване. Лекарят трябва да консултира пациентката относно следните потенциални рискове:

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. Тежки форми на СЯХ са съобщавани в редки случаи във връзка с този синдром при лечение с кломифен: перикарден излив, аназарка, хидроторакс, остър корем, бъбречна 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 зрителни нарушения като нарушение на акомодацията, замъглено зрение или други зрителни симптоми, като петна или проблясъци (блещукащ скотом). Обикновено тези зрителни нарушения са обратими; въпреки това, има съобщения за случаи на продължителни или необратими нарушения на зрението, понякога свързани с частично или пълно нарушение на зрението (слепота), включително след прекратяване приема на кломифен. Зрителните нарушения могат да се появят особено при повишена дозировка или увеличена продължителност на терапията (вж. точки 4.7 и 4.8).

Пациентът трябва да бъде инструктиран да спре лечението веднага и да информира лекаря си, ако се появят някакви зрителни симптоми. В тези случаи е необходим пълен офталмологичен преглед, като лечението трябва трайно да се преустанови, ако не се установи друга причина за нарушение на зрението.

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.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия и ангиоедем, са съобщавани при употребата на кломифен. В случай на алергични реакции, лечението с кломифен трябва да се спре и да се започне подходящо симптоматично лечение (вж. точка 4.8).

Помощно вещество



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

Предпазни мерки

Хипертриглицеридемия

Случаи на хипертриглицеридемия са докладвани (вж. т. 4.8) по време на пост-маркетинговия опит с кломифен. Предшестваща или фамилна анамнеза за хиперлипидемия и използването на по-висока от препоръчителната доза и/или по-голяма продължителност на лечението с кломифен са свързани с риск от хипертриглицеридемия. При тези пациенти може да е показано периодично проследяване на плазмените триглицериди.

Лечението с кломифен трябва да се извършва само от специалист, който разполага с подходящите условия за строг контрол на клиничните и лабораторните показатели. Физическото състояние на пациента и етиологичната диагноза трябва да бъдат внимателно изследвани преди това лечение. Всеки предшестваш ендокринен дефект или друга причина за безплодие при пациентите или партньора трябва да бъде изследван и лекуван преди тази терапия.

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

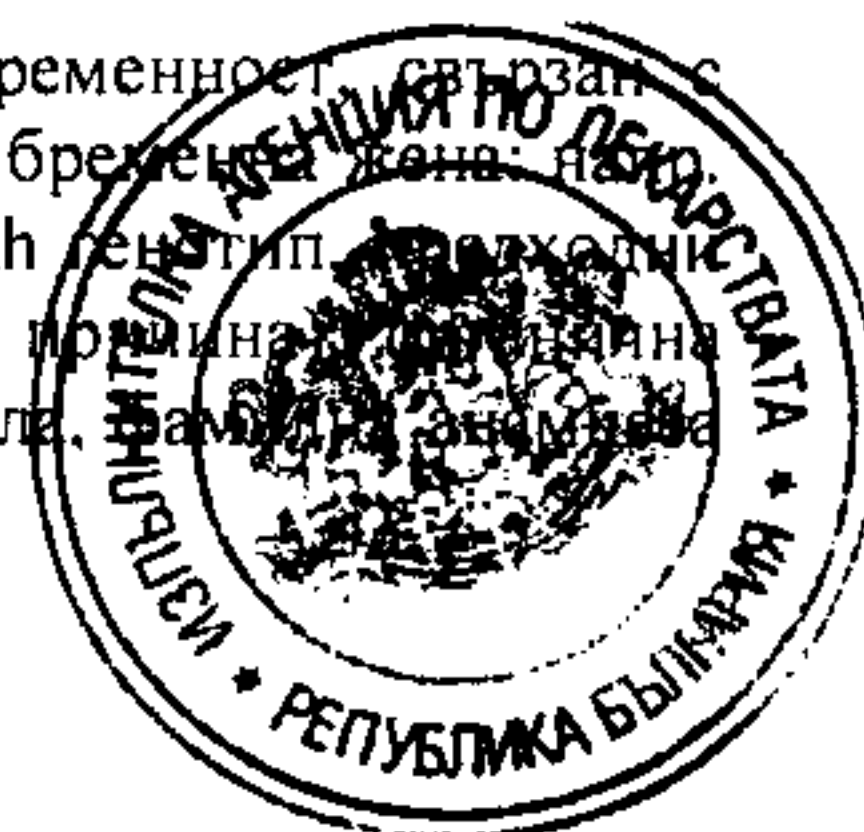
При пациентки с маточни фиброиди се изисква повишено внимание при употреба на Клостилбегит, поради възможността за допълнително уголемяване на фиброидите.

Неуспешна бременност и родови увреждания

Общата честота на съобщения за родови увреждания при бременност, свързани с прием от страна на майката на кломифен (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 кломифен, 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: на възраст на жената и на партньора ѝ, анамнеза за спонтанни аборти, Rh фенотип, предходни аномалии в менструацията, анамнеза за инфертилитет (по всякаква причина), предходна 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 кломифен, 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 лекарства за стимулиране на фертилитета, като самият инфертилитет е основен рисков фактор.

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 Клостилбегит 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.

Кърмене

Не е известно дали кломифенов цитрат се екскретира в майчиното мляко. Възможно е кломифен да намали лактацията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клостилбегит повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че ако получат замъглено зрение или други зрителни симптоми, което може да се случи понякога по време на лечението с Клостилбегит или веднага след спирането му. Тези зрителни симптоми може да повлияят на дейности като шофиране или работа с машини и могат да бъдат по-опасни от обикновено особено в обстановка с променливо осветление (вж. точка 4.4).



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Симптоми/Признаци/Състояния

Нежеланите реакции изглежда са дозозависими, като се появяват по-често при по-висока доза и при по-дълги курсове на лечение, използвани в клиничните проучвания. При препоръчителната доза нежеланите реакции не са изявиени и рядко пречат на лечението.

По време на клиничните проучвания, по-често съобщаваните нежелани реакции включват уголемяване на яйчниците (13,6%), вазомоторни зачервявания (10,4%), коремно-тазов дискомфорт (раздуване, подуване на корема) (5,5%), гадене и повръщане (2,2%), дискомфорт в гърдите (2,1%), зрителни симптоми (1,5%), главоболие (1,3%) и зацапване между менструалните периоди или менорагия (1,3%).

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 (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					Ендокринно свързани или зависими тумори/неоплазми, или влошаването им, рак на яйчниците (вж. точка 4.4)
Нарушения на имунната система					Алергична реакция Свръхчувствителност, включително анафилаксия и ангиоедем (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето					Хипертриглицеридемия
Психични нарушения			Депресия		Психотични реакции, включително параноидна психоза Тревожност Нарушения в настроението (включително промени или



					колебания в настроението, и раздразнителност)
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност, световъртеж/вертиго, Нервно напрежение /безсъние, отпадналост	Гърчове	Синкоп/припадъци, Мозъчно-съдов инцидент, Церебрална тромбоза, Неврологично увреждане, дезориентация и нарушение на речта Временна парестезия Конвулсии при пациенти, предразположени към гърчове
Нарушения на очите		Зрителни симптоми: замъгляване, петна или проблясъци (блещукащ скотом), следобрази		Катаракта, оптичен неврит	Скотоми, фосфени, намалена зрителна острота, Болка в окото, Нарушена акомодация, Оптична исхемична невропатия, Отлепване на ретината Оклузия на централната ретинална вена Отлепване на стъкловидното тяло
Сърдечни нарушения					Тахикардия, палпитации
Съдови нарушения	Зачервяване				
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, подуване на корема, задържане на газове			Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения					Нарушена хепатоцелуларна функция



					рна функция: отклонения в результатите от тест с бром- сулфалеин (вж. по-долу), жълтеница Повишени трансаминази
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					Уртикария, дерматит/ обрив, Алоpecia, Еритема мултиформе, Екхимоза, Ангионевро- тичен оток
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Многоплодна бременност, едновременна вътрематоч- на и извънматочна бременности, ектопична бременност
Нарушения на възпроизводител- ната система и гърдата	Уголемяване на яйчниците	Дискомфорт в гърдите, интермен- струално зацапване или менорагия			Ендометриоза, обостряне на съществуваща ендометриоза, намалена дебелина на ендометриума, масивно уголемяване на яйчниците Синдром на хиперстиму- ляция на яйчниците (OHSS) (вж. точка 4.4)

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. Аналогично е възможно усилване на болката по време на цикъла (овулационен синдром или mittelschmerz). 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 който 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.

Нарушения, свързани с очите/зрението

Симптомите, които обикновено се описват като „помътняване“ или петна или проблясъци (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.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани гореспоменатите нежелани лекарствени реакции (НЛР) в някои случаи с обратимо или необратимо, частично или пълно зрително увреждане (слепота), особено при увеличаване на дозата или продължителността на терапията (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.9).

Хепатобилиарни нарушения

Съобщава се за повишени трансаминази.

Тестът с бромсулфалеин (BSP) е изследване на чернодробната функция, въз основа на отстраняването на известно количество бромсулфалеин от кръвта за определен период от време. Нормалните стойности са задържане на по-малко от 5% след 45 минути при интравенозна доза от 5 mg/kg телесно тегло. Този тест е полезен при хепатоцелуларно заболяване и детоксикираща способност, но е неприложим при наличие на екстрахепатална и интрахепатална обструктивна жълтеница.

Задържане на бромсулфалеин (BSP) по-голямо от 5% е съобщено при 32 от 141 пациенти, при които е било измерено, включително при 5 от 43 пациенти, които са приемали приблизително дозата кломифен, която се препоръчва. Задържането обикновено е минимално, освен когато е свързано с продължително непрекъснато приложение на кломифен или с привидно несвързано чернодробно заболяване. Другите чернодробни тестове обикновено са нормални. В последвало проучване, в което на пациентите са дадени 6 последователни месечни курса кломифен (50 или 100 mg дневно в продължение на 3 дни) или съответно плацебо, BSP тест е направен на 94 пациенти. Стойности, превишаващи 5% задържане са установени при 11 пациенти, от които 6 са приемали лекарството и 5 са приемали плацебо.

В отделно съобщение, пациент приемащ 50 mg кломифен дневно е развил жълтеница на 19-ия ден от лечението; чернодробна биопсия разкрива жлъчен застой без данни за хепатит.

Нарушения на метаболизма

Хипертриглицеридемия, в някои случаи с панкреатит, е наблюдавана при пациенти с предшестваща или фамилна анамнеза за хипертриглицеридемия и/или с доза и продължителност на лечението, превишаващи препоръчваните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Токсични ефекти от остро предозиране на кломифен не са съобщавани, но броят на документираните случаи на предозиране е малък.

Симптомите, наблюдавани при приемане на по-голяма от препоръчната доза кломифен, включват гадене, повръщане, вазомоторни реакции, зрителни нарушения и намалена концентрация.



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, които да показват дали кломифен може да се диализира или не.

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.

Механизъм на действие

Овулаторният отговор на циклична терапия с кломифен 50 mg таблетки се медира чрез повишено производство на хипофизни гонадотропини, което от своя страна стимулира узряването и ендокринната активност на яйчниковия фоликул.

Фармакодинамични ефекти

Кломифен 50 mg таблетки е триарилетиленово съединение (свързано с хлоротрианизен и трипаранол). Това е нестероидно средство, което стимулира овулацията при висок процент от подходящо подбрани жени без овулация.

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. Средна скорост на отделяне от 0,73% дневно от ^{14}C дозата след 31 до 35 дни и 0,45% дневно от ^{14}C дозата след 42 до 45 дни е наблюдавана в пробите от фецеса и урината на 6 лица, от 14 до 53 дни след приложението на ^{14}C -маркиран кломифенов цитрат. Останалото лекарство/метаболити вероятно бавно се екскретират чрез отделна ентеро-хепатална рециркуляция.

Когато Клостилбегит се прилага за продължителни периоди, той може да се намеси в синтеза на холестерол. Пациенти на продължителна терапия могат да покажат повишени нива на десмоesterol в кръвта.

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

Кломифен цитрат не е индуцирал генни мутации в бактерии (тест на Еймс) или хромозомни аберации в култивирани човешки периферни кръвни лимфоцити. Кломифен цитрат при перорални дози до 2 000 mg/kg/ден не е индуцирал генотоксични ефекти при плъхове. При най-високата тествана доза от 2 000 mg/kg/ден при плъхове, съотношенията на експозиция варират от 2 до 232 пъти съответно за Z-кломифен и E-кломифен, като се вземат предвид ограничените фармакокинетични данни, налични при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Желатин
магнезиев стеарат
стеаринова киселина
талк
картофено нишесте
лактоза монохидрат

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 или 20 таблетки в тъмна бутилка, или 10 таблетки на блистерна лента, поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Клостилбегит 50 mg таблетки: Рег. №: 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 ПОСЛЕДНО АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2025 г.

