

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clomid 50 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat als actieve stof 50 mg clomifeencitraat.

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat 67,5 mg per tablet; sacharose 67,5 mg per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Clomifeencitraat is aangewezen voor de behandeling van anovulatoire onvruchtbaarheid resulterend uit functionele afwijkingen van hypothalamus-hypofyse-as (vb. normogonadotrofische anovulatie, polycystisch ovariumsyndroom) bij vrouwen met een zwangerschapswens.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis voor de eerste behandelingscyclus met clomifeencitraat bedraagt 50 mg (1 tablet) per dag gedurende 5 dagen.

Bij patiënten die geen recente baarmoederbloeding hebben gehad, kan de behandeling op eender welk ogenblik worden ingesteld.

Een gynaecologisch onderzoek is nodig vooraleer de behandeling in te stellen.

Bij spontane of met progestativa of oestroprogestativa geïnduceerde menstruatie moet het schema van 50 mg per dag gedurende 5 dagen worden ingesteld op of rond de 5de dag van de cyclus.

Indien bij deze dosis een ovulatie optreedt, heeft het geen zin de dosis bij de volgende behandelingscycli te verhogen.

De doeltreffendheid van de behandeling (inductie van een ovulatie) wordt klassiek geëvalueerd aan de hand van de temperatuurcurve. De basale temperatuur stijgt na de ovulatie en dit gedurende 10 tot 14 dagen. Andere mogelijkheden zijn de meting van het

plasmaprogestergehalte in het midden van de luteale fase alsook de echografische visualisatie van de pre-ovulatoire follikel.

Als na de eerste behandelingscyclus geen ovulatie heeft plaatsgevonden, wordt aanbevolen 100 mg per dag (2 tabletten van 50 mg in één inname) gedurende 5 dagen te nemen. Deze cyclus kan worden ingesteld vanaf de 30ste dag van de vorige cyclus.

De dosis mag niet meer dan 100 mg per dag bedragen en de behandeling mag niet langer dan 5 dagen duren.

Het wordt niet aanbevolen de behandeling verder te zetten bij de patiënten, die ondanks een verhoging van de dosis, geen tekenen van ovulatie vertonen.

Men kan niet genoeg herhalen hoe belangrijk het is de coïtus (geslachtsgemeenschap) te laten samenvallen met de periode van vermoede vruchtbaarheid.

Het onderzoek van het cervixslijm kan nuttig zijn, vooral als men de ovulatie wil laten samenvallen met een kunstmatige bevruchting.

De doeltreffendheid en veiligheid van clomifeen voor meer dan 6 behandelingscycli werden niet aangetoond.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap :

Clomifeencitraat is tegenaangewezen tijdens de zwangerschap.

Leverinsufficiëntie :

Clomifeencitraat is tegenaangewezen bij patiënten met leverlijden of antecedenten van leverstoornissen.

Abnormale baarmoederbloedingen :

Clomifeencitraat is tegenaangewezen bij patiënten met een abnormale bloeding van onbekende oorsprong.

Ovariumcysten

Clomid mag niet worden toegediend in aanwezigheid van een ovariumcyste, behalve in geval van polycystische ovaria, aangezien de cyste dan nog groter zou kunnen worden. Voor elke behandelingskuur moeten de patiënten onderzocht worden op de eventuele aanwezigheid van een ovariumcyste.

Organisch intracranieel letsel zoals een hypofysetumor.

Niet-beheerste schildklier- of bijnierfunctiestoornis.

Oestrogeenafhankelijke neoplasieën.

Voorgeschiedenis van significante visuele stoornissen gerelateerd aan het gebruik van Clomid en die medisch bevestigd zijn (vorige of huidige behandelingen) (zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten, die het meest kans maken om te reageren op clomifeencitraat, zijn de patiënten met een residuele endogene productie van oestrogenen. Deze productie kan worden geraamd door een test met progestativa (optreden van menses na toediening van een progestativum) of door meting van de oestradiolconcentratie in het plasma. Hoewel klinisch minder gunstig, sluit een laag oestrogeengehalte het welslagen van de behandeling niet uit.

Clomifeencitraat vormt geen vervangmiddel voor de specifieke behandelingen van de andere oorzaken van anovulatie, zoals hyperprolactinemie, schildklier- en bijnierafwijkingen.

Clomifeencitraat werkt niet bij de patiënten met een primaire hypofyse- of primaire ovariuminsufficiëntie.

Andere, eventueel geassocieerde oorzaken van onvruchtbaarheid moeten worden uitgesloten of goed worden behandeld vooraleer clomifeencitraat toe te dienen.

Om te voorkomen dat clomifeencitraat bij het begin van de zwangerschap zou worden toegediend, moet een zwangerschap worden uitgesloten vooraleer de behandeling in te stellen of te hervatten.

Aangezien clomifeencitraat ook een zeer lichte oestrogene activiteit heeft, is voorzichtigheid geboden in geval van thrombophlebitis, antecedenten van trombo-embolie en ernstige onbehandelde hypertensie.

### **Overgevoeligheidsreacties**

Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie en agio-oedeem werden gemeld bij het gebruik van Clomid. In geval van allergische reacties moet de behandeling met Clomid worden stopgezet en moet aangepaste symptomatische behandeling worden opgestart (zie rubriek 4.8).

### **Ovariumcysten**

Een gynaecologisch onderzoek is noodzakelijk vóór het instellen van de behandeling en vóór elke behandelingscyclus met clomifeencitraat.

In aanwezigheid van een ovariumcyste, met inbegrip van endometriose van de ovaria (behalve polycystische ovaria), mag clomifeencitraat niet worden toegediend, aangezien de cyste dan nog groter zou kunnen worden.

### **Ovariële hyperstimulatiesyndroom**

Het ovariële hyperstimulatiesyndroom werd gerapporteerd bij patiënten die clomifeencitraat in monotherapie of in associatie met gonadotrofines kregen. Zelden werden ernstige vormen van dit syndroom gerapporteerd met volgende symptomen: pericardiale effusie, anasarca, hydrothorax, acute buik, nierinsufficiëntie, pulmonair oedeem, ovariële bloedingen, diepe veneuze trombose, ovariële torsie en ademhalingsproblemen. In geval van conceptie is een snelle progressie naar de ernstige vorm van dit syndroom mogelijk.

Om het risico op abnormale overstimulatie van de ovaria bij behandeling met clomifeencitraat te beperken, dient de laagste dosis, waarvan vermoed wordt dat ze de verwachte resultaten zal opleveren, te worden gegeven.

De patiënte moet weten dat zij haar arts moet verwittigen bij pijn in de buik of het kleine bekken, gewichtstoename, last of uitzetting van het abdomen na inname van clomifeencitraat.

Soms is de hypertrofie van het ovarium pas meerdere dagen na de stopzetting van de behandeling maximaal.

Bepaalde patiënten die lijden aan het polycystisch ovarium syndroom die uitzonderlijk gevoelig zijn voor gonadotrofines, kunnen een overdreven reactie vertonen op de gebruikelijke doses clomifeencitraat.

Bij de patiënten, die na inname van clomifeencitraat klagen van pijn in de buik of het kleine bekken of last of uitzetting van het abdomen, moeten de oestrogeenspiegels worden gemeten en moet een echografie van het kleine bekken worden uitgevoerd om een ovariumcyste of overstimulatie van de ovaria op te sporen. Gezien de kwetsbaarheid van vergrote ovaria zal het abdominaal en bekkenonderzoek met bijzondere voorzichtigheid uitgevoerd worden.

Indien ovariële hyperstimulatie geobserveerd wordt, moet de toediening van clomifeencitraat worden opgeschort tot de ovaria weer hun initieel volume hebben.

Normaliter zullen de ovariële hypertrofie en de cystevorming als gevolg van een behandeling met clomifeencitraat spontaan enkele dagen of weken na het stopzetten van de behandeling verminderen. Het merendeel van deze patiënten moeten met voorzichtigheid behandeld worden. De dosis en/of duur van de volgende behandelingscyclus zullen verminderd worden.

### **Uteriene fibrose**

Voorzichtigheid moet geboden worden wanneer Clomid wordt gebruikt bij patiënten met uteriene fibromen, omwille van de mogelijkheid op verdere vergroting van de fibromen.

### **Meervoudige zwangerschap**

Bij bevruchting na behandeling met clomifeencitraat is er een groter risico op meervoudige zwangerschap, met inbegrip van een gelijktijdige intra- en extra-uteriene zwangerschap. De complicaties en eventuele risico's van een meervoudige zwangerschap moeten aan de patiënte worden uitgelegd. De klinische proeven hebben aangetoond dat de frequentie van meervoudige zwangerschap na behandeling met clomifeencitraat 7,9% bedraagt, waarvan 6,9% tweelingzwangerschappen, 0,5% drielingzwangerschappen, 0,3% vierlingzwangerschappen en 0,13% vijfingzwangerschappen.

Bij tweelingzwangerschappen bedraagt de verhouding monozygote/dizygote tweelingen 1 op 5.

### **Ectopische zwangerschap**

Er bestaat een verhoogde kans op een ectopische zwangerschap (inclusief ter hoogte van de eileider en de eierstok) bij vrouwen die zwanger worden na gebruik van Clomid.

### **Miskraam - aangeboren afwijkingen**

Alhoewel geïsoleerde gevallen van aangeboren afwijkingen werden gemeld na behandeling met Clomid, werd het niet aangetoond dat Clomid de frequentie van voorkomen van aangeboren afwijkingen bij kinderen van vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen verandert (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding). Mogelijke risico's op foetale of neonatale afwijkingen gerelateerd aan de leeftijd van de patiënte of op meervoudige zwangerschap, moeten aan de patiënte worden uitgelegd.

In de klinische proeven werd geen verschil waargenomen in de frequentie van aangeboren afwijkingen tussen zwangerschappen na inname van clomifeencitraat en zwangerschappen in de algemene bevolking.

Wat de aangeboren afwijkingen na spontane betrekkingen en na door clomifeencitraat geïnduceerde ovulaties betreft, wordt een toename van het percentage neuraalbuisafwijkingen gevonden.

Er bestaat geen verschil tussen de incidentie van aangeboren afwijkingen na toediening van clomifeencitraat tot de 19de dag na de conceptie en tussen de aangeboren afwijkingen na toediening van clomifeencitraat tussen de 20ste en de 35ste dag na de conceptie. Deze incidentie is van dezelfde orde van grootte als de verwachte incidentie in de algemene bevolking.

### **Moeders die borstvoeding geven**

Men heeft gerapporteerd dat clomifeencitraat de borststuwning in het post-partum en de lactatie bij sommige patiënten vermindert.

### **Visuele symptomen**

Men moet de patiënten ervan verwittigen dat visuele stoornissen zoals accommodatiestoornissen, wazig zicht, vlekken of lichtflitsen (flikkerscotomen) af en toe kunnen optreden tijdens of kort na de behandeling met Clomid. Deze visuele stoornissen zijn meestal omkeerbaar; er zijn echter gevallen van langdurige of onomkeerbare visuele stoornissen gemeld, soms geassocieerd met een gedeeltelijke of volledige visuele beperking (blindheid), ook na stopzetting van Clomid. Deze visuele stoornissen treden vooral op bij hogere dosering of een langere behandelingsduur (zie rubriek 4.7 en 4.8).

De patiënt moet worden ingelicht om de behandeling onmiddellijk te stoppen wanneer ongewone visuele symptomen zich voordoen en de arts te informeren. In dergelijke gevallen moet een volledig oftalmologisch onderzoek worden uitgevoerd en moet de behandeling definitief worden gestopt als er geen andere oorzaak van de visuele stoornis is vastgesteld.

De patiënten moeten ervan worden verwittigd dat deze visuele symptomen bepaalde activiteiten, zoals het besturen van voertuigen en het bedienen van machines riskanter kunnen maken dan gewoonlijk, vooral bij een wisselende verlichting

### **Ovariumkanker en geneesmiddelen voor behandeling van infertiliteit**

Onvruchtbaarheid is een primaire risicofactor voor eierstokkanker. In de medische literatuur zijn bepaalde rapporten verschenen die een verband leggen tussen eierstokkanker en geneesmiddelen tegen onvruchtbaarheid. Desalniettemin konden recente epidemiologische en cohortstudies geen overtuigend bewijs leveren om een associatie tussen geneesmiddelen gebruikt bij onvruchtbaarheid, inclusief clomifeen, en een verhoogd risico op eierstokkanker vast te stellen.

Voorzichtigheid is vereist als Clomid wordt gebruikt bij patiënten met uterusfibromen omwille van de mogelijkheid van een verdere vergroting van de fibromen.

### **Hypertriglyceridemie**

Er werden post-marketing gevallen van hypertriglyceridemie gerapporteerd met Clomid (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen"). Uitgesproken hypertriglyceridemie kan leiden tot een mogelijk levensbedreigende pancreatitis. Antecedenten of familiale geschiedenis van hyperlipidemie en het gebruik van Clomid in dosissen die hoger liggen dan de aanbevolen dosissen en/of behandeling gedurende langere tijd worden geassocieerd met een risico op hypertriglyceridemie. Regelmatige controle van de plasmatriglyceriden kan aangewezen zijn bij deze patiënten.

Gezien de aanwezigheid van lactose en sacharose dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, fructose-intolerantie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdige toediening van Clomid (stimulatie van de productie van de endogene gonadotrofinen) en gonadotrofinen stijgt het risico op overstimulatie van de ovaria en op meervoudige zwangerschap aanzienlijk.

Deze combinatie mag enkel worden overwogen in welbepaalde indicaties en onder een strikte dagelijkse gynaecologische controle.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vruchtbaarheid

Zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik": meervoudige zwangerschap.

##### Zwangerschap

De toediening van Clomid is tegenaangewezen tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties"). Zie ook de rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik": miskraam en aangeboren afwijkingen.

##### Borstvoeding

De toediening van Clomid is niet aangewezen tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik": moeders die borstvoeding geven).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Clomid heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten moeten ervan worden verwittigd dat er soms een indruk van wazig zicht of andere visuele symptomen kunnen optreden bij behandeling met Clomid of onmiddellijk na de stopzetting ervan.

Deze visuele symptomen kunnen bepaalde activiteiten, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines riskanter maken dan gewoonlijk, vooral bij wisselende verlichting (zie rubriek 4.4).

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens de klinische studies is gebleken dat de bijwerkingen frequenter voorkomen met de hoogste doses. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: een vergroting van de ovaria (13,6%), vasomotorische flushes (10,4 %) en last in de buik en het kleine bekken (uitzetting, zwelling) (5,5 %), misselijkheid en braken (2,2%), last in de borsten (2,1%), visuele symptomen (1,5%), en intermenstruele spotting of menorrhagie (1,3%). Meer ernstige bijwerkingen, zoals het optreden of verergeren van endocrien gerelateerde of – afhankelijke tumoren/neoplasmata, eventueel irreversibele oogaandoeningen, ovariële hyperstimulatie, meervoudige zwangerschap, ectopische zwangerschap, komen slechts sporadisch, zeer zelden of zelden voor.

##### Lijst met bijwerkingen

De volgende CIOMS frequenties worden gebruikt, indien van toepassing:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)**

*Zeer zelden:* optreden of verergeren van endocrien gerelateerde of –afhankelijke tumoren/neoplasma.

**Immuunsysteemaandoeningen**

*Frequentie niet bekend:* overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie en angio-oedeem (zie rubriek 4.4)

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

*Frequentie niet bekend:* gewichtstoename, hypertriglyceridemie soms vergezeld met pancreatitis

**Psychische stoornissen**

*Frequentie niet bekend:* angst, depressie, verstoring van de gemoedstoestand (inclusief wisselende gemoedstoestanden en prikkelbaarheid), zenuwachtigheid, insomnie

**Zenuwstelselaandoeningen**

*Zelden:* convulsies

*Frequentie niet bekend:* voorbijgaande paresthesie en duizeligheid

**Oogaandoeningen**

*Soms:* wazig zicht, flikkerscotomen (vlekken of flitsen), fosfenen

*Zelden:* cataract, optische neuritis

*Frequentie niet bekend:* verminderde gezichtsscherpte, diplopie, oogpijn, accommodatiestoornissen, optische ischemische neuropathie, netvliesloslating, centrale occlusie van de netvliesader, glasvochtloslating, nabeelden, electroretinografische veranderingen, spasmen van de retinale arteriola, loslaten van het achterste gedeelte van het glasachtig lichaam.

**Hartaandoeningen**

*Frequentie niet bekend:* tachycardie, palpitaties

**Bloedvataandoeningen**

*Frequentie niet bekend:* vasomotorische stoornissen van het gelaat

**Maagdarmstelselaandoeningen**

*Frequentie niet bekend:* digestieve intolerantie, pancreatitis

**Lever- en galaandoeningen**

*Frequentie niet bekend:* BSP-retentie, verhoogde transaminasen

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Zeer zelden:* alopecia reversibel met het stopzetten van de behandeling

*Frequentie niet bekend:* dermatitis, urticaria, huiduitslag, allergische reacties, ecchymosen

**Nier en urinewegaandoeningen**

*Frequentie niet bekend:* pollakisurie

**Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

*Soms:* bij hogere doses: sterke ovariële hyperstimulatie, ontwikkeling of toename van een cyste, ontwikkeling of verergering van een voorafbestaande ovariële endometriose

*Zelden:* bij de aanbevolen dosis :ovariële hyperstimulatie

*Frequentie niet bekend:* spanning in de borsten, hypermenorroe, intermenstruele bloedingen, onvoldoende productie van baarmoederhalsslijm, abdominale last, toegenomen cyclische pijn

van ovariële oorsprong (Mittelschmerz), multipele zwangerschappen, inclusief simultane intra-uteriene en extra-uteriene zwangerschappen (met inbegrip van eileider of ovariële lokalisatie), verminderde endometriumdikte

### Onderzoeken

*Frequentie niet bekend:* verhoogde demosterol bloedspiegels (bij langdurig gebruik)

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Gewichtstoename.

Hypertriglyceridemie, in sommige gevallen met pancreatitis, werd geobserveerd bij patiënten met antecedenten of familiale geschiedenis van hypertriglyceridemie en/of die behandeld werden met hogere dosissen of gedurende langere tijd dan deze aanbevolen in de Samenvatting van de Productkenmerken (zie rubriek 4.4).

#### Oogaandoeningen

Symptomen die gewoonlijk beschreven worden als "wazig zicht" of vlekken of lichtflitsen (flikkerscotomen) nemen toe bij verhoging van de totale dosis. Deze symptomen lijken te wijten te zijn aan een intensivering en een persistentie van opeenvolgende beelden. Opeenvolgende beelden als dusdanig werden ook gerapporteerd. De symptomen treden vaak voor het eerst op of zijn versterkt bij blootstelling aan hevig licht. Oftalmologisch definieerbare scotomen, fosfenen werden gerapporteerd. Er zijn zeldzame rapporten van cataract en optische neuritis. Deze gezichtsstoornissen zijn gewoonlijk reversibel; er werden niettemin gevallen van langdurige gezichtsstoornissen gerapporteerd, waaronder na stopzetting van Clomid. De gezichtsstoornissen kunnen irreversibel zijn, in het bijzonder in geval van een verhoogde dosering of een langere behandelingsduur. Na het op de markt brengen werden verminderde gezichtsscherpte, diplopie, oogpijn, accommodatiestoornissen, optische ischemische neuropathie, netvliesloslating, centrale occlusie van de netvliesader, glasvochtloslating gerapporteerd, in sommige gevallen geassocieerd met omkeerbare of onomkeerbare, partiële of volledige visuele beperking (blindheid), vooral bij verhoogde dosering of langere behandelingsduur (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.9).

#### Bloedvataandoeningen

De vasomotorische stoornissen van het gelaat, die doen denken aan de warmte-opwellingen van de menopauze, zijn zelden uitgesproken en verdwijnen snel na de stopzetting van de behandeling.

#### Lever- en galaandoeningen

Bij 141 patiënten werd de BSP-retentie gemeten; deze was hoger dan 5 % bij 32 patiënten. Behalve de gevallen, die te wijten waren aan een continue en langdurige toediening van clomifeencitraat of aan de gevallen geassocieerd aan een bestaande leveraandoening, was de door clomifeencitraat geïnduceerde retentie doorgaans miniem.

In een andere studie bij 94 patiënten, waarbij zij 6 opeenvolgende maandelijkse cycli van clomifeencitraat in een dosis van 50 of 100 mg per dag gedurende 3 dagen of een placebo kregen, werd een BSP-retentie hoger dan 5 % vastgesteld bij 11 patiënten, waarvan er 6 het geneesmiddel hadden genomen en 5 placebo.

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Ovariële hyperstimulatie:

In de aanbevolen dosis komt een abnormale vergroting van de ovaria ten gevolge van de eventuele aanwezigheid van meerdere rijpende follikels zelden voor.



Met de hogere dosis daarentegen verhoogt het eventuele risico op

- een sterkere overstimulatie van de ovaria,
- de ontwikkeling of de toename van een cyste,
- de ontwikkeling of verergering van een voorafbestaande ovariële endometriose (Zie ook de rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Dit syndroom van ovariële overstimulatie gaat in zeldzame gevallen gepaard met ascites. De meeste patiënten met dit syndroom kunnen conservatief worden behandeld, aangezien het immers spontaan regresseert.

Abdominale symptomen zijn vaak te wijten aan de ovulatie (Mittelschmerz), aan premenstruele fenomenen of aan overstimulatie van de ovaria.

Ook de cyclische pijn van ovariële oorsprong (Mittelschmerz) kan toenemen.

Multipale zwangerschappen, inclusief simultane intra-uteriene en extra-uteriene zwangerschappen werden gerapporteerd.

Er bestaat een verhoogd risico op een ectopische zwangerschap (met inbegrip van eileider of ovariële lokalisatie) bij vrouwen die zwanger worden na een behandeling met Clomid (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Verminderde endometriumdikte (frequentie niet bekend)

### Onderzoeken

Als Clomid wordt toegediend tijdens langere periodes, kan het interfereren met de cholesterolsynthese. Patiënten die langdurig behandeld worden, kunnen verhoogde bloedspiegels van desmosterol vertonen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – 1000 Brussel Madou – Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) – E-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

**Luxemburg:** 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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

De tekenen en symptomen van overdosis bestaan uit nausea - braken, vasomotorische "flushes", wazig zicht of lichtflitsen, scotomen, hypertrofie van de ovaria met pijn in de buik of het kleine bekken.

Een ernstige overstimulatie van de ovaria kan gepaard gaan met een gewichtstoename en ascites.

De volumetoename van de ovaria is soms pas meerdere dagen na de stopzetting van de behandeling maximaal.

### Behandeling

De patiënten op vruchtbare leeftijd, die een massale dosis hebben ingenomen, moeten twee tot drie weken worden gevolgd op tekenen van ovariumhypertrofie (echografische monitoring en meting van de oestrogenspiegels).

Er werden nooit gevallen van acute intoxicatie met clomifeencitraat gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: sexueel hormoon van de klasse van de selectieve oestrogeenreceptormodulatoren, ATC code: G03 GB 02.

#### Werkingsmechanisme

Clomifeencitraat is een niet-steroïdaal middel behorend tot de farmacologische groep van de selectieve oestrogeenreceptor modulatoren. Het werkt voornamelijk als competitieve oestrogeen antagonist.

De ovulatierepons bij een cyclische behandeling met clomifeencitraat wordt gemedieerd door een toename van de afgifte van gonadotropines door de hypofyse. Deze stimuleren de rijping van één of meer ovariumfollikels, gevolgd door de ovulatie van één of meer eicellen.

#### Farmacodynamische effecten

Clomifeencitraat bindt met de oestrogeenreceptoren in de hypothalamus waardoor deze gevrijwaard blijft van de negatieve feedback loop. Compenserende mechanismen veranderen de pulserende secretie van GnRH door de hypothalamus om een verhoogde secretie van gonadotropines ter hoogte van de hypofyse te stimuleren, welke op hun beurt de activiteit ter hoogte van de ovariumfollikel aansturen. Gedurende een behandeling met clomifeencitraat, stijgen de LH- en FSH-waarden om weer te dalen nadat de typische 5-dagen durende therapie beëindigd is. Bij een succesvolle behandelingscyclus, ontstaan één of meer dominante follikels die rijpen, wat een vloed van E2 genereert wat uiteindelijk de midden-cyclus LH-schommeling en de ovulatie triggert.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Bij de mens wordt <sup>14</sup>C-gemerkt clomifeencitraat na orale toediening snel geabsorbeerd.

#### Eliminatie

De cumulatieve excretie van <sup>14</sup>C-gemerkt clomifeencitraat in de urine en de faeces bedraagt ongeveer 50 % van de per os toegediende dosis na 5 dagen (gemiddelde excretie in de urine: 7,8 %; en gemiddelde excretie in de faeces: 42,4 %).

#### Biotransformatie

Clomifeencitraat ondergaat een enterohepatische cyclus.

Clomifeen is een mengsel van twee geometrische isomeren (cis(zuclomifeen) en trans(en clomifeen)).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### **Carcinogeniciteit – Mutageniciteit**

Er werden geen lange termijn carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van Clomid te evalueren.

Clomifeencitraat induceerde geen genmutaties in bacteriën (Ames test) noch chromosoomaberraties in gecultiveerde humane perifere bloedlymfocyten. Orale dosissen clomifeencitraat tot 2000 mg/kg/dag induceerde geen genotoxische effecten bij de rat. Bij de hoogste geteste dosis van 2000 mg/kg/dag bij ratten varieerden de blootstellingsverhoudingen van 2 tot 232 voor respectievelijk Z-clomifeen en E-clomifeen, rekening houdend met beperkte PK-gegevens beschikbaar bij de mens.

**Teratogeniciteit**

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat clomifeencitraat teratogeen is bij de mens, werden toch aangeboren misvormingen waargenomen na toediening van hoge doses clomifeencitraat aan drachtige ratten en konijnen.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS****6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geel ijzeroxide, lactose monohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, gepregelatiniseerd maïszetmeel, sacharose.

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking (PVC/Aluminium)  
Dozen van 10 tabletten in blisterverpakking.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet van toepassing.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan, 19  
1831 Diegem  
Tel : 02/710 54 00  
e-mail: info.belgium@sanofi.com

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE: BE044511  
LU: 2005038694 – nationaal nummer: 0023070

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8/04/1969

Datum van laatste verlenging: 21/02/2005.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

03/2023

Datum van goedkeuring: 03/2023