Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

④ Napomáha umelému oplodneniu	✔ **Clostilbegyt tbl 20x50 mg (liek.skl.hnedá)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 4.B - prípravky na ovariálnu stimuláciu

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-15 19:46:12**
Interné číslo záznamu:	**1797**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**tablety**
Registračné číslo produktu:	**54/0714/92-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**9314C**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03G - Gonadotropíny a iné stimulanciá ovulácie**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03GB - Syntetické liečivá stimulujúce ovuláciu**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**11/1992**
Cena orientačne [€]:	

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. NÁZOV LIEKU

Clostilbegyt

50 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg klomiféniumcitrátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 100 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele alebo žltkastobiele okrúhle ploché tablety so zrezanými hranami bez vône so znakom „CLO“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- indukcia ovulácie u žien s anovulačným cyklom s cieľom otehotnieť;
- anovulačné poruchy cyklu centrálneho hypotalamického pôvodu;
- sekundárna amenorea rôzneho pôvodu s výnimkou sekundárnej amenorey pri funkčných poruchách hypofýzy, štítnej žľazy alebo nadobličiek;
- postkontracepčná amenorea;
- Steinov-Leventhalov syndróm;
- oligomenorea;
- Chiariho-Frommelov syndróm (popôrodné predĺženie amenoreo-galaktoreového syndrómu).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

V prípade neplodnosti závisí dávka a trvanie liečby od citlivosti (schopnosti reagovať) ovárií. Ak má pacientka pravidelnú menštruáciu, odporúča sa začať liečbu 5. deň cyklu (alebo 3. deň cyklu v prípade včasnej ovulácie /ak je folikulárna fáza kratšia než 12 dní/). U pacientok s amenoreou je možné začať liečbu kedykoľvek.

Liečebný postup I: 50 mg/deň počas 5 dní, zatiaľ sa klinickými a laboratórnymi vyšetreniami zistí reakcia vaječníkov. Ovulácia nasleduje obyčajne medzi 11. a 15. dňom cyklu. V prípade, že k ovulácii podľa tohto liečebného postupu nedôjde, potom sa použije postup II.

Liečebný postup II: Použije sa denná dávka 100 mg od 5. dňa nasledujúceho cyklu počas piatich dní. Ak ani toto nevyvolá ovuláciu, môže sa zopakovať rovnaká schéma (so 100 mg). V prípade neúspechu sa po trojmesačnej prestávke môže použiť ešte raz trojmesačná liečba. Potom sa už žiadna ďalšia liečba neodporúča. K zvýšeniu dávky alebo trvaniu liečby nad 100 mg/deň po dobu 5-tich dní sa nemá pristúpiť.

V prípade syndrómu polycystických ovárií je kvôli zvýšenej tendencii k hyperstimulácii nutné liečbu začať nízkou dávkou (25 mg/deň).

V prípade post-antikoncepčnej amenorey sa má podávať 50 mg denne, päťdňová liečba je obyčajne úspešná už pri prvej schéme.

Pediatrická populácia

Clostilbegyt sa neodporúča na použitie u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ochorenie pečene alebo porušená funkcia pečene.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Ovariálna cysta (s výnimkou syndrómu polycystických ovarií).
- Strata funkcie hypofýzy.
- Funkčné poruchy štítnej žľazy alebo nadobličiek.
- Krvácanie z maternice neznámeho pôvodu alebo nediagnostikované krvácania.
- Súčasné alebo dlhodobé poruchy zraku.
- Hormonálne dependentné nádory.
- Pacientky s dysgenézou vaječníkov, menopauza alebo akýkoľvek stav, pri ktorom nemožno očakávať odpoveď.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby sa odporúča urobiť testy pečeňových funkcií.

Liečbe by malo vždy predchádzať starostlivé gynekologické vyšetrenie. Použitie lieku sa odporúča v prípadoch, keď je hodnota celkového gonadotropínu v moči pod spodným limitom normálnej hladiny alebo je normálna a ováriá sú palpačne v norme a funkcia štítnej žľazy a nadobličiek sú v norme.

V prípade ovulačného zlyhania je pred použitím tohto lieku nutné vylúčiť alebo liečiť iné možné príčiny neplodnosti. Ak sa objaví zväčšenie vaječníkov alebo cystická transformácia, liečba sa má prerušiť, kým sa veľkosť vaječníkov nevráti do normálu. Neskôr by mala byť znížená dávka alebo skrátené trvanie liečby. Rovnako je v priebehu liečby nutné ováriá pravidelne vyšetrovať.

Počas liečby Clostilbegytom je často zložité ovuláciu načasovať a často sa vyskytuje následné zlyhanie žltého telieska a preto sa po otehotnení odporúča začať profylaktickú liečbu progesterónom.

Tento liek sa môže užívať len počas nepretržitej gynekologickej kontroly!

Upozornenia

Dobré hladiny endogénneho estrogénu (určené z vaginálnych sterov, endometriálnej biopsie, vyšetrenia estrogénu v moči alebo maternicového krvácania ako reakcie na progesterón) zabezpečujú priaznivé prognózy pre ovulačnú odpoveď vyvolanú Clostilbegytom. Nízka hladina estrogénu, hoci klinicky menej priaznivá, nebráni úspešnému výsledku liečby. Liečba Clostilbegytom je neúčinná u pacientok s primárnym zlyhaním hypofýzy alebo primárnym zlyhaním vaječníkov. Nemožno očakávať, že liečba Clostilbegytom nahradí špecifickú liečbu iných príčin ovulačného zlyhania, ako sú napríklad poruchy štítnej žľazy alebo nadobličiek. Pre hyperprolaktinémiu sa preferuje iná špecifická liečba. Clostilbegyt nie je liekom prvej voľby pre amenoreu súvisiacu s nízkou hmotnosťou s neplodnosťou a nemá žiadny význam, ak je vysoká hladina FSH v krvi pozorovaná po predčasnej menopauze.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS) bol hlásený u pacientok liečených klomifénom pre indukciu ovulácie. V niektorých prípadoch došlo k OHSS po cyklickom použití klomifénu, alebo ak bol klomifén použitý v kombinácii s gonadotropínmi. Počas liečby klomifénom boli hlásené nasledujúce príznaky v súvislosti s týmto syndrómom: perikardiálny výpotok, anasarka, hydrotorax, náhla bolesť brucha, zlyhanie obličiek, pľúcny edém, krvácanie vaječníkov, hlboká žilová trombóza, torzia vaječníkov a akútna respiračná tieseň. Ak je výsledkom počatie, môže dôjsť k rýchlej progresii do ťažkej formy syndrómu.

Aby sa minimalizovalo riziko nadmerného zväčšenia vaječníkov súvisiace s liečbou tabletami Clostilbegyt, má sa použiť najnižšia dávka v súlade s očakávaním dobrých výsledkov. Pacientku treba poučiť, aby informovala lekára o akejkoľvek brušnej alebo panvovej bolesti, priberaní na hmotnosti, nevoľnosti alebo nadúvaní po užití Clostilbegytu. Maximálne zväčšenie vaječníkov nemusí nastať za niekoľko dní po ukončení užívania Clostilbegytu. Niektoré pacientky so syndrómom polycystických ovárií, ktoré sú neobyčajne citlivé na gonadotropín, môžu mať prehnanú odpoveď na zvyčajné dávky Clostilbegytu.

Pacientka, ktorá sa sťažuje na bolesti brucha alebo panvovú bolesť, nevoľnosť alebo nadúvanie po užití Clostilbegytu sa má vyšetriť kvôli možnému výskytu cýst vaječníkov alebo iných príčin. V dôsledku krehkosti zväčšených vaječníkov sa v závažných prípadoch má vykonať vyšetrenie brušnej a panvovej oblasti veľmi opatrne. Ak sa vyskytne abnormálne zväčšenie Clostilbegyt sa nemá podávať, až kým sa vaječníky nevrátia do veľkosti pred liečbou. Zväčšenie vaječníkov a tvorba cýst súvisiaca s užívaním tabliet klomifénu väčšinou ustúpi spontánne v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov po ukončení liečby. Väčšina týchto pacientok má byť liečená konzervatívne. Dávkovanie a/alebo trvanie ďalšieho cyklu liečby má byť redukované.

Očné príznaky

Pacientky majú byť poučené, že rozmazané videnie alebo iné vizuálne príznaky, ako sú škvrny alebo záblesky (scintilujúce skotómy) sa môžu občas vyskytnúť v priebehu alebo krátko po liečbe Clostilbegytom. Tieto poruchy videnia sú zvyčajne reverzibilné, boli však hlásené prípady dlhodobej poruchy videnia aj po ukončení liečby klomifénom. Poruchy videnia môžu byť nezvratné, najmä pri užívaní vyššej dávky alebo predĺžení trvania liečby. Význam týchto očných príznakov nie je známy. Ak má pacientka akékoľvek očné príznaky, liečba sa má prerušiť a vykonať očné vyšetrenie. Pacientky je nutné varovať, že očné príznaky môžu spôsobiť zvýšené nebezpečenstvo pri činnostiach, ako je vedenie motorových vozidiel alebo obsluha strojov a to najmä v podmienkach premenlivého osvetlenia.

Pomocná látka

Clostilbegyt tablety obsahujú laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Opatrenia

Hypertriglyceridémia

V rámci postmarketingových skúseností s klomifénom boli hlásené prípady hypertriglyceridémie (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky). Preexistujúca alebo v rodinnej anamnéze zistená hypertriglyceridémia a užívanie vyšších ako odporúčaných dávok a/alebo dlhšie trvanie liečby klomifénom sú spojené s rizikom hypertriglyceridémie. U týchto pacientok je možné indikovať pravidelné sledovanie plazmatických hladín triglyceridov.

Viacpočetné tehotenstvo

Väčšia pravdepodobnosť viacpočetného tehotenstva je vtedy, ak dôjde k počatiu vo vzťahu k liečbe Clostilbegytom. Možné komplikácie a riziká viacpočetného tehotenstva je potrebné prerokovať s pacientkou. V priebehu klinických štúdií, výskyt viacpočetných gravidít bol 7,9 % (186 z 2 369 tehotenstiev súvisiacich s Clostilbegytom, u ktorých bol hlásený výsledok). Z týchto 2 369 tehotenstiev bolo 165 (6,9 %) dvojčatá, 11 (0,5 %) trojčatá, 7 (0,3 %) štvorčatá a 3 (0,13 %) pätorčatá. Zo 165 dvojčiat, u ktorých boli k dispozícii dostatočné informácie, pomer jednovaječných dvojčiat bol 1:5.

Mimomaternicové tehotenstvo

U žien, ktoré otehotneli po liečbe Clostilbegytom, je zvýšené riziko mimomaternicového tehotenstva (vrátane vajcovodov a vaječníkov). Bolo hlásené viacnásobné tehotenstvo, vrátane súbežne prebiehajúceho vnútromaternicového a mimomaternicového tehotenstva.

Maternicové myómy

Opatrnosť je potrebná pri užívaní Clostilbegytu u pacientok s maternicovými myómami kvôli možnosti ďalšieho zväčšenia myómov.

Potraty a vrodené anomálie

Celkový výskyt hlásených vrodených anomálií z tehotenstiev súvisiacich s užívaním Clostilbegytu u matiek (pred alebo po počatí) počas klinických štúdií bol v rozmedzí, ktoré sa pozorovalo v publikovaných údajoch pre všeobecnú populáciu. Medzi vrodené anomálie spontánne hlásené v publikovanej literatúre ako jednotlivé prípady bol podiel defektov neurálnej trubice vysoký u tehotenstiev súvisiacich s ovuláciou vyvolanou klomifénom, ale nebolo to podložené údajmi z populačných štúdií.

Lekár má vysvetliť pacientke, aby si uvedomila predpokladané riziko akékoľvek tehotenstva, či už ovulácia bola vyvolaná pomocou Clostilbegytu alebo nastala prirodzene.

Pacientka má byť informovaná o vyšších rizikách tehotenstva súvisiacich s určitými charakteristikami alebo stavmi akejkoľvek tehotnej ženy: napr. vek ženy a mužského partnera, spontánne potraty v anamnéze, Rh genotyp, abnormálna menštruácia v anamnéze, neplodnosť v anamnéze (bez ohľadu na príčinu), organické ochorenie

srdca, diabetes, vystavenie sa infekčným agensom, ako napr. rubeola, rodinná anamnéza vrodenej anomálie a ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu byť relevantné pre pacientku, ktorá má užívať Clostilbegyt. Na základe zhodnotenia stavu pacientky, môže byť indikované genetické poradenstvo.

Boli publikované hlásenia získané od užívateľov o možnom zvýšení rizika Downovho syndrómu v prípadoch indukcie ovulácie a zvýšení trizomiálnych porúch u spontánne potratených plodov od subfertilných žien užívajúcich lieky indukujúce ovuláciu (neboli to ženy užívajúce iba klomifén, všetky boli liečené aj ďalšími liekmi indukujúcimi ovuláciu). Doteraz hlásených pozorovaní je však príliš málo na potvrdenie alebo nepotvrdenie prítomnosti zvýšeného rizika, ktoré by odôvodňovali vykonať amniocentézu inokedy, ako pre zvyčajné indikácie z dôvodu veku a rodinnej anamnézy.

Skúsenosti u pacientok počas klinických štúdií s klomifénom pre všetky diagnózy ukazujú, že miera straty tehotenstva (jedno a viacnásobné) alebo straty plodu je 21,4 % (miera potratov

19,0 %), mimomaternicového tehotenstva 1,18 %, mola hydatidosa 0,17 %, fetus papyraceus 0,04 % a tehotenstiev s jedným alebo viacerými mŕtvo narodenými deťmi 1,01 %.

Liečba klomifénom po počatí bola hlásená u 158 z 2 369 doručených a hlásených tehotenstiev v klinických štúdiách. Z týchto 158 tehotenstiev, bolo hlásené, že 8 detí (narodených zo 7 tehotenstiev) má vrodené vady.

Nebol rozdiel v hlásenej incidencii vrodených vád, ak sa klomifén užíval pred 19. dňom po počatí alebo medzi 20. a 35. dňom po počatí. Táto incidencia je v predpokladanom rozsahu celkovej populácie.

Karcinóm ovárií

Zriedkavo boli hlásené prípady karcinómu ovárií v súvislosti s liekmi na plodnosť; neplodnosť sama o sebe je hlavným rizikovým faktorom. Epidemiologické údaje naznačujú, že dlhodobé užívanie Clostilbegytu môže toto riziko zvýšiť. Preto sa odporúčaná dĺžka liečby nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Podávanie Clostilbegytu je kontraindikované, ak dôjde k otehotneniu.

Dôkaz, že klomifén má škodlivé účinky na ľudský plod nie je jednoznačný, existujú však dôkazy, že klomifén má škodlivé účinky na plod potkanov a králikov pri podávaní vo vysokých dávkach gravidným zvieratám.

Niektoré vrodené vývojové poruchy boli pozorované po indukcii ovulácie klomifénom, ale incidencia neprekročila incidenciu pozorovanú v bežnej populácii (< 1%): vrodené srdcové poruchy, Downov syndróm, konská noha, poruchy vývoja čriev, hypospadia atď.

Aby sa zabránilo neúmyselnému užitiu klomifénu v skorej gravidite, mali by sa vykonať vhodné testy počas každého liečebného cyklu, aby sa určilo, či došlo k ovulácii. Pacientke sa má vykonať tehotenský test pred ďalším liečebným cyklom s Clostilbegytom.

Dojčenie
Nie je známe, či sa klomiféniumcitrát vylučuje do materského mlieka. Klomifén môže znížiť laktáciu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientky je nutné varovať, že očné príznaky môžu spôsobiť zvýšené nebezpečenstvo pri činnostiach, ako je vedenie motorových vozidiel alebo obsluha strojov a to najmä v podmienkach premenlivého osvetlenia (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované počas užívania klomifénu sú zaradené podľa orgánových systémov a uvedené nižšie podľa nasledujúcich skupín frekvencie:

Veľmi časté (³ 1/10)

Časté (³ 1/100 až < 1/10)

Menej časté (³ 1/1 000 až < 1/100)

Zriedkavé (³ 1/10 000 až < 1/1 000)

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000),

Neznáme (z dostupných údajov)

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)					endokrinne súvisiace alebo závislé nádory/novotvary rakovina vaječníkov (pozri časť 4.4)
Poruchy imunitného systému					alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy					hypertriglyceridémia
Psychické poruchy			depresia		paranoidná psychóza

Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	závrat, točenie hlavy/vertigo, nervové napätie/ nespavosť, únava	kŕče	synkopa/mdloby, cievna mozgová príhoda, mozgová trombóza, neurologické poruchy, dezorientácia a poruchy reči, prechodná parestézia
Poruchy oka		očné symptómy: rozmazané videnie, škvrny, záblesky (scintilujúce skotómy), pretrvávajúce zrakové vnemy		katarakta, zápal očného nervu	skotómy, fosfény, znížená ostrosť videnia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	návaly tepla				
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nauzea, vracanie, distenzia, nafukovanie			pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest			porucha hepatocelulárnej funkcie: abnormálny brómsulfaleínový test (pozri nižšie), žltačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			urtikária, dermatitída/ vyrážka, alopécia, multiformný erytém, ekchymóza, angioneurotický edém
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období			viacnásobná gravidita, simultánne vnútromaternicové a mimomaternicové gravidity, ektopická gravidita
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zväčšenie vaječníkov	napätie v prsníkoch, špinenie medzi menštruáciami alebo menorágia	endometrióza, zhoršenie existujúcej endometriózy, zúženie hrúbky endometria, výrazné zväčšenie vaječníkov

Nežiaduce účinky sa zdali byť závislé od dávky, vyskytovali sa častejšie vo vyšších dávkach a počas dlhších cyklov liečby používaných v klinických štúdiách. Pri odporúčanom dávkovaní, nežiaduce účinky nie sú významné a málokedy interferujú s liečbou.

Hlásené boli kŕče; pacientky, ktoré mali v minulosti záchvaty môžu byť predisponované.

Zväčšenie vaječníkov:

Pri odporúčanom dávkovaní je abnormálne zväčšenie vaječníkov zriedkavé, aj keď zvyčajné cyklické zmeny veľkosti vaječníkov môžu byť výraznejšie. Rovnako ovulačná bolesť vaječníkov (Mittelschmerz) môže byť výraznejšia. Pri vyšších dávkach alebo dlhšej liečbe, môže dochádzať k častejšiemu zväčšeniu vaječníkov a tvorbe cýst a môže sa predĺžiť luteálna fáza cyklu.

Zaznamenali sa zriedkavé prípady masívneho zväčšenia vaječníkov. Takýto prípad bol popísaný u pacientky so syndrómom polycystických ovárií, kde liečba Clostilbegytom bola 100 mg denne po dobu 14 dní.

Abnormálne zväčšenie vaječníkov obyčajne vymizne spontánne; väčšina pacientok s týmto ochorením sa má liečiť konzervatívne.

Očné symptómy/poruchy zraku:

Symptómy zvyčajne opísané ako „rozmazané videnie“, alebo škvrny alebo záblesky (scintilujúce skotómy) sa vyskytovali častejšie so stúpajúcou celkovou dávkou.

Tieto symptómy sa zdajú byť v dôsledku zosilnenia a predĺženia pretrvávajúcich zrakových vnemov. Pretrvávajúce zrakové vnemy ako také boli tiež hlásené. Symptómy sa objavili prvýkrát alebo sú zosilnené vystavením sa jasnému svetlu prostredia. Boli hlásené oftalmologicky definovateľné skotómy, fosfény a znížená ostrosť videnia. Zriedkavo boli hlásené katarakty a očná neuritída. Tieto poruchy videnia sú zvyčajne reverzibilné. Avšak boli hlásené prípady dlhodobej poruchy videnia aj po vysadení Clostilbegytu. Poruchy videnia môžu byť nezvratné, hlavne pri užívaní vyšších dávok alebo dlhotrvajúcej liečbe.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Brómsulfaleínový test (BSP) je test pečeňových funkcií založený na odstránení známeho množstva brómsulfaleínu z krvi za určitý čas. Normálne hodnoty sú menej ako 5 % retencie na konci 45 minút pri intravenóznej dávke 5 mg/kg telesnej hmotnosti. Je to užitočný test pri hepatocelulárnych ochoreniach a detoxikačnej schopnosti, ale nedá sa aplikovať v prípade extrahepatálnej alebo intrahepatálnej obštrukčnej žltačky.

Retencia brómsulfaleínu (BSP) vyššia ako 5 % bola hlásená u 32 zo 141 pacientok, u ktorých sa merala, vrátane 5 zo 43 pacientok, ktoré užili približne odporúčanú dávku klomiféniumcitrátu. Retencia bola zvyčajne minimálna pokiaľ nesúvisela s dlhodobým podávaním klomiféniumcitrátu alebo so zjavne nesúvisiacim ochorením pečene. Iné testy pečeňových funkcií boli zvyčajne normálne. V neskoršej štúdii, v ktorej pacientky dostávali 6 po sebe nasledujúcich mesačných cyklov klomiféniumcitrátu (50 alebo 100 mg denne počas 3 dní) alebo dostávali placebo, sa vykonali BSP testy u 94 pacientok. Hodnoty presahujúce 5 % retencie boli zaznamenané u 11 pacientok, 6 z nich užívalo liek a 5 placebo.

V samostatnom zázname sa u jedenej pacientky užívajúcej 50 mg klomiféniumcitrátu denne zaznamenala žltačka na 19. deň liečby; biopsia pečene preukázala stázu žlče bez potvrdenia hepatitídy.

Poruchy metabolizmu:

Hypertriglyceridémia, v niektorých prípadoch s pankreatitídou, sa pozorovali u pacientok s existujúcou hypetriglyceridémiou alebo hypertriglyceridémiou v anamnéze a/alebo pri dávkach a dĺžke liečby, ktoré presahujú odporúčania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Toxické účinky akútneho predávkovania klomifénom sa nehlásili, ale počet zaznamenaných prípadov predávkovania je nízky.

Symptómy pozorované po užití vyššej ako odporúčanej dávky klomiféniumcitrátu sú: nauzea, vracanie, vazomotorické fenomény, poruchy videnia (rozmazané videnie, záblesky, skotómy), zväčšenie vaječníkov s pelvickou alebo abdominálnou bolesťou.

Okrem odstránenia liečiva možno pri predávkovaní použiť iba podpornú liečbu.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o tom, či je klomifén dialyzovateľný alebo nie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Syntetické liečivá stimulujúce ovuláciu, ATC kód: G03GB02

Klomifén je zmes cis (zuklomifén) a trans (enklomifén) izomérov. Cis izomér predstavujúci 30 až 50 % liečiva je antiestrogénna zlúčenina, ktorá selektívne inhibuje väzbu estradiolu na receptory v hypotalame, čo vedie k zvýšenej tvorbe gonadotropínov prostredníctvom pozitívnej spätnej väzby a tým dochádza k stimulácii ovulácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V štúdiách so zlúčeninou značenou ^{14}C bolo zistené, že klomifén sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva.

Eliminácia

Vylučuje sa predovšetkým stolicou. 50 % perorálne podaného klomifénu možno v priebehu 5 dní zistiť v exkrementoch; 42 % v stolici a 8 % v moči, zatiaľ čo po intravenóznom podaní sa v rovnakom období v exkrementoch objavilo len 37 % klomifénu. Klomifén značený ^{14}C možno v stolici detekovať ešte 6 týždňov po podaní. Priemerná rýchlosť vylučovania 0,73 % dávky ^{14}C za deň po 31 dňoch až 35 dňoch a 0,45 % dávky ^{14}C za deň po 42 dňoch až 45 dňoch sa pozorovala vo vzorkách stolice a moču od 6 jedincov 14 až 53 dní po podaní klomiféniumcitrátu ^{14}C. Zostávajúce liečivo/metabolity sa môžu pomaly vylučovať z rezervoáru enterohepatálnej cirkulácie.

Keď sa klomifén podáva dlhodobo, môže ovplyvniť syntézu cholesterolu.

Dlhodobo liečené pacientky môžu mať zvýšené hladiny desmosterolu v krvi.

Výsledky získané u zdravých dobrovoľníkov ukazujú, že cis izomér (zuklomifén) má dlhší biologický polčas ako trans izomér. Zuklomifén možno u dobrovoľníkov detekovať ešte jeden mesiac po liečbe. To znamená, že izoméry klomifénu podstupujú stereošpecifickú enterohepatálnu cirkuláciu. Je možné, že liečivo v ranných fázach tehotenstva je v organizme prítomné u žien liečených klomifénom k indukcii ovulácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje o toxicite u ľudí nie sú známe.

Hodnota LD_{50} po perorálnom podaní dosiahla v štúdiách akútnej toxicity 1700 mg/kg u myší a 5750 mg/kg u potkanov.

Karcinogenita
Dlhodobé užívanie klomifénu môže zvýšiť riziko vzniku rakoviny vaječníkov.

Dlhodobé štúdie toxicity na zvieratách neboli vykonané na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu klomifénu.

Mutagenita
Mutagénny potenciál klomifénu nebol hodnotený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

želatína

laktóza

magnéziumstearát

škrob

kyselina stearová

mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Typ vnútorného obalu: liekovka alebo blister.

Vnútorný obal: hnedá sklenená liekovka s polyetylénovým uzáverom alebo Alu/PVC/PVdC blister.

Vonkajší obal: papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľku.

Veľkosť balenia: 10 alebo 20 tabliet (liekovka)

10 tabliet (blister)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0714/92-S

9. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. novembra 1992

Dátum predĺženia registrácie: 6. augusta 2007

10. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2018

Písomná informácia pre používateľku

Clostilbegyt

50 mg tablety

klomiféniumcitrát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.

- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Clostilbegyt a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clostilbegyt
3. Ako užívať Clostilbegyt
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Clostilbegyt
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Clostilbegyt a na čo sa používa

Účinok Clostilbegytu spúšťa dozrievanie vajíčka (tzv. induktor ovulácie).

Indukcia dozrievania vajíčka pri niektorých ochoreniach hypofýzy alebo vaječníkov alebo po dlhodobom užívaní antikoncepcie. Odstránenie patologicky zvýšenej tvorby mlieka (galaktorea), ktorá nastane po tehotenstve.

2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clostilbegyt**

Neužívajte Clostilbegyt

- ak ste alergická na klomifén alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ochorenie pečene alebo poruchy pečeňových funkcií.
- ak ste tehotná. Uistite sa testom, že nie ste tehotná, predtým, ako začnete užívať Clostilbegyt.
- ak máte cysty na vaječníku (okrem syndrómu polycystických vaječníkov) alebo ak trpíte stratou funkcie hypofýzy (podmozgová žľaza).
- ak máte poruchy funkcie štítnej žľazy alebo nadobličiek.
- v prípade krvácania z maternice neznámeho pôvodu alebo nediagnostikovaných krvácaní.
- ak máte súčasné alebo dlhodobé poruchy zraku.
- ak máte druh rakoviny, ktorý sa zhoršuje vplyvom hormónov (hormonálne závislé nádory).
- ak máte zle vyvinuté vaječníky, predčasnú menopauzu alebo vám povedali, že ste neplodná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Clostilbegyt, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Ak ste prestali mať menštruáciu, pretože máte nízku hmotnosť.
- Ak ste mali kŕče alebo záchvaty v minulosti.
- Ak máte nezhubné nádory (myómy) v maternici.
- Ak máte polycystické vaječníky.
- Ak sú vaše vaječníky zväčšené.
- Ak máte hypertrigyceridémiu (zvýšenú hladinu tukov v krvi) alebo sa vo vašej rodine v minulosti zistila hypertrigeceridémia.

Váš lekár má skontrolovať akékoľvek iné príčiny porúch plodnosti pred začatím liečby Clostilbegytom.

Predtým, ako užijete liek, poraďte sa so svojim lekárom o týchto rizikách:

- Otehotnenie s viac ako jedným dieťaťom v rovnakom čase (viacpočetné tehotenstvo).

- Tehotenstvo, keď dieťa rastie mimo maternice (mimomaternicové).

- Možné zvýšené riziko vzniku rakoviny vaječníkov.

- Ovariálny hyperstimulačný syndróm (nadmerná aktivácia vaječníkov).

- Problémy so zrakom.

Akékoľvek tehotenstvo môže viesť k vrodeným defektom alebo potratu. Táto situácia môže nastať aj v prípade, že neužívate Clostilbegyt.

Deti a dospievajúci

Tento liek nemajú užívať deti a dospievajúci do 18 rokov.

Iné lieky a Clostilbegyt

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Clostilbegyt ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná. Predtým, ako začnete užívať Clostilbegyt sa uistite tehotenským testom, že nie ste tehotná.

Počas dojčenia sa môže Clostilbegyt užívať len po starostlivom zvážení pomeru prínos/riziko vašim lekárom. Klomifén môže znížiť laktáciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek môže spôsobiť poruchy videnia, ako napríklad rozmazané videnie, preto má byť rozsah možných obmedzení stanovený individuálne vašim lekárom.

Clostilbegytu obsahuje laktózu

Jedna tableta Clostilbegytu obsahuje 100 mg laktózy.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. **Ako užívať Clostilbegyt**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka sa užíva jedenkrát denne, pred jedlom.

Liečbe by malo vždy predchádzať starostlivé gynekologické vyšetrenie, kvôli výskytu vedľajších účinkov počas liečby. Clostilbegyt sa má užívať len pri prísnom dodržaní indikácie a za stáleho lekárskeho dohľadu.

V prípade neplodnosti závisí dávka a trvanie liečby od citlivosti (schopnosti reagovať) vaječníkov.

Ak máte pravidelnú menštruáciu, odporúča sa začať liečbu 5. deň cyklu (alebo 3. deň cyklu v prípade včasnej ovulácie /ak je folikulárna fáza kratšia ako 12 dní/). Ak nemáte menštruáciu je možné začať liečbu kedykoľvek.

Liečebný postup I: 50 mg/deň počas 5 dní, zatiaľ sa klinickými a laboratórnymi vyšetreniami zistí reakcia vaječníkov. Dozrievanie vajíčka (ovulácia) nasleduje obyčajne medzi 11. a 15. dňom cyklu.

V prípade, že k ovulácii podľa tohto liečebného postupu nedôjde, potom sa použije postup II.

Liečebný postup II: Použije sa denná dávka 100 mg od 5. dňa nasledujúceho cyklu počas piatich dní. Ak ani toto nevyvolá ovuláciu, môže sa zopakovať rovnaká schéma (so 100 mg). V prípade neúspechu sa po trojmesačnej prestávke môže použiť ešte raz trojmesačná liečba. Potom sa už žiadna ďalšia liečba neodporúča.

K zvýšeniu dávky alebo trvaniu liečby nad 100 mg/deň po dobu 5-tich dní sa nemá pristúpiť.

V prípade cystických zmien na vaječníkoch (syndróm polycystických ovárií) je nutné liečbu začať malou dávkou (25 mg/deň).

V prípade chýbania krvácania po užívaní antikoncepčných tabliet sa má podávať 50 mg denne, päťdňová liečba je obyčajne úspešná už pri prvej schéme.

Clostilbegyt nesmú užívať ženy, ktoré prekonali menopauzu (po prechode).

Použitie u detí a dospievajúcich

Tento liek nemajú užívať deti a dospievajúci do 18 rokov.

Ak užijete viac Clostilbegytu, ako máte

Ak užijete viac Clostilbegytu, ako máte, okamžite to oznámte lekárovi alebo choďte na pohotovosť do nemocnice. Zoberte si so sebou obal lieku, aby lekár vedel, čo presne ste užili. Je pravdepodobné, že sa nadmerne stimulujú vaše vaječníky (pozri časť 4 nižšie).

Príznaky pozorované po užití vyššej ako odporúčanej dávky klomifénu sú: nevoľnosť, vracanie, začervenanie, potenie, poruchy videnia (rozmazané videnie, záblesky, výpadky zorného poľa), zväčšenie vaječníkov s bolesťami brucha alebo podbruška. Okrem odstránenia liečiva možno pri predávkovaní použiť iba podpornú liečbu.

Ak zabudnete užiť Clostilbegyt

Ak zabudnete užiť dávku, oznámte to lekárovi, pretože možno bude potrebné zmeniť váš liečebný cyklus. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak užívate tento liek nepravidelne požadovaný účinok (dozrievanie vajíčka) môže byť neúspešný.

Ak prestanete užívať Clostilbegyt

Liečba Clostilbegytom trvá 5 dní počas jedného menštruačného cyklu ženy. Ak prestanete užívať tento liek predčasne požadovaný účinok môže byť neúspešný.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. **Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite prestaňte užívať Clostilbegyt a informujte lekára alebo choďte rovno do nemocnice, ak:

- • Máte alergickú reakciu. Príznaky môžu zahŕňať: vyrážku, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka (angioedém).
- • Máte znecitlivenú, slabú alebo ochrnutú jednu stranu tela, nezrozumiteľnú reč, náhle rozmazané videnie a silné bolesti hlavy, zmätenosť alebo poruchy rovnováhy. Môže ísť o príznaky cievnej mozgovej príhody (mozgovej trombózy, ktorá môže viesť k neurologickým poruchám).
- • Ste tehotná a máte vaginálne krvácanie a bolesť brucha. Toto môžu byť príznaky mimomaternicového tehotenstva (pozri časť 2 vyššie).

Frekvencia vyššie uvedených vedľajších účinkov je neznáma (z dostupných údajov).

Okamžite prestaňte užívať Clostilbegyt a informujte ihneď lekára, ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov – možno budete potrebovať rýchlu zdravotnú pomoc:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- • Rozmazané videnie alebo škvrny alebo záblesky pred očami, oneskorené obrazy. Tieto príznaky sa zvyčajne zlepšia, ale v niektorých prípadoch môžu byť trvalé. Váš lekár vás môže poslať na očné vyšetrenie.

Neznáme (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov)

- • Nadmerná stimulácia vaječníkov. Čo môže viesť k bolesti v oblasti panvy, brucha alebo lýtka, opuchu alebo pocitu plnosti, vylučovaniu menšieho množstva moču, ťažkostiam s dýchaním alebo zvýšeniu hmotnosti. Ak k tomu dôjde, môže vám lekár znížiť dávku Clostilbegytu.
- • Problémy s pečeňou, ktoré môžu spôsobiť zožltnutie očí alebo kože (žltačka).
- • Duševná choroba, ako napr. „psychóza“.

Ak niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov sa stane závažný alebo trvá dlhšie ako niekoľko dní informujte svojho lekára alebo lekárnika:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- • Návaly tepla

- • Bolesti alebo nepríjemný pocit v dolnej časti brucha, nárast hmotnosti, opuch. To môžu byť príznaky zväčšenia vaječníkov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- • Nevoľnosť alebo vracanie
- • Bolestivá menštruácia, silná menštruácia alebo krvácanie medzi menštruačnými obdobiami
- • Napätie v prsníkoch
- • Bolesť hlavy
- • Distenzia (roztiahnutie) brucha a nafukovanie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- • Pocit väčšieho napätia ako je obvyklé
- Problémy s rovnováhou alebo závrat (vertigo)
- • Pocit únavy alebo problémy so spánkom (nespavosť)
- • Depresie

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- • Kŕče
- • Zákal očnej šošovky (katarakta)
- • Zhoršené videnie, bolesť očí a problémy s videním niektorých farieb (zápal očného nervu)

Neznáme (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov)

- • Bolesti alebo nepríjemný pocit v dolnej časti brucha, nárast hmotnosti, opuch. To môžu byť prejavy endometriózy (zápal maternice, keď sa bunky vystielajúce vnútornú stenu maternice nachádzajú v iných častiach tela, napríklad vo svaloch maternice) alebo zhoršenia endometriózy a rakoviny vaječníkov
- • Zúženie hrúbky sliznice maternice
- • Výrazné zväčšenie vaječníkov
- • Viacnásobné tehotenstvo napr. dvojičky
- • Zvýšené hladiny tukov v krvi (hypertriglyceridémia)
- • Bolesť v hornej strednej alebo hornej ľavej časti brucha. Toto môže byť príznakom zápalu podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) čo môže spôsobiť zvýšená hladina tukov v krvi
- • Rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca
- • Škvrny na koži nôh, ramien, dlaní, rúk, chodidiel a v ústach (multiformný erytém)
- • Problémy so zrakom (čiastočná zmena v zornom poli, znížená ostrosť zraku)

- • Mdloby alebo strata vedomia
- • Pocit dezorientácie a poruchy reči
- • Žihľavka, kožná vyrážka alebo svrbenie
- Tvorba modrín
- • Opuch tváre, okolo očí, pier alebo jazyka
- • Pečeňové testy mimo normy
- Nádory súvisiace s hormónmi alebo hormonálne závislé nádory
- Trpnutie alebo brnenie na koži (parestézia)
- Strata alebo rednutie vlasov

Návaly tepla pozorované počas liečby vymiznú po jej ukončení. Tiež sa môže vyskytnúť cystické zväčšenie vaječníkov, hlavne pri zriedkavo sa vyskytujúcom ochorení (Steinov-Leventhalov syndróm). Váš lekár Vám nariadi merať si telesnú teplotu a v závislosti od výsledkov merania sa rozhodne kedy ukončí liečbu. Výskyt dvojpočetného tehotenstva môže byť u liečených žien vyšší ako u bežnej populácie. Mimomaternicové tehotenstvo je pravdepodobnejšie u žien, ktoré počali po liečbe klomifénom.

Pri liekoch na plodnosť sa zriedkavo sa hlásila rakovina vaječníkov. Niektoré štúdie naznačujú, že dlhodobé užívanie klomifénu môže toto riziko zvyšovať. Odporúčané trvanie liečby nemá byť preto prekročené.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. **Ako uchovávať Clostilbegyt**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete zmenu farby tabliet.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

Čo Clostilbegyt obsahuje

- Liečivo je 50 mg klomiféniumcitrátu v jednej tablete.
- Ďalšie zložky sú: želatína, magnéziumstearát, kyselina stearová, mastenec, zemiakový škrob, monohydrát laktózy (100 mg).

Ako vyzerá Clostilbegyt a obsah balenia

Tablety: biele alebo žltkastobiele okrúhle ploché tablety so zrezanými hranami bez vône alebo takmer bez vône so znakom „CLO“.

Obsah balenia: hnedá sklenená liekovka s polyetylénovým uzáverom alebo PVC/PVDC/Al blister v papierovej škatuľke, písomná informácia pre používateľku.

Veľkosť balenia: 10 alebo 20 tabliet (liekovka)

10 tabliet (blister)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

Výrobca

Egis Pharmaceuticals PLC

H-1165 Budapešť, Bökényföldi út 118-120.

Maďarsko

Egis Pharmaceuticals PLC

Mátyás király út 65

9900 Körmend

Maďarsko

Táto písomná informácia bola aktualizovaná v októbri 2018.