

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clomid, tabletten 50 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg clomifeencitraat, overeenkomend met 33,9 mg clomifeen.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

De tabletten zijn beige en rond en hebben aan één zijde een breukstreep (om het inslikken te vergemakkelijken) en aan de andere zijde de inscriptie "M", die tweemaal omcirkeld is.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van anovulaire steriliteit bij vrouwen, die zwanger wensen te worden.
Clomid is alleen geïndiceerd bij patiënten met anovulaire steriliteit die het gevolg is van functionele stoornissen in de hypothalamus-hypofyse-ovarium as.

Diagnoses die hier veelal mee samenhangen zijn:

- polycysteuze veranderingen van het ovarium (polycysteus ovariumsyndroom (PCOS))
- secundaire amenorroe na lactatie
- secundaire amenorroe na gebruik van orale anticonceptiva.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor de eerste behandeling met Clomid is 50 mg (1 tablet) per dag gedurende 5 dagen beginnend op de vijfde dag van de normale of geïnduceerde cyclus, of, indien de cyclus uitblijft, op een door de arts te bepalen dag.

Wanneer bij deze dosering ovulatie optreedt, is het niet zinvol om bij een volgende behandeling de dosis te verhogen. Indien ovulatie optreedt, maar niet gevolgd wordt door een zwangerschap, kan de behandeling worden herhaald (zie rubriek 4.4).

Indien geen ovulatie optreedt, kan bij een volgende behandeling de dosis worden verhoogd tot 100 mg (2 tabletten) per dag gedurende 5 dagen. Als bij deze dosis wederom geen ovulatie optreedt, mag de behandeling nog tweemaal worden herhaald. Als bij deze dosis wel ovulatie optreedt, maar niet gevolgd wordt door een zwangerschap, mag de behandeling herhaald worden tot een maximum van 6 behandelingen. De effectiviteit en veiligheid van clomifeen bij meer dan 6 behandelingen is niet aangetoond.

Bij patiënten die geen recente uteriene bloeding hebben gehad, kan de behandeling op ieder moment worden begonnen.

Indien een door progesteron geïnduceerde bloeding of een spontane bloeding optreedt voor het begin van de behandeling, wordt de behandeling met Clomid op de vijfde dag van de cyclus begonnen.

De Clomid therapie mag slechts onder gespecialiseerde medische controle en nauwkeurig laboratoriumonderzoek worden toegepast. De patiënten moeten zich strikt aan het medisch voorschrift houden en de behandeling mag niet worden voortgezet of veranderd zonder toestemming van de arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen zolang de leverwaarden niet genormaliseerd zijn
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligniteiten
- Abnormale uteriene bloeding van onbekende oorsprong
- Zwangerschap
- Ovariële cysten, behalve bij polycysteus ovariumsyndroom (PCOS)
- Primaire hypofysaire en ovariële dysfunctie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vóór de aanvang van de behandeling moet met zekerheid zijn vastgesteld, dat elke andere mogelijke oorzaak van steriliteit of amenorroe is uitgesloten. Vóór de aanvang van elke behandeling met Clomid, dient zwangerschap te worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Clomid mag alleen onder strikte medische controle worden toegepast. Zowel vóór als tijdens de behandeling moeten de hormonale functies regelmatig worden gecontroleerd. Voorts dient aandacht te worden geschonken aan de lichaamstemperatuur vóór het opstaan, aan de leverfunctie en aan een mogelijke vergroting van de ovaria. Aangezien de veiligheid van een voortgezette periodieke behandeling niet is vastgesteld, mag de behandeling maximaal 6 maanden worden toegepast.

Bestaande familiale hyperlipidemie alsmede hogere doseringen van Clomid en/of langduriger gebruik dan aanbevolen, kan leiden tot een verhoogd risico op hypertriglyceridemie. Bij deze patiënten wordt een regelmatige controle van de plasma triglyceriden aangeraden.

Ovariumvergroting en cystevorming

Om het risico op een vergroting van reeds bestaande cysten én op een abnormale vergroting van de ovaria te verminderen, dient de laagst mogelijke effectieve dosis clomifeencitraat te worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Met name bij patiënten met polycystische ovaria dient rekening te worden gehouden met de kans op vergroting van reeds bestaande cysten. Sommige patiënten met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS), die bijzonder gevoelig zijn voor gonadotropines, kunnen een heftige reactie vertonen op de gebruikelijke dosis clomifeencitraat (zie rubriek 4.2).

De patiënt dient te worden geïnformeerd dat zij de arts op de hoogte brengt wanneer abdominale pijn, gewichtstoename, of zwelling optreedt na inname van clomifeencitraat. Wanneer een patiënt één van deze klachten heeft, dient nader onderzoek te worden uitgevoerd om een ovariumcyste en abnormale vergroting van de ovaria uit te sluiten. Dit onderzoek dient heel voorzichtig te worden uitgevoerd, omdat de vergrote ovaria in sommige gevallen kwetsbaar zijn. Bij abnormale vergroting

van de ovaria dient de behandeling met clomifeencitraat te worden stopgezet totdat de ovaria weer de grootte hebben aangenomen van vóór de behandeling, waarbij de dosering en/of duur van de volgende behandeling dient te worden verminderd. Ovariumvergroting en cystevorming, als gevolg van de behandeling met clomifeencitraat, verdwijnen doorgaans spontaan binnen enkele dagen of weken na stopzetting van de behandeling. Wanneer na stopzetting van de clomifeencitraat behandeling de abnormale vergroting van de ovaria niet reversibel blijkt, dient nader onderzoek te worden gestart om de oorzaak hiervan vast te stellen.

Ovarieel Hyperstimulatie Syndroom (OHSS)

Patiënten bij wie de follikelgroei wordt gestimuleerd, lopen een groter risico op het Ovarieel Hyperstimulatie Syndroom (OHSS) als gevolg van multifolliculaire ontwikkeling. Het OHSS is gesignaleerd bij patiënten onder behandeling met alleen clomifeencitraat of in combinatie met gonadotropines. Klinische symptomen van de milde vorm van OHSS zijn gastro-intestinale problemen (pijn in de onderbuik, misselijkheid, diarree), en milde tot matige vergroting van ovaria en ovariumcysten. In zeldzame gevallen treedt een ernstige vorm van OHSS op, hetgeen levensbedreigend kan zijn. Bij de ernstige vorm van OHSS werden de volgende symptomen gemeld: pericardiale effusie, extreem gegeneraliseerd oedeem (anasarca), hydrothorax, acute abdomen, nierinsufficiëntie, pulmonair oedeem, ovariële bloeding, diepe veneuze trombose, ovarium torsie en acute respiratoire distress-syndroom (ARDS). OHSS kan ernstiger zijn of langer aanhouden in geval van zwangerschap.

Meerlingenzwangerschap

Met de mogelijkheid van meerlingenzwangerschap dient rekening te worden gehouden (6,9% tweelingen, 0,5% drielingen, 0,3% vierlingen en 0,13% vijfelingen). Dit dient met behulp van onderzoek te worden gecontroleerd. Patiënten dienen voor het begin van de behandeling te worden geïnformeerd over de kans op een meerlingenzwangerschap. Aandacht moet worden geschonken aan de mogelijkheid van zwangerschapsdiabetes en toxicose.

Ectopische zwangerschap

Het risico op ectopische zwangerschappen is iets verhoogd bij vrouwen die zwanger worden na behandeling met clomifeencitraat.

Gezichtsstoornissen

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat tijdens de behandeling met Clomid soms gezichtsstoornissen kunnen optreden als wazig zien of kleurensplots.

Symptomen komen vaak voor het eerst voor of worden versterkt na blootstelling aan een helder verlichte omgeving. Meestal zijn deze gezichtsstoornissen reversibel, echter gevallen van langdurige gezichtsstoornissen zijn bekend na staken van de behandeling met Clomid. De gezichtsstoornissen kunnen blijvend zijn, in het bijzonder na een langdurige behandeling of een hoge dosering met Clomid. De oorzaak die hieraan ten grondslag ligt, is nog niet bekend. Indien deze verschijnselen optreden, dient de behandeling met Clomid te worden gestaakt en een volledig oftalmologisch onderzoek uitgevoerd te worden. Na optreden van deze verschijnselen mogen geen nieuwe behandelingen met Clomid worden ingezet.

Uteriene fibromen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met uteriene fibromen, omdat het risico bestaat dat de fibromen groter worden.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie en angio-oedeem zijn gemeld bij het

gebruik van Clomid. In geval van allergische reacties moet de behandeling met Clomid worden stopgezet en moet een passende symptomatische behandeling worden opgestart (zie rubriek 4.8).

Overige aandoeningen

Clomid bevat lactose monohydraat en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie, fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van clomifeencitraat met andere geneesmiddelen waargenomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Teratogene / non – teratogene effecten:

De overall incidentie van gerapporteerde geboortefwijkingen in klinische studies met vrouwen die zwanger geworden zijn na inname van clomifeen was gelijkwaardig als in de algemene populatie.

Zwangerschap:

Clomid is niet geïndiceerd voor gebruik gedurende de zwangerschap. Over het gebruik van clomifeencitraat in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke teratogeniteit te beoordelen. In dierproeven is clomifeencitraat schadelijk gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding:

Het is niet bekend of clomifeencitraat uitgescheiden wordt in de moedermelk. Clomifeencitraat kan de lactatie verminderen. Gedurende het geven van borstvoeding dient daarom geen Clomid gebruikt te worden.

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

Het gebruik van Clomid kan leiden tot gezichtsstoornissen. Dit kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, vooral bij veranderlijk licht.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend:

- Hypertriglyceridemie, soms met pancreatitis is waargenomen bij patiënten met bestaande of familiale hypertriglyceridemie (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen

Soms:

- Depressie
- Vermoeidheid

Niet bekend:

- Angst
- Stemmingsstoornissen (inclusief veranderde stemming, stemmingswisselingen en prikkelbaarheid)
- Zenuwachtigheid
- Insomnia
- Spanning

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- Vasomotorische symptomen die zich manifesteren als opvliegers, zoals in de menopauze. Deze zijn meestal niet ernstig en verdwijnen spoedig nadat de behandeling is beëindigd

Vaak:

- Hoofdpijn
- Duizeligheid

Zelden:

- Convulsies

Niet bekend:

- Cerebrovasculair incident
- Slapeloosheid
- Voorbijgaande paresthesie

Oogaandoeningen

Soms:

- Wazig zien, scotoom, lichtflikkering, kleurenspts: deze zijn dosisgerelateerd en gewoonlijk reversibel binnen enkele dagen tot weken nadat therapie met Clomid wordt gestopt.
- Symptomen komen vaak voor het eerst voor of worden versterkt na blootstelling aan een helder verlichte omgeving. Gevallen van langdurige gezichtsstoornissen zijn bekend na staken van de behandeling met Clomid. De gezichtsstoornissen kunnen blijvend zijn, in het bijzonder na een langdurige behandeling of een hoge dosering met Clomid.
- Fosfeen

Zelden:

- Troebeling achter het lenskapsel
- Optische neuritis

Niet bekend:

- After-images
- Electroretinografische veranderingen
- Spasmen van de retinale arteriola
- Loslaten van het achterste gedeelte van het glasachtig lichaam

Hartaandoeningen

Niet bekend:

- Tachycardie, palpitations

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak:

- Buikpijn, opgeblazen gevoel, drukpijn, misselijkheid, braken
- Maag- en buikklachten zijn meestal het gevolg van ovulaire of premenstruele verschijnselen of ten gevolge van een vergroting van het ovarium

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden:

- Matige alopecia (reversibel)

Soms:

- Urticaria, rash en allergische dermatitis

Immuunsysteemaandoeningen*Niet bekend:*

- Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie en angio-oedeem (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen*Soms:*

- Toegenomen frequentie van de urinelozing

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium*Niet bekend:*

- Meerlingen, inclusief gelijktijdige binnen- en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen (zie verder rubriek 4.4)
- Ectopische zwangerschap (zie verder rubriek 4.4.)

Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen*Zeer vaak:*

- De aanbevolen dosering kan de normale variatie van de afmeting van het ovarium doen toenemen (bij abnormale vergroting van de ovaria moet de therapie met Clomid worden gestopt totdat de ovaria dezelfde grootte hebben als voor de behandeling)
Bij hogere doseringen kan het Ovarieel Hyperstimulatie-Syndroom optreden, hetgeen een zorgvuldige behandeling vereist
- Opliegers

Vaak:

- Gevoelige borsten
- Menorragie
- Metrorragie

Niet bekend:

- Endometriose
- Exacerbatie van endometriose
- Enkele gevallen van massieve vergroting van het ovarium met een ruptuur van een luteïne-cyste met een hemoperitoneum zijn beschreven
- Afname dikte van het endometrium

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*Soms:*

- Gewichtstoename

Onderzoeken*Niet bekend:*

- Afwijkende leverfunctie test
- Wanneer Clomid gedurende langere periode wordt toegediend, kan de synthese van cholesterol worden gestoord. Bij patiënten, die zodanig behandeld zijn, blijkt een verhoogde desmosterol-spiegel in het bloed voor te komen.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

Er zijn zeer weinig gevallen van overdosering gerapporteerd. Toxische effecten na acute overdosering van Clomid zijn niet gemeld. Veronderstelde symptomen: misselijkheid, braken, opvliegers, gezichtsstoornissen als wazig zien en kleurensots, scotomata, vergroting van het ovarium met (onder)buikpijn. Ernstige overstimulatie van het ovarium kan gepaard gaan met gewichtstoename en ascites. Maximale vergroting van het ovarium kan pas verscheidene dagen na het stoppen met Clomid optreden.

Behandeling van intoxicatie

Symptomatisch. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, die een overdosis genomen hebben, dienen gedurende 2-3 weken gecontroleerd te worden met het oog op vergroting van het ovarium. Abnormale vergroting van het ovarium verdwijnt meestal vanzelf.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: synthetische ovulatie-stimulerende middelen, ATC-code: G03GB02

Clomifeen is een niet-steroïdale triarylethyleen verbinding en behoort tot de farmacologische groep van selectieve oestrogeen receptor modulators.

Werkingsmechanisme:

Clomifeen heeft een ovulatie-inducerend vermogen, wat berust op een toename van de productie van gonadotrofine in de hypofysevoorkwab, dat op haar beurt zowel de rijping en de endocriene activiteit van de ovariumfollikel stimuleert alsmede de ontwikkeling en de functie van het corpus luteum bevordert. De rol van de hypofyse en als gevolg hiervan de activiteit van het ovarium blijkt uit de verhoogde uitscheiding van gonadotrofine en oestrogenen met de urine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Clomifeen tabletten bevatten een racemisch mengsel van twee isomeren. De E-vorm (30-50%) en de Z-vorm (50-70%) worden ook enclomifeen en zuclomifeen genoemd.

Absorptie:

¹⁴C-gelabeld clomifeencitraat werd snel geabsorbeerd na orale toediening bij de mens. Enclomifeen wordt sneller geabsorbeerd en geëlimineerd dan zuclomifeen waardoor de plasmaspiegels van zuclomifeen ongeveer 2 maal hoger zijn dan enclomifeen.

Distributie

In een studie met twee patiënten werd een distributievolume gevonden van ongeveer 5400 L (5280 L en 5490 L) voor E-clomifeen en ongeveer 4300 L (4250 L en 4390 L) voor Z-clomifeen.

Metabolisme en Eliminatie:

Cumulatieve uitscheiding van de ¹⁴C-label via urine en feces was na 5 dagen gemiddeld 50% van de toegediende dosis in 6 personen. Gemiddeld werd in de eerste 5 dagen 7,8% in de urine en 42,4% in de feces uitgescheiden. Tussen 31 en 53 dagen werd dagelijks minder dan 1% via de urine en feces uitgescheiden. Een deel van de clomifen en/of zijn metabolieten zijn onderworpen aan de

enterohepatische kringloop. De halfwaardetijd van clomifeen (E-vorm) is ongeveer 5-7 dagen. De Z-vorm van clomifeen blijft langer in het lichaam aanwezig (meer dan 1 maand) waardoor bij langdurige therapie accumulatie mogelijk is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hydramnion, cataract, foetale sterfte en meervoudige afwijkingen van het voortplantingsorgaan zijn aangetoond bij muizen en ratten, maar niet in apen.

Er zijn geen langetermijn studies uitgevoerd om het carcinogene potentieel van Clomid te evalueren. Clomifeencitraat veroorzaakte geen genmutaties in bacteriën (Ames-test) of chromosomale afwijkingen in gecultiveerde menselijke perifeer bloedlymfocyten. Clomifeencitraat bij orale doses tot 2000 mg/kg/dag veroorzaakte geen genotoxische effecten bij ratten. Bij de hoogste doses van 2000 mg/kg/dag getest in ratten, varieerde de ratio van blootstelling van 2 tot 232 voor respectievelijk Z-clomifeen en E-clomifeen, hierbij dient men rekening te houden met de beperkte FK data beschikbaar bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose,
Lactose monohydraat,
Gepregelatiniseerd zetmeel,
Maïszetmeel,
Geel ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat (E470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met een PVC/Aluminium (250 µm /20 µm) doordrukstrip van 10 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 06492

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 1973

Datum van laatste hernieuwing: 10 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening : 12 november 2009

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 11 juni 2021.