

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLOMID

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 320 mg contiene:

- Principio attivo: clomifene citrato 50 mg.
- Eccipienti con effetti noti: saccarosio 67.50 mg , lattosio 67.50 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CLOMID è indicato nel trattamento degli stati di mancanza di ovulazione nelle pazienti che desiderano una gravidanza, quando sia stata accertata una soddisfacente funzionalità ovarica. Buoni livelli di estrogeni endogeni (rilevabili da strisci vaginali, da biopsia dell'endometrio, dal dosaggio degli estrogeni urinari o dall'emorragia in risposta al progesterone) costituiscono elementi prognostici favorevoli; tuttavia, un livello ridotto di estrogeni non sempre esclude il buon esito del trattamento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nelle pazienti che non abbiano avuto mestruazioni recenti, il trattamento può essere iniziato in qualsiasi momento. Se si ha intenzione di indurre il flusso mediante somministrazione di progestinici o se lo stesso si manifesta spontaneamente subito prima della terapia programmata, il trattamento di 50 mg al giorno per 5 giorni deve iniziare all'incirca dal 5° giorno del ciclo.

Quando l'ovulazione compare con questa dose non c'è vantaggio ad aumentare le dosi nei successivi cicli di trattamento. Ai fini di una possibile gravidanza va sottolineata l'importanza di un'appropriata scelta temporale per il coito.

Se dopo il primo ciclo di terapia non compare l'ovulazione, si può iniziare un secondo ciclo terapeutico della durata di 5 giorni con 100 mg/giorno (2 compresse da 50 mg in unica dose giornaliera). Questo ciclo di terapia può cominciare 30 giorni dopo il precedente. Non deve mai essere intrapreso un trattamento con dosi o di durata superiori ai 100 mg/giorno per 5 giorni. Un eventuale 3° ciclo di terapia può essere istituito con le stesse modalità. Se non si ottengono mestruazioni ovulatorie dopo 3

cicli, si dovrà procedere ad un riesame della diagnosi. Non è comunque consigliabile prolungare la terapia oltre i limiti sopra indicati nelle pazienti in cui non si evidenziano segni di ovulazione. La maggioranza delle pazienti presenta una risposta ovulatoria entro 3 cicli di trattamento.

CLOMID non deve essere somministrato come terapia di mantenimento mensile in quelle pazienti in cui ricorrano cicli anovulatori dopo la sospensione del trattamento.

Modo di somministrazione

Per uso orale. Assumere le compresse con acqua.

4.3 Controindicazioni

CLOMID è controindicato:

- nelle pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- nelle pazienti con neoformazioni ormono-dipendenti;
- nelle pazienti con malattie epatiche in atto o con accertata disfunzione epatica in anamnesi;
- nelle pazienti con menometrorragie;
- in pazienti con cisti ovarica, ad eccezione dell'ovaio policistico, poiché può verificarsi un ulteriore ingrandimento della cisti. Le pazienti devono essere valutate per la presenza di cisti ovarica prima di ogni ciclo di trattamento (vedere il paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima della terapia con CLOMID è d'obbligo eseguire un accurato esame delle pelvi da ripetere prima di ogni successivo ciclo terapeutico; inoltre è necessario un accertamento clinico della funzionalità epatica.

CLOMID non deve essere somministrato in presenza di una cisti ovarica o di endometriosi interessante le ovaie per il pericolo di un ulteriore ingrossamento delle stesse o di fibromi nell'utero.

Tuttavia, in donne con cisti ovariche funzionali il clomifene citrato aumenta sia l'ovulazione che i tassi di gravidanza senza alterare le dimensioni della cisti, o causare altre complicazioni.

Allo scopo di evitare inavvertitamente la somministrazione di CLOMID durante il primo periodo della gravidanza, occorre misurare la temperatura basale durante tutti i cicli di trattamento e monitorare l'ovulazione. Prima di ogni nuovo ciclo di trattamento è opportuno eseguire un test di gravidanza.

La paziente deve inoltre essere informata del potenziale rischio sul feto se clomifene viene utilizzato durante la gravidanza o se si verifica una gravidanza durante la terapia (vedere paragrafo 4.6).

Particolare attenzione va posta alle pazienti in fase avanzata della vita riproduttiva per la maggiore incidenza di disturbi anovulatori o l'accresciuta tendenza all'insorgenza di

carcinomi dell'endometrio. Analoga attenzione va posta alle pazienti con emorragie abnormi prima del trattamento; in particolare è necessario assicurarsi che non sia sfuggita all'osservazione la presenza di lesioni neoplastiche. In entrambe le categorie di pazienti è necessario eseguire una biopsia dell'endometrio.

Talune pazienti con sindrome da ovaio policistico possono presentare una risposta esagerata a dosi normali di CLOMID. In tal caso sono consigliate dosi e durata del ciclo ridotte.

La terapia con CLOMID è inefficace nei pazienti con insufficienza pituitaria primaria o ovarica primaria. Non ci si può aspettare che la terapia con CLOMID sostituisca il trattamento specifico di altre cause di insufficienza ovulatoria, come i disturbi della tiroide o surrenali. Per l'iperprolattinemia è preferibile un trattamento specifico. CLOMID non è il trattamento di prima linea per l'amenorrea correlata al basso peso corporeo, con infertilità, e non ha valore se si osserva un livello ematico di FSH alto dopo una menopausa precoce.

Nell'esperienza post-marketing con CLOMID sono stati segnalati casi di ipertrigliceridemia (vedere paragrafo 4.8). L'anamnesi di iperlipidemia familiare o preesistente e l'uso di una dose superiore a quella raccomandata e/o una maggiore durata del trattamento con CLOMID sono associati al rischio di ipertrigliceridemia. In questi pazienti può essere indicato il monitoraggio periodico dei trigliceridi plasmatici.

Disturbi visivi

Durante la terapia con CLOMID possono insorgere occasionalmente disturbi visivi transitori, quali annebbiamenti, macchie, lampeggiamenti, fotofobia, diplopia, scotomi, fosfeni e periflebiti. La frequenza di tali sintomi visivi può aumentare con l'aumentare della dose totale o la durata della terapia, sebbene solitamente i disturbi siano reversibili; tuttavia, sono stati segnalati casi di disturbi visivi prolungatisi dopo l'interruzione del farmaco. I disturbi visivi possono essere irreversibili soprattutto con l'aumento del dosaggio o della durata della terapia (vedere i paragrafi 4.7 e 4.8). Essi possono pregiudicare il normale svolgimento di alcune attività (come la guida di un autoveicolo o l'operare su macchinari) in special modo quando sussistano condizioni di luce variabili. In caso di comparsa di disturbi visivi, il trattamento con CLOMID deve essere definitivamente sospeso.

Sono stati riportati singoli casi di occlusione della vena centrale della retina (CRVO) e trombosi venosa profonda in pazienti sottoposte a terapia con clomifene citrato.

Coagulazione

Clomifene citrato, come molti altri agenti ormonali, può aggravare la coagulazione del sangue e ridurre il flusso di sangue attraverso i vasi.

Iperstimolazione ovarica

Sebbene la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) rappresenti una complicanza iatrogena della stimolazione ovarica associata quasi esclusivamente alla stimolazione con gonadotropine esogene e solo raramente osservata dopo trattamento con clomifene citrato e ovulazione spontanea, è opportuno raccomandare alle pazienti di informare il medico in caso di dolore addominale o pelvico, aumento di peso, segni o

sensazione di distensione addominale. Il massimo ingrossamento dell'ovaio indotto da CLOMID, sia esso fisiologico che anormale, non si verifica fino a diversi giorni dopo la sospensione della dose raccomandata di CLOMID. La paziente che accusa dolore pelvico dopo somministrazione di CLOMID dovrà essere sottoposta ad attento esame. Se si verifica ingrossamento ovarico, è necessario sospendere CLOMID finché le ovaie non siano tornate alle dimensioni precedenti al trattamento e devono essere ridotti il dosaggio o la durata del ciclo successivo. L'esperienza ha dimostrato che l'ingrossamento dell'ovaio e la formazione di cisti in concomitanza alla terapia con CLOMID regrediscono spontaneamente pochi giorni o poche settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di un abnorme ingrossamento ovarico, occorre impiegare la minima dose di CLOMID atta a dare un risultato positivo.

Cancro dell'ovaio

Alcune segnalazioni suggeriscono che il rischio di cancro ovarico è aumentato nelle donne esposte a un gruppo eterogeneo di farmaci che inducono l'ovulazione compreso clomifene citrato, anche se questo rischio sembra essere più alto tra le donne che hanno effettuato 12 cicli di terapia.

Gravidanze multiple

L'esperienza clinica ha mostrato un aumento di incidenza delle gravidanze multiple. (vedere paragrafo 4.6)

Gravidanza extrauterina

Esiste una maggiore possibilità di gravidanza ectopica (comprese le sedi delle tube e delle ovaie) nelle donne che concepiscono dopo la terapia con CLOMID. Sono state segnalate gravidanze multiple, comprese gravidanze intrauterine ed extrauterine simultanee (vedere paragrafo 4.8).

Perdita del prodotto del concepimento e anomalie alla nascita

I dati disponibili dagli studi epidemiologici non mostrano alcuna apparente relazione causa-effetto tra l'esposizione pre-concepimento al clomifene citrato e un aumentato rischio di difetti fetali o qualsiasi particolare anomalia alla nascita (vedere paragrafo 4.6). Tra le anomalie alla nascita segnalate spontaneamente nella letteratura come casi individuali, la percentuale di difetti del tubo neurale è stata elevata tra le gravidanze associate all'ovulazione indotta dal clomifene citrato, ma ciò non è stato supportato da dati derivanti da studi sulla popolazione.

Il medico deve spiegare, in modo chiaro per la paziente, il rischio assunto di ogni gravidanza sia che l'ovulazione sia stata indotta con l'aiuto di CLOMID o sia avvenuta naturalmente.

La paziente deve essere informata dei maggiori rischi della gravidanza associati a determinate caratteristiche o condizioni che possono interessare qualsiasi donna incinta: ad es. età della donna e del partner maschile, storia di aborti spontanei, genotipo Rh, anamnesi mestruale anormale, storia di infertilità (indipendentemente dalla causa), cardiopatia organica, diabete, esposizione ad agenti infettivi come la rosolia, storia familiare di anomalia alla nascita e altri fattori di rischio che possono essere pertinenti alla paziente per il quale CLOMID viene preso in considerazione. Sulla base della valutazione della paziente, può essere indicata una consulenza genetica.

È stato suggerito un possibile aumento del rischio di trisomie e sindrome di Down. Tuttavia, finora, le osservazioni riportate sono troppo poche per confermare o non confermare la presenza di un aumento del rischio che giustificerebbe un'amniocentesi diversa dalle solite indicazioni a causa dell'età e della storia familiare.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene:

- saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio - galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale;
- lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono note interazioni clinicamente rilevanti con altri farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il farmaco non deve essere usato durante la gravidanza.

I dati a disposizione da studi umani epidemiologici non mostrano alcuna relazione causa-effetto apparente tra l'esposizione pre-concepimento a clomifene citrato e un aumentato rischio di difetti fetali o di qualsiasi anomalia specifica alla nascita. Tuttavia, malformazioni congenite in un numero limitato di casi sono state riscontrate in donne trattate con clomifene. Sono state osservate malformazioni su ratti conigli quali è stato somministrato il CLOMID in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanze multiple: L'esperienza clinica ha dimostrato un'aumentata incidenza delle gravidanze multiple quando il concepimento è avvenuto durante un ciclo di terapia con CLOMID. Lo sviluppo follicolare multiplo è relativamente comune durante il trattamento con clomifene citrato; il rischio di gravidanza multipla è aumentato a circa l'8% complessivo per le donne anovulatorie e il 2,6-7,4% nelle donne trattate per infertilità inspiegata. Sia la paziente che il *partner* dovrebbero essere informati, prima di iniziare il trattamento, di tali possibilità e delle potenziali complicazioni di gravidanze multiple.

Malformazioni in gravidanza: L'incidenza globale di malformazioni da gravidanze associate all'uso di CLOMID risulta compresa entro i limiti di quella riferita alla popolazione generale in letteratura. È stato suggerito un possibile aumento del rischio di trisomie e sindrome di Down, ma la scarsità delle osservazioni non consente a tutt'oggi di confermare o meno tale ipotesi e pertanto di giustificare l'amniocentesi sistematica, in assenza di altri fattori quali l'età avanzata o l'anamnesi familiare. È stato riportato un caso di iperplasia primaria persistente del vitreo (PHPV) dopo esposizione materna a 100 mg al giorno di clomifene citrato per circa 3 settimane di gestazione. I potenziali effetti avversi oftalmici del clomifene sul feto sono stati

indagati in studi su ratti e scimmie (vedere paragrafo 5.3). Studi recenti hanno descritto tassi di aborto spontaneo sovrapponibili a quelli osservati in gravidanze spontanee (10% -23%).

Allattamento

Non esistono studi sull'efficacia e sulla sicurezza di CLOMID durante l'allattamento, inoltre, non è noto se CLOMID è escreto nel latte umano. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte umano, CLOMID non dovrebbe essere usato nelle donne durante il periodo dell'allattamento. In alcune pazienti, CLOMID può ridurre la montata latte e il periodo di allattamento

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le pazienti devono essere avvisate che CLOMID può causare disturbi visivi (vedere paragrafo 4.4 e 4.8), tali da compromettere la guida di veicoli o di utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In corso di terapia con CLOMID, possono manifestarsi alcuni tra i seguenti effetti indesiderati come evidenziato anche dall'esperienza post-marketing.

Alle dosi raccomandate gli effetti collaterali non sono cospicui e raramente pregiudicano il trattamento.

La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati elencati di seguito dipende dal dosaggio e dalla durata del trattamento.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate per frequenza, per prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non note: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

I seguenti effetti indesiderati includono quelli riportati con l'uso a breve o a lungo termine.

CONDIZIONI DI GRAVIDANZA, PUERPERIO E PERINATALI	
Molto comune	Pre-eclampsia, Complicazione della gravidanza, Aborto spontaneo.
Comune	Morte fetale, Gravidanza ectopica, Incontinenza cervicale, Travaglio prematuro, Sindrome HELLP, Diabete gestazionale, Placenta previa, Rottura prematura pretermine delle membrane, Distacco prematuro della placenta, Emorragia postpartum, Gravidanza multipla.
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	
Comune	Appetito ridotto
Non nota	Ipertrigliceridemia
Non comune	Aumento anomalo del peso
DISTURBI PSICHIATRICI	

Molto comune	Sbalzi d'umore
Comune	Depressione postpartum
Non comune	Insonnia, Tensione
Non nota	Reazione psicotica NAS, Psicosi paranoide, Ansia, Depressione, Irritabilità, Nervosismo.
ESAMI DIAGNOSTICI	
Molto comune	Test della bromosulfonftaleina anormale ¹
INFEZIONI ED INFESTAZIONI	
Molto comune	Infezione delle vie respiratorie
Non comune	Bronchite
PATOLOGIE CONGENITE, FAMILIARI E GENETICHE	
Non nota	Cataratta congenita
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLO SCHELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	
Molto comune	Dolore dorsale
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	
Molto comune	Capogiro
Comune	Cefalea, Disgeusia
Non comune	Vertigini
Non nota	Convulsioni, Parestesia, Pre-sincope, Sincope, Accidente cerebrovascolare, Trombosi cerebrale, Compromissione neurologica, Disorientamento, Disturbo dell'eloquio.
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	
Non comune	Orticaria, Dermatite allergica, Eritema multiforme o polimorfo, Ecchimosi, Angioedema
Non nota	Alopecia ² , Eruzione cutanea,
PATOLOGIE DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO E DELLA MAMMELLA	
Molto comune	Dolorabilità mammaria, Dolore mammario, Dismenorrea, Ingrossamento ovarico
Comune	Fastidio mammario, Emorragia uterina, Dolore agli annessi uterini, Emorragia anovulatoria
Non comune	Cisti ovarica emorragica, Menorragia
Raro	Sindrome da iperstimolazione ovarica ³ , Torsione annessiale ⁴
Non nota	Esacerbazione di endometriosi preesistente, Spessore endometriale ridotto
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	
Comune	Compromissione della visione, Scotoma, Visione offuscata, Fotofobia, Diplopia, Fotopsia.
Raro	Cataratta
Non nota	Occlusione della vena retinica, Neurite ottica
PATOLOGIE CARDIACHE	

Non nota	Tachicardia, Palpitazioni
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	
Molto comune	Distensione dell'addome ⁵ , Flatulenza
Comune	Fastidio addominale ⁵ , Dolore addominale ⁵ , Nausea ⁵ , Vomito ⁵ , Diarrea ⁵ , Costipazione, Dispepsia, Dolore orofaringeo
Raro	Stitichezza
Non nota	Pancreatite
PATOLOGIE EPATOBILIARI	
Non nota	Transaminasi aumentate
PATOLOGIE RENALI E URINARIE	
Non comune	Poliuria, Pollachiuria
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	
Molto comune	Affaticamento
PATOLOGIE VASCOLARI	
Molto comune	Vampata di calore
Comune	Periflebite ⁶
Non nota	Trombosi venosa profonda
TUMORI BENIGNI, MALIGNI E NON SPECIFICATI (CISTI E POLIPI COMPRESI)	
Non nota	Tumore endocrino, Cancro ovarico, Melanoma maligno

Test della bromosulfonftaleina anormale¹

Una ritenzione di bromosulfonftaleina maggiore del 5% è stata riferita in 32 pazienti delle 141 in cui fu misurata. Altre prove di funzionalità epatica risultarono di solito normali. In uno studio successivo, nel corso del quale le pazienti furono sottoposte a 6 cicli mensili consecutivi di CLOMID (50 e 100 mg al dì per 3 giorni) e di un placebo, le prove BSF furono fatte in 94 pazienti. Valori di ritenzione superiore al 5% furono riscontrati in 11 pazienti di cui 6 trattate con CLOMID e 5 con placebo. Una paziente sviluppò un ittero al 19° giorno di trattamento (50 mg al giorno); la biopsia epatica rivelò una stasi biliare senza segni evidenti di epatite.

Alopecia²

In pochissime pazienti è stata inoltre riscontrata una modesta, reversibile perdita di capelli, quasi sempre durante cicli prolungati di terapia.

Sindrome da iperstimolazione ovarica³

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) è una complicanza iatrogena della stimolazione ovarica, associata quasi esclusivamente alla stimolazione esogena con gonadotropine, ed è solo raramente osservata dopo trattamento con clomifene citrato. A causa della fragilità di ingrossamento delle ovaie nei casi più gravi, l'esame addominale e pelvico deve essere effettuato con estrema cautela.

La OHSS lieve è relativamente comune. I primi segni premonitori di OHSS sono dolore addominale e distensione, nausea, vomito, diarrea e aumento di peso. Sono stati riportati in associazione con OHSS transitorie anomalie della funzionalità epatica e dei test indicativi di disfunzione epatica, che possono essere accompagnate da alterazioni morfologiche della biopsia epatica.

OHSS grave si riscontra raramente; i segni e sintomi includono massiccio

ingrossamento ovarico, aumento progressivo di peso, forte dolore addominale, nausea e vomito, ipovolemia, ascite, oliguria, dispnea, versamento pleurico. Altri segni o sintomi sono: versamento pericardico, anasarca, idrotorace, addome acuto, ipotensione, insufficienza renale, edema polmonare, intraperitoneale ed emorragia ovarica, trombosi venosa profonda, torsione dell'ovaio e difficoltà respiratoria.

Torsione annessiale⁴

La stimolazione ovarica è considerata un'eziologia di torsione ovarica, a causa dell'aumento di volume e di peso degli annessi. La maggior parte dei casi segnalati sono stati associati alla terapia con gonadotropine, e pochi sono stati associati al trattamento con clomifene citrato. Non ci sono prove sufficienti sui ruoli delle gonadotropine e della terapia con clomifene citrato sull'insorgenza della torsione dell'ovaio.

Sebbene la torsione degli annessi sia rara, i pazienti devono essere informati su questo possibile rischio, e il farmaco deve essere utilizzato solo quando indicato.

⁻⁵: tale effetto indesiderato può essere segno o sintomo di lieve sindrome da iperstimolazione ovarica.

Periflebite⁶: di pertinenza oculare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse".

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di intossicazione acuta.

Possibili segni e sintomi di intossicazione cronica sono: nausea e/o vomito, vampate vasomotorie, annebbiamento della vista e scotomi, dolore addominale e/o pelvico, aumento di peso e ascite.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: stimolanti sintetici dell'ovulazione
codice ATC: G03GB

Il principio attivo del CLOMID è rappresentato dal clomifene citrato, estrogeno di sintesi per uso orale, non steroideo, efficace nell'indurre l'ovulazione in donne con cicli anovulatori e con cicli a fase luteinica insufficiente.

Il clomifene è costituito da una miscela racemica di due isomeri, denominati rispettivamente cis-clomifene e trans-clomifene, ed è stato isolato nel corso di ricerche su analoghi e derivati del clorotrianisene, di cui era stato evidenziato l'impiego nella

cura di situazioni patologiche estrogeno-dipendenti e nella capacità di indurre ovulazione.

I numerosi studi di ordine farmaco-biologico condotti nell'animale hanno rilevato che il clomifene si comporta da debole estrogeno e da antiestrogeno.

Il farmaco è risultato in grado di bloccare il ciclo estrale nella ratta normale, di impedire l'effetto uterotrofico di estrogeni in ratte normali o castrate, di ostacolare l'azione antiovulatoria degli estrogeni naturali e di impedire la fissazione degli estrogeni veri naturali a livello dei recettori specifici uterini, mammari e verosimilmente anche ipotalamici. L'attività antiestrogena del clomifene risulta essere legata ad un'azione centrale esplicata sull'ipotalamo e sull'ipofisi. Il composto, grazie all'azione di blocco dei recettori ipotalamici per gli estrogeni ed al conseguente aumento della secrezione delle gonadotropine ipofisarie (in particolare del FSH che a livello ovarico agisce specificatamente sui meccanismi di maturazione follicolare), mima il fisiologico incremento premenstruale della gonadotropina follicolo-stimolante in modo che questa, a sua volta, possa dare l'avvio alla maturazione di una serie di follicoli, come avviene normalmente all'inizio di ogni ciclo. Il clomifene, pertanto, crea i presupposti per la successiva ovulazione indotta dal feed-back positivo che gli elevati tassi estrogenici raggiunti produrranno a livello ipofisario.

Il clomifene è privo sia di un'azione androgena che antiandrogena; non determina effetti sull'asse ipofisi-surrene e sull'asse ipofisi-tiroide; non modifica, anche a dosi notevolmente superiori a quelle raccomandate in clinica, il tracciato ecografico basale, né influenza i normali valori relativi alla pressione arteriosa ed al respiro. Il farmaco determina un aumento della temperatura basale, mentre non modifica, o in alcuni casi accentra, la normale apparizione delle modificazioni citologiche vaginali tipiche dell'attività progestinica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il clomifene viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale ed è prevalentemente escreto attraverso le feci. L'emivita plasmatica, in studi condotti con prodotto marcato, è stata stimata in 24 ore per somministrazione endoperitoneale nel ratto e in 48 ore per via endovenosa nella scimmia.

L'esistenza di una circolazione entero-epatica è stata evidenziata sia nel ratto che nella scimmia. In quest'ultima specie animale, dopo sei giorni dal trattamento orale, quando circa il 90% della dose somministrata era stata già eliminata con le feci e, in minor misura, con le urine, la massima concentrazione residua di ^{14}C è stata rinvenuta nel fegato e nella bile; mentre quantità minime sono state riscontrate nelle surrenali, nel tessuto oculare, nel pancreas, nell'ipofisi e nelle ovaie. Per via endovenosa, alti livelli di ^{14}C sono stati riscontrati nel tessuto oculare sia nel ratto che nel coniglio e nella scimmia. Il *pattern* di distribuzione dei due isomeri nei vari tessuti ed organi è risultato molto simile a quello del clomifene contenente la miscela delle forme *cis* e *trans* del clomifene, in quanto le più alte concentrazioni sono state ottenute nel fegato, surrene, occhio, ovaia ed ipofisi. È stata solo notata una maggiore affinità del *trans*-clomifene per il tessuto adiposo, ciò porterebbe a spiegare la lenta e bifasica escrezione di questo isomero.

Anche gli studi condotti nell'uomo con il farmaco marcato con ^{14}C hanno indicato che l'assorbimento, dopo somministrazione orale, è rapido e che l'eliminazione avviene prevalentemente con le feci, per il 51% entro i primi 5 giorni, mentre il composto

residuo ed i suoi metaboliti sono eliminati lentamente nelle successive 5 settimane, molto probabilmente attraverso un *pool* ricircolatorio entero-epatico. In pazienti trattati con 100 mg di clomifene sono stati trovati nel plasma, alla 3^a ora dopo la somministrazione, concentrazioni dei due isomeri pari a 14,6 ng/ml e 30,4 ng/ml rispettivamente per il cis-clomifene ed il trans-clomifene; alla dose di 150 mg tali valori erano rispettivamente di 42,3 e 80,9 mg/ml.

Il clomifene viene metabolizzato dagli enzimi microsomiali dell'animale da esperimento con formazione di desetilclomifene, 4-idrossiclomifene e clomifene-N-ossido.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La tossicità acuta del clomifene risulta molto bassa sia per somministrazione orale che parenterale. Nel topo la DL50, ottenuta nei diversi laboratori, è risultata di 1700-1919 mg/kg per via orale, di 350-390 mg/kg per via endoperitoneale e di 86 mg/kg per via endovenosa. Nel ratto la tossicità acuta è ancora più bassa, risultando la DL50 per via orale di 5504-5750 mg/kg e per via endoperitoneale di 449-530 mg/kg. Questi dati indicano che i valori delle DL50 calcolati nel topo e nel ratto per via orale si rivelano rispettivamente di circa 1919 e 5750 volte superiori alle dosi del farmaco raccomandate in clinica. I risultati delle prove comparative eseguite per via endoperitoneale ed orale hanno, inoltre, indicato che non esistono delle sostanziali differenze tra i valori delle DL50 riscontrati per il clomifene e per i suoi due esomeri cis-clomifene e trans-clomifene.

Tossicità cronica

I risultati delle prove di tossicità cronica per trattamenti ripetuti di 53 settimane per via orale nel ratto e nel cane (dosi di 5, 15 e 40 mg/kg/die) e di 180 giorni nel *minipig* (5, 40 mg/kg/die) hanno rilevato che la somministrazione di clomifene può determinare, solo a dosi superiori a quelle usate in terapia, alcuni effetti indesiderati che vanno attribuiti alla peculiare attività farmacodinamica del composto. Infatti, le variazioni riscontrate nel peso corporeo e la comparsa di alopecia possono essere riportate all'attività estrogena svolta dal farmaco, in quanto è noto che gli estrogeni sopprimono il peso corporeo e producono alterazioni sulla crescita del pelo. La comparsa della cataratta nel ratto può essere una conseguenza dell'azione esercitata dal clomifene sul metabolismo del colesterolo che si traduce in un aumento del desmosterolo.

Fertilità e teratogenicità

Gli effetti tossici riscontrati sul sistema riproduttivo, sia nei maschi che nelle femmine, possono rappresentare il risultato dell'attività farmacologica svolta dal clomifene, con particolare riferimento al suo peculiare meccanismo d'azione a livello centrale. Il clomifene somministrato nel topo, nel ratto e nel coniglio durante gli studi di riproduzione ha determinato, a dosi generalmente più elevate di quelle raccomandate in clinica, effetti indesiderati sulla fertilità, gestazione e sullo sviluppo fetale e neonatale. Queste modificazioni, che devono essere attribuite all'azione estrogenica del farmaco, sembrano essere condizionate dalla specie animale impiegata nelle esperienze, considerando che nella scimmia non sono stati rilevati effetti teratogeni

anche a dosi notevolmente superiori a quelle impiegate nella donna.

Malformazioni sono state osservate su ratti e su conigli ai quali è stato somministrato il CLOMID in gravidanza; pertanto il farmaco non deve essere somministrato durante la gravidanza.

E' stata osservata cataratta nel feto del ratto, ma non della scimmia: la formazione di cataratta congenita nel ratto appariva dose-dipendente e risultava assente in caso di esposizione a 2 mg/kg di clomifene citrato, presente in 3 dei 128 feti esaminati a 10 mg/kg e nel 61% dei 50 mg/kg e 200 mg/kg. Le uniche altre anomalie oculari osservate sono stati colobomi tra gli esposti ai 50-200 mg/kg.

Genotossicità

Le prove di mutagenesi condotte *in vitro* mediante i tests di Ames e di riparazione del DNA e quelle eseguite *in vivo* mediante la valutazione delle aberrazioni cromosomiche nel test del micronucleo hanno dato dei risultati negativi nel senso che non hanno posto in evidenza effetti mutageni esercitati dal clomifene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, lattosio, amido di mais solubile, magnesio stearato, amido di mais, ossido di ferro giallo.

6.2 Incompatibilità

Non sono stati evidenziati casi di incompatibilità specifiche.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 10 compresse da 50 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRUNO FARMACEUTICI S.p.A. - Via delle Ande, 15 - 00144 ROMA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 020773026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco