

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clomilen 50 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 117 mg de lactose monohydraté.

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 une patiente 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 œstroprogestatif, un régime posologique de 50 mg/jour, pendant 5 jours, doit être commencé le 5^{ème} ou aux environs du 5^{ème} 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 30^{ème} 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 patientes 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.

Le traitement cyclique à long terme n'est pas recommandé car, d'une part, l'innocuité du traitement cyclique à long terme n'a pas été démontrée de manière définitive, et d'autre part, si un succès thérapeutique doit être obtenu, il s'observe en général au cours des six premiers cycles de traitement.

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 :

Le citrate de clomifène 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-contrôle de la thyroïde ou de la glande surrénale.

Néoplasies œstrogène-dépendantes.

Troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.

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 œstrogénique, la prudence s'impose en cas de thrombophlébites ou d'antécédents d'affections thromboemboliques et d'hypertension sévère non traitée.

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 les 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'œstrogènes 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 heures 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 le citrate de clomifène 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 associées au traitement par le citrate de clomifène est de 7,9 % dont 6,9 % sont gémellaires et 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.

Grossesses ectopiques

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 citrate de clomifène.

Avortement-Anomalies congénitales

Malgré des cas isolés d'anomalies congénitales signalés après un traitement par citrate de clomifène, il n'a pas été démontré que le citrate de clomifène 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 rapportée 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 19^{ème} jour après la conception ou entre le 20 et le 35^{ème} 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

Il faut avertir que les patientes qu'une vision trouble ou d'autres symptômes visuels tels que des taches ou des flashes (scotomes scintillants) peuvent occasionnellement survenir pendant ou peu après la thérapie par citrate de clomifène. Ces troubles visuels sont généralement réversibles ; on a néanmoins rapporté des cas de troubles visuels persistants, y compris après l'arrêt du traitement par citrate de clomifène 50 mg. Les troubles visuels peuvent être irréversibles, spécialement dans les cas où d'augmentation posologiques ou de la durée de la thérapie. On ne comprend pas la signification de ces symptômes visuels. Si la patiente présente des symptômes visuels, il faut interrompre le traitement et réaliser une évaluation ophtalmologique complète. 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 (voir rubriques 4.7 et 4.8).

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 pas établi une association entre les médicaments utilisés dans le traitement de l'infertilité, y compris le citrate de clomifène, et une augmentation du risque de cancer ovarien. Certaines études suggèrent qu'un usage prolongé du citrate de clomifène (pendant 1 an ou plus) peut renforcer le risque de développer une tumeur de l'ovaire invasive ou à la limite de la malignité. En raison de l'incertitude relative au risque accru de cancer de l'ovaire, une thérapie à long terme par cycles thérapeutiques de plus de 6 mois n'est généralement pas conseillée.

La prudence est de rigueur lorsque l'on utilise le citrate de clomifène 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 les comprimés de citrate de clomifène (voir rubrique 4.8 « Effets secondaires »). Des antécédents familiaux d'hyperlipidémie et l'utilisation de citrate de clomifène à des doses supérieures aux doses recommandées et/ou un traitement de longue durée ont été associées 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, les patients souffrant d'une galactosémie congénitale, d'une intolérance héréditaire au fructose, d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, d'un déficit en lactase ou un déficit en sucrase-isomaltase de devraient pas prendre ce médicament.

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

Lors de l'administration concomitante de citrate de clomifène (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 citrate de clomifène 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 : avortement - anomalies congénitales ».

Allaitement

L'administration de citrate de clomifène 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

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 citrate de clomifène 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.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques, il est apparu que les effets 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, vomissements (2,2 %), inconfort au niveau des seins (2,1 %), symptômes visuels (1,5 %), céphalées (1,3 %) et petits saignements intercurrents ou ménorragie (1,3 %).

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ou fréquence indéterminée.

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

Très rares : apparition ou l'aggravation de tumeurs/néoplasmes endocriniens ou endocrinodépendants.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

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

Affections psychiques

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, présence de taches ou de flashes (scotomes scintillants), phosphènes, diminution de l'acuité visuelle.

Rare : cataracte, névrite optique.

Fréquence indéterminée : images récurrentes, modifications électrorétinographiques, spasmes des artérioles rétiniennes, 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, réactions allergiques, érythèmes multiforme, ecchymoses, œdèmes angioneurotiques.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : à doses élevées : hyperstimulation ovarienne importante, développement ou augmentation du risque de développer un kyste, développement ou aggravation d'une endométriose ovarienne préexistante.

Rare : à la posologie recommandée : hyperstimulation ovarienne.

Fréquence indéterminée : tension mammaire, hyperménorrhée, saignements inter-menstruels, 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 sanguin de desmostérol (en cas d'usage prolongé).

Description d'effets secondaires sélectionnés

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Prise de poids

Une hypertriglycéridémie (fréquence inconnue), dans certains cas avec pancréatite, a été observée chez les 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, des phosphènes et une diminution de l'acuité visuelle. 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 le citrate de clomifène comprimé. Les troubles visuels peuvent être irréversibles, surtout en cas d'augmentation de la posologie ou de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

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.

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 le citrate de clomifène comprimé. Voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

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

Investigations

Si le citrate de clomifène 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 le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes et les symptômes de surdosage consistent en nausées - vomissements, bouffées de chaleur, 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'œstrogènes).

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 œstrogènes Code ATC : G03GB02.

Mécanisme d'action

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

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

La réponse ovulatoire à un traitement cyclique par le citrate de clomifène semble être 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 du 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 fèces 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 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 mutagénicité standards et de carcinogénicité à long terme n'ont pas été menées pour évaluer le potentiel carcinogène du citrate de clomifène.

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

Silice colloïdale anhydre, lactose monohydrate, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, carboxyméthylamidon sodique.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

CLOMILEN est disponible en boîte de 10 comprimés emballés dans des plaquettes thermoformées (PVC/Alu).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Sans objet

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

Exphar sa
Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines
BELGIQUE
Téléphone : +32 (0)67 68 84 19
Fax : +32 (0)67 68 84 05

8. DISPENSATION

Vente sans ordonnance
Liste I

Vente sur ordonnance

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,

E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, District Alwar (Raj.)
INDE
Téléphone : 91 11 259 20 748
Fax : 91 11 259 20 747

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Mars 2021.