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)

[redacted]

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