

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clomid 50 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de citrate de clomifène comme substance active.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté 67,5 mg par comprimé ; saccharose 67,5 mg par comprimé.

Pour la liste complète des excipients : voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le citrate de clomifène est indiqué dans le traitement de l'infertilité anovulatoire résultant d'anomalies fonctionnelles de l'axe hypothalamo-hypophysaire (p. ex. anovulation normogonadotrophique, syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes désirant une grossesse.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée pour le premier cycle thérapeutique par le citrate de clomifène est de 50 mg (1 comprimé) par jour, pendant 5 jours.

Chez la patiente n'ayant pas présenté d'hémorragie utérine récente, le traitement peut être commencé à tout moment.

Un examen gynécologique est nécessaire avant d'entamer le traitement.

En cas de menstruation spontanée, ou induite par progestatif ou oestroprogestatif, un régime posologique de 50 mg/jour, pendant 5 jours, doit être commencé le 5ème ou aux environs du 5ème jour du cycle.

Si une ovulation se produit à cette posologie, il n'y a pas d'intérêt à augmenter la dose au cours des cycles thérapeutiques suivants.

L'évaluation de l'efficacité du traitement (obtention d'une ovulation), est classiquement assurée par la courbe de température. La température basale s'élève après l'ovulation et se maintient 10 à 14 jours. Les autres moyens disponibles sont la mesure de la progestérone plasmatique, en milieu de phase lutéale, ainsi que la visualisation échographique du follicule préovulatoire.

S'il apparaît qu'une ovulation n'a pas eu lieu après le premier cycle thérapeutique, l'utilisation de 100 mg par jour (2 comprimés à 50 mg, en une prise journalière), pendant 5 jours, est recommandée. Ce cycle peut être débuté dès le 30ème jour du cycle précédent.

Une augmentation de la posologie ou de la durée du traitement au-delà de 100 mg/jour, pendant 5 jours, ne doit pas être entreprise.

La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients ne présentant pas de signes d'ovulation malgré une augmentation de la posologie.

L'importance de faire coïncider les coïts avec la période de fécondité présumée ne peut être trop rappelée.

L'examen de la glaire cervicale peut s'avérer utile, en particulier lorsqu'on veut faire coïncider l'ovulation avec une insémination artificielle.

L'efficacité et la sécurité du clomifène pendant plus de 6 cycles de traitement n'ont pas été démontrées.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse :

Le citrate de clomifène est contre-indiqué pendant la grossesse.

Insuffisance hépatique :

Le citrate de clomifène est contre-indiqué chez les patientes présentant une maladie hépatique ou des antécédents de troubles hépatiques.

Hémorragies utérines anormales :

Le citrate de clomifène est contre-indiqué chez les patientes présentant une hémorragie anormale, d'origine indéterminée.

Kyste Ovarien :

Clomid ne doit pas être administré en présence d'un kyste ovarien, sauf en cas d'ovaires polykystiques, car la taille du kyste peut augmenter davantage. Avant chaque cure de traitement, il faut évaluer les patientes afin de détecter la présence éventuelle d'un kyste ovarien.

Lésion intracrânienne organique comme une tumeur pituitaire.

Dysfonctionnement non-contrôlé de la thyroïde ou de la glande surrénale.

Néoplasies œstrogéno-dépendantes.

Antécédents de troubles visuels significatifs et confirmés sur le plan médical (cycle de traitement précédent ou actuel) liés à l'utilisation du CLOMID (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patientes les plus susceptibles de répondre au citrate de clomifène sont celles ayant une production endogène résiduelle d'œstrogènes. Cette production peut être estimée par un test aux progestatifs (menstruation survenant après administration d'un progestatif) ou par la mesure de la concentration plasmatique en œstradiol.

Bien que cliniquement moins favorable, un faible taux d'œstrogènes n'exclut pas le succès du traitement.

Le traitement par le citrate de clomifène ne peut remplacer les traitements spécifiques des autres causes d'anovulation, telles que l'hyperprolactinémie, les troubles thyroïdiens ou surrénaliens.

Un traitement par le citrate de clomifène est inefficace chez les patientes présentant une insuffisance hypophysaire primaire ou ovarienne primaire.

D'autres causes d'infertilité, éventuellement associées, doivent être exclues ou traitées de manière adéquate avant l'administration du citrate de clomifène.

Afin d'éviter l'administration du citrate de clomifène en début de grossesse, une grossesse doit être exclue avant d'entamer ou de reprendre le traitement.

Le citrate de clomifène ayant également une très faible activité oestrogénique, la prudence s'impose en cas de thrombophlébites ou d'antécédents d'affections thromboemboliques et d'hypertension sévère non traitée.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et l'angioœdème, ont été rapportées avec l'utilisation de Clomid. En cas de réactions allergiques, le traitement par Clomid doit être interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Kystes de l'ovaire

Un examen gynécologique est nécessaire avant le premier cycle de traitement par le citrate de clomifène, ainsi qu'avant chaque cycle thérapeutique consécutif.

En présence d'un kyste de l'ovaire, y compris d'endométriome de l'ovaire (mis à part les ovaires polykystiques), le citrate de clomifène ne doit pas être administré, étant donné qu'une augmentation de volume supplémentaire du kyste peut survenir.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne a été rapporté chez des patientes recevant du citrate de clomifène en monothérapie ou en association avec des gonadotrophines. Rarement des formes sévères de ce syndrome ont été rapportées avec les symptômes suivants : effusion péricardique, anasarque, hydrothorax, abdomen aigu, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion des ovaires et souffrance respiratoire. En cas de conception, une progression rapide vers la forme sévère de ce syndrome est possible.

Afin de réduire les risques d'hyperstimulation ovarienne anormale associée à un traitement par le citrate de clomifène, on administrera la dose la plus faible, présumée induire les résultats attendus.

La patiente doit être prévenue de la nécessité d'avertir son médecin en cas de toute douleur abdominale ou pelvienne, de prise de poids, de gêne ou de distension abdominale après la prise du citrate de clomifène.

L'hypertrophie maximale de l'ovaire peut n'apparaître que plusieurs jours après l'arrêt du traitement. Certaines patientes souffrant de syndrome polykystique ovarien qui sont exceptionnellement sensibles à la gonadotrophine, peuvent avoir une réponse excessive à des doses habituelles du citrate de clomifène.

Chez les patientes se plaignant de douleurs abdominales ou pelviennes, de gêne ou de distension abdominale après prise de citrate de clomifène, on déterminera les taux d'oestrogènes et une échographie pelvienne sera pratiquée, à la recherche d'un kyste de l'ovaire ou d'une hyperstimulation ovarienne. Due à la fragilité des ovaires élargis, l'examen abdominal et pelvien sera effectué avec précaution particulière.

Si une hypertrophie ovarienne est observée, l'administration de citrate de clomifène sera suspendue jusqu'à ce que les ovaires aient retrouvé leur volume initial. Habituellement, l'hypertrophie ovarienne et la formation de kystes suite au traitement par le citrate de clomifène, régressent spontanément quelques jours ou semaines après l'arrêt du traitement. La plupart de

ces patientes doivent être traitées avec prudence. Le dosage et/ou la durée du cycle de traitement suivant seront réduits.

Fibrose utérine

La prudence s'impose lorsque Clomid est utilisé chez des patientes présentant des fibromes utérins en raison de la possibilité d'une augmentation de la taille des fibromes.

Grossesses multiples

Lorsqu'une conception se produit en relation avec un traitement par le citrate de clomifène, le risque de grossesse multiple est augmenté, notamment des grossesses intra-utérines et extra-utérines simultanées. Les complications et les risques éventuels liés à la grossesse multiple doivent être expliqués à la patiente. Les expérimentations cliniques ont montré que la fréquence de grossesses multiples associée au traitement par le citrate de clomifène est de 7,9% dont 6,9% sont gémellaires, 0,5% donnent naissance à des triplés, 0,3% à des quadruplés et 0,13% à des quintuplés.

Parmi les grossesses gémellaires, le taux de jumeaux monozygotes / dizygotes est de 1 sur 5.

Grossesse ectopique

Il existe un risque accru de grossesse ectopique (incluant une localisation au niveau tubaire et ovarien) chez les femmes débutant une grossesse après un traitement par Clomid.

Avortements - Anomalies congénitales

Malgré des cas isolés d'anomalies congénitales signalés après un traitement par Clomid, il n'a pas été démontré que Clomid modifie la fréquence d'apparition d'anomalies congénitales chez les enfants de femmes ayant des problèmes de fertilité (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement). Les risques possibles d'anomalies fœtales ou néonatales liées à l'âge de la patiente ou à une grossesse multiple doivent être expliqués à la patiente.

Au cours des essais cliniques, on n'a pas observé de différence entre la fréquence d'anomalies congénitales rapportées lors des grossesses liées à l'ingestion maternelle de citrate de clomifène et celle rapportée pour la population générale.

Parmi les anomalies congénitales issues de rapports spontanés et provenant d'ovulations induites par le citrate de clomifène, on note une augmentation de la proportion de déficience du tube neural.

Par ailleurs, il n'y a pas de différence entre l'incidence d'anomalies congénitales rapportées après administration du citrate de clomifène jusqu'au 19ème jour après la conception ou entre le 20ème et le 35ème jour après la conception.

Cette incidence est du même ordre de grandeur que celle anticipée à partir de la population générale.

Mères allaitantes

On a rapporté que le citrate de clomifène réduit l'engorgement mammaire du post-partum ainsi que la lactation chez quelques patientes.

Symptômes visuels

Les patients doivent être informés que des troubles visuels tels que des troubles de l'accommodation, une vision trouble, des taches ou des flashes (scotome scintillant) peuvent parfois survenir pendant ou peu de temps après le traitement par Clomid. Ces troubles visuels sont généralement réversibles; cependant, des cas de troubles visuels prolongés ou irréversibles parfois associés à des défauts visuels partiels ou complets (cécité) ont été rapportés, y compris après l'arrêt du Clomid.

Ces troubles visuels surviennent en particulier avec une augmentation de la dose ou de la durée du traitement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Le patient doit être informé d'arrêter immédiatement le traitement en cas de symptômes visuels inhabituels et à en informer le médecin. Dans de tels cas, un examen ophtalmologique complet est nécessaire et le traitement doit être définitivement arrêté si aucune autre cause de trouble visuel n'a été déterminée.

Les patientes doivent être averties que ces symptômes visuels peuvent rendre certaines activités, telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines plus risquées qu'à l'habitude, en particulier lorsque l'éclairage est d'intensité variable.

Cancer ovarien et médicaments traitant l'infertilité

L'infertilité constitue un facteur de risque primaire de cancer de l'ovaire. Dans la littérature certains rapports ont associé le cancer ovarien et les médicaments traitant l'infertilité.

Des études épidémiologiques et de cohorte récentes n'ont toutefois apporté aucune preuve convaincante d'une association entre les médicaments utilisés en cas d'infertilité, notamment le clomifène, et un risque accru de cancer de l'ovaire.

La prudence est de rigueur lorsqu'on utilise Clomid chez les patientes ayant des fibromes utérins, en raison du potentiel des fibromes à augmenter leur taille.

Hypertriglycéridémie

Des cas d'hypertriglycéridémie postérieurs à la mise sur le marché ont été rapportés avec Clomid (voir rubrique 4.8 « Effets secondaires »). Une hypertriglycéridémie prononcée peut provoquer une pancréatite susceptible de menacer le pronostic vital. Des antécédents familiaux d'hyperlipidémie et l'utilisation de Clomid à des doses supérieures aux doses recommandées et/ou un traitement de longue durée ont été associés à un risque d'hypertriglycéridémie. Un contrôle régulier des triglycérides plasmatiques peut s'avérer indiqué chez ces patients.

En raison de la présence de lactose et de saccharose : les patients présentant une intolérance au galactose ou au fructose, un déficit total en lactase, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lors de l'administration concomitante de Clomid (stimulation de la production des gonadotrophines endogènes) et de gonadotrophines, on observe un accroissement important du risque d'hyperstimulation ovarienne ainsi que du risque de grossesses multiples.

Une telle association ne peut être envisagée que pour des indications précises et sous contrôle gynécologique journalier rigoureux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité:

Voir rubrique 4.4 « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi : grossesses multiples ».

Grossesse:

L'administration du Clomid est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3 Contre-indications). Voir également la rubrique 4.4. « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi : avortements – anomalies congénitales »

Allaitement:

L'administration du Clomid n'est pas indiquée pendant la lactation (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi: mères allaitantes).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Clomid a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes doivent être averties qu'une sensation de vision brouillée ou que d'autres symptômes visuels peuvent parfois se manifester, lors du traitement par le Clomid ou immédiatement après arrêt de celui-ci.

Ces symptômes visuels peuvent rendre certaines activités telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines plus risquées qu'à l'habitude, en particulier dans des conditions d'éclairage d'intensité variable (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques, il est apparu que les effets indésirables surviennent plus aux doses les plus élevées. Les effets indésirables les plus fréquemment observés comportent : une augmentation de la taille des ovaires (13,6%), des "flushes" vasomoteurs (10,4%), une gêne abdomino-pelvienne (distension, gonflement) (5,5%), nausées et vomissements (2,2 %), inconfort au niveau des seins (2,1 %), symptômes visuels (1,5 %) et petits saignements intercurrents ou ménorragie (1,3 %).

Des événements indésirables plus graves, tels que l'apparition ou l'aggravation de tumeurs/néoplasmes endocriniens ou endocrinodépendants, d'affections oculaires éventuellement irréversibles, une hyperstimulation ovarienne, des grossesses multiples, des grossesses ectopiques, n'apparaissent que sporadiquement, très rarement ou rarement.

Liste des effets indésirables

Les fréquences CIOMS suivantes sont utilisées, si d'application :

très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (et notamment kystes et polypes)

Très rare : apparition ou aggravation de tumeurs/néoplasmes endocriniens ou endocrinodépendants.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et l'angioœdème (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : Prise de poids, hypertriglycéridémie, dans certains cas avec pancréatite.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : anxiété, dépression, troubles de l'humeur (notamment humeur changeante et irritabilité), nervosité, insomnie

Affections du système nerveux

Rare: convulsions

Fréquence indéterminée: paresthésie transitoire et étourdissements

Affections oculaires

Peu fréquent : vision trouble, scotomes scintillants (taches ou flashes), phosphènes.

Rare: Cataracte, névrite optique

Fréquence indéterminée: une diminution de l'acuité visuelle, une diplopie, une douleur oculaire, des troubles de l'accommodation, une neuropathie optique ischémique, un décollement de la rétine, une occlusion de la veine centrale de la rétine, un décollement du vitré, images récurrentes, modifications électrorétinographiques, spasmes des artéoles rétinienne, décollement de la partie arrière du corps vitré.

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée: tachycardie, palpitations

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée: troubles vasomoteurs de la face

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée: intolérance digestive, pancréatite

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : rétention de la B.S.P., transaminases élevées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare: alopecie, réversible à l'arrêt du traitement

Fréquence indéterminée : dermatite, rash, urticaire, réactions allergiques, ecchymoses.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : Pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : à doses élevées : forte hyperstimulation ovarienne, développement ou augmentation de la taille d'un kyste, développement ou d'aggravation d'une endométriose ovarienne préexistante

Rare : à la posologie recommandée : hyperstimulation ovarienne

Fréquence indéterminée : tension mammaire, hyperménorrhée, saignements intermenstruels, insuffisance de glaire cervicale, symptômes abdominaux, douleurs cycliques d'origine ovarienne (Mittelschmerz), grossesses multiples, et notamment des grossesses intra-utérines et extra-utérines simultanées (incluant une localisation au niveau tubaire et ovarien), diminution de l'épaisseur de l'endomètre.

Investigations

Fréquence indéterminée :

Élévation des taux sanguins de desmostérol (en cas d'usage prolongé)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Prise de poids.

Une hypertriglycéridémie, dans certains cas avec pancréatite, a été observée chez des patients présentant des antécédents ou des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie et/ou qui ont été traités par des doses plus élevées ou pendant une plus longue période que celles recommandées dans le Résumé des caractéristiques du Produit (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

L'incidence des symptômes, décrits comme étant une "vision trouble" ou la présence de taches ou de flashes (scotomes scintillants), augmente avec l'augmentation de la dose totale. Ces symptômes semblent dus à une intensification et à une persistance des images

consécutives. On a également rapporté la survenue d'images consécutives en tant que telles. L'exposition à la lumière vive induit la première survenue ou une accentuation des symptômes. On a rapporté des scotomes définissables du point de vue ophtalmologique et des phosphènes. On rapporte rarement une cataracte et une névrite optique. Ces troubles visuels sont généralement réversibles ; on a néanmoins rapporté des cas de troubles visuels persistants, y compris après l'arrêt du traitement par Clomid. Les troubles visuels peuvent être irréversibles, surtout en cas d'augmentation de la dose ou de la durée du traitement.

Pendant la période post-commercialisation, une diminution de l'acuité visuelle, une diplopie, une douleur oculaire, des troubles de l'accommodation, une neuropathie optique ischémique, un décollement de la rétine, une occlusion de la veine centrale de la rétine, un décollement du vitré ont été rapportés dans certains cas associés à des défauts visuels réversibles ou irréversibles, partiels ou totaux (cécité), en particulier en cas d'augmentation de la dose ou de la durée du traitement (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.9).

Affections vasculaires

Les troubles vasomoteurs de la face, qui rappellent les 'bouffées de chaleur' de la ménopause sont rarement importants, et disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement.

Affections hépatobiliaires

La mesure de la rétention de la B.S.P. chez 141 patients a révélé une rétention supérieure à 5% chez 32 patientes.

Mis à part les cas liés à une administration continue et prolongée du citrate de clomifène ou ceux associés à une maladie hépatique indépendante, la rétention induite par le citrate de clomifène était en général minime.

Au cours d'un autre essai réalisé chez 94 patientes, au cours duquel les patientes recevaient 6 cycles thérapeutiques consécutifs mensuels de citrate de clomifène, à raison de 50 ou 100 mg/jour pendant 3 jours, ou de placebo, on a mesuré une rétention de la B.S.P. supérieure à 5% chez 11 patientes, parmi lesquelles 6 avaient pris le médicament et 5 le placebo.

Affections des organes de reproduction et du sein

Hyperstimulation ovarienne :

A la posologie recommandée, une augmentation anormale de la taille de l'ovaire résultant de la présence éventuelle de plusieurs follicules en maturation est rare.

Toutefois, à posologie plus élevée, le risque éventuel

- d'une hyperstimulation ovarienne importante
- de développer un kyste ou d'accroître un kyste
- de développer ou d'aggraver une endométriose ovarienne préexistante augmente (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Ce syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut exceptionnellement s'accompagner d'ascite. La majorité des patientes présentant ce syndrome doivent être traitées de manière conservatrice, celui-ci régressant en effet spontanément.

Les symptômes abdominaux sont souvent liés à l'ovulation (Mittelschmerz), à des phénomènes prémenstruels ou à l'hyperstimulation ovarienne.

Les douleurs cycliques d'origine ovarienne (Mittelschmerz) peuvent également être accentuées.

Des grossesses multiples, et notamment des grossesses intra-utérines et extra-utérines simultanées, ont été rapportées.

Il existe un risque accru de grossesse ectopique (incluant une localisation au niveau tubaire et ovarien) chez les femmes concevant un enfant après la thérapie par Clomid. Voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Diminution de l'épaisseur de l'endomètre (fréquence indéterminée)

Investigations

Si Clomid est administré pendant de plus longues périodes, il peut interférer avec la synthèse du cholestérol. Les patientes traitées pendant une longue période peuvent présenter une élévation des taux sanguins de désmostérol.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symtômes

Les signes et les symptômes de surdosage consistent en nausées - vomissements, bouffées de chaleurs, vision trouble ou éclairs, scotomes, hypertrophie ovarienne accompagnée de douleur abdominale ou pelvienne.

Une hyperstimulation sévère de l'ovaire peut être accompagnée d'une augmentation de poids et d'ascite.

L'augmentation maximale du volume de l'ovaire peut n'apparaître que plusieurs jours après arrêt du traitement par le citrate de clomifène.

Traitement

Les patientes en âge de reproduction et ayant absorbé une dose massive, seront suivies pendant 2 à 3 semaines, à la recherche d'une hypertrophie ovarienne (monitoring par échographie et détermination des taux d'estrogènes).

On n'a jamais rapporté d'intoxication aiguë avec le citrate de clomifène.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormone sexuelle de la classe des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes, code ATC : G03 GB 02.

Mécanisme d'action

Le citrate de clomifène est un agent non stéroïdien qui appartient au groupe pharmacologique des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes.

Son activité principale est un antagonisme compétitif de l'estrogène.

La réponse ovulatoire à un traitement cyclique par le citrate de clomifène est médiée par une augmentation de la libération hypophysaire de gonadotrophines.

Celles-ci stimulent la maturation d'un ou plusieurs follicules ovariens, laquelle sera suivie par l'ovulation d'un ou plusieurs ovocytes.

Effets pharmacodynamiques

Le citrate de clomifène se lie aux récepteurs des œstrogènes dans l'hypothalamus, ce qui le préserve des boucles de rétroaction négatives. Des mécanismes compensatoires modifient la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus afin de stimuler une sécrétion accrue des gonadotrophines au niveau de l'hypophyse qui, à leur tour, commandent l'activité au niveau

du follicule ovarien. Durant un traitement par citrate de clomifène, les taux de LH et de FSH augmentent pour diminuer à nouveau après la fin du traitement, qui dure généralement 5 jours. En cas de succès du cycle thérapeutique, un ou plusieurs follicules dominants en maturation apparaissent, ce qui génère un flux d'E2 qui déclenche finalement la fluctuation de LH de milieu de cycle et l'ovulation.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'homme, le citrate de clomifène marqué au C¹⁴ est rapidement absorbé après administration orale.

Elimination

L'excrétion cumulée par les urines et les faeces du citrate de clomifène marqué au C¹⁴ atteint environ 50% de la dose administrée oralement après 5 jours (excrétion urinaire moyenne de 7,8% et excrétion fécale moyenne de 42,4%).

Biotransformation

Le citrate de clomifène subit un cycle entéro-hépatique.

Le clomifène est un mélange de deux isomères géométriques (cis(zuclomifène) et trans(enclomifène)).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité – Mutagénicité

Des études de carcinogénicité à long terme n'ont pas été menées pour évaluer le potentiel carcinogène de Clomid.

Le citrate de clomifène n'a pas induit de mutations génétiques chez les bactéries (test d'Ames) ni d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes de sang périphérique humains en culture. Le citrate de clomifène à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour n'a pas induit d'effets génotoxiques chez le rat. À la plus forte dose testée de 2000 mg/kg/jour chez le rat, les ratios d'exposition variaient de 2 à 232 pour le Z-clomifène et l'E-clomifène respectivement, en tenant compte des données pharmacocinétiques limitées disponibles chez l'homme.

Tératogénicité

Bien qu'il n'y ait pas d'évidence que le citrate de clomifène soit tératogène chez l'homme, des malformations congénitales ont toutefois été observées après administration de fortes doses de citrate de clomifène à des rates et des lapines en gestation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Oxide de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, saccharose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/aluminium).
Boîtes de 10 comprimés sous plaquette thermoformée.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Fidia farmaceutici S.p.A.
via Ponte della Fabbrica 3/A
35031 Abano Terme (PD),
Italie

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE044511
LU : 2005038694 – numéro national : 0023070

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8/04/1969
Date du dernier renouvellement : 21/02/2005

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2025