

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

Clostilbegyt® tablets  
Клостилбегит таблетки

ИЗПЪЛЗВАНЕТО НА СЪЛЪБИТЕ НАИМЕНОВАНИЕТО	
ФУНКЦИОНАЛНО НАИМЕНОВАНИЕ	
разрешение за употреба № П-8108/13.10.25	
043/23.09.03	Милел...

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетките съдържат 50 mg от лекарственото вещество clomiphene citrate.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

Описание на таблетките: бели или жълтеникаво-бели, с дисковидна форма, плоски, със скосени ръбове, без миризма таблетки, маркирани с "CLO" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични приложения

Стимулиране на овулацията при ановулаторни цикли.  
Нарушения на овулацията поради централна хипоталамусна недостатъчност.  
Вторична аменорея от различен произход.  
Олигоменорея.  
Постконтрацептивна аменорея.  
Галакторея от нетуморен произход. Синдром на Stein-Leventhal.  
Синдром на Chiari-Frommel.  
Олигоспермия.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Вместо използването на фиксирана схема, дозирането трябва да се определя индивидуално в зависимост от овариалната чувствителност (реактивност) на пациентката. При менструален цикъл с кървене се препоръчва лечението да започне на 5-ия ден от цикъла.

Схема I: 50 mg дневно в продължение на 5 дни, като междуременно овариалната реакция трябва да се следи чрез клинични и лабораторни изследвания.

Овулацията настъпва обикновено между 11-ия и 15-ия ден от цикъла.

Схема II: трябва да се проведе, ако Схема I не е била успешна. Трябва да се приложат дневни дози от 100 mg в продължение на 5 дни, като започне 5-ия ден на следващия цикъл. Ако след този курс не се предизвика овулация, същата схема (100 mg) може да бъде повторена. В случай, че след първото приложение



липсва овулация, след прекъсване от три месеца може да се проведе допълнителен 3-месечен курс на лечение. След това не се препоръчва продължаване на лечението. Доколкото е възможно, общата доза в рамките на един цикъл не трябва да превишава 750 mg.

При постконтрацептивна аменорея трябва да се приложи доза от 50 mg дневно; обикновено 5-дневен курс на лечение е успешен дори при Схема I.

При олигоспермия трябва да се прилага доза от 50 mg дневно в продължение на 6 седмици.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

Зрителни нарушения

Заболявания на щитовидната или надбъбречните жлези

Бременност и кърмене.

Чернодробни заболявания, увредена чернодробна функция.

Овариална киста.

Неоплазми, и особено – хормонално зависими тумори.

Първична хипофункция на хипофизната жлеза.

Кръвотечение в гинекологията от неизвестен произход.

#### 4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба

Препоръчва се контрол на чернодробната функция.

Преди започване на лечението трябва да се проведат обстойни гинекологични изследвания.

Лечението може да започне при обща екскреция на гонадотропини с урината в норма или под границата на нормата, яйчниците са нормални при палпация и при нормални функции на щитовидната и надбъбречната жлези. При липса на овулация, преди започване на лечение трябва да бъдат изключени всички други възможни форми на инфертилитет или те да бъдат лекувани.

При установяване на уголемяване и кистозна трансформация на яйчниците лечението трябва да бъде прекратено до възвръщане на нормалната им големина.

В тези случаи лечението може да продължи като се прилагат по-ниски дози или се съкрати продължителността на лечение, като яйчниците се наблюдават по време на лечението.

Поради трудности при определяне времето на овулацията и лутеалната недостатъчност след лечение с Clostilbegyt, препоръчва се профилактичното приложение на прогестерон при настъпване на бременност.

Лекарството се прилага при непрекъснат контрол от специалист.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

Не са известни.



#### 4.6 Бременност и лактация

Бременността и кърменето са абсолютни противопоказания за приложение на Clostilbegyt.

#### 4.7 Шофиране и работа с машини по време на лечение с Clostilbegyt

Поради преходните зрителни нарушения, наблюдавани в началото на лечението, шофирането или извършването на дейности с повишен риск от инциденти не се препоръчват.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обикновено се проявяват само след прилагане на високи дози.

Рядко (> 1%):

От страна на организма като цяло: вазомоторна реакция на зачервяване.

Стомашно-чревни: гадене, повръщане

От страна на нервната система: главоболие, замаяност, уморемост.

От страна на сетивните органи: зрителни нарушения (фотопизми, диплопия, намаляване на зрителната острота, фотофобия).

Гинекологични: масталгия, абдоминален дискомфорт (или дискомфорт в малкия таз), метрорагия, увеличение на яйчниците.

Много рядко (< 1%):

Стомашно-чревни: запек, диария, синдром на остър корем.

От страна на нервната система: психическо изтощение, напрегнатост, замаяност, потиснатост, безсъние.

Кожа: обрив, уртикария, алергичен дерматит, обратима алопеция.

Гинекологични: колпоксероза.

Урологични: полиурия и увеличена честота на уриниране.

Други: увеличен апетит, наддаване или загуба на тегло.

Вазомоторното зачервяване изчезва след прекратяване на лечението. Може да се развие кистозно увеличение на яйчниците, най-често това става при синдрома на Stein-Leventhal. Яйчниците могат да се увеличат дори до 4-8 cm, в такива случаи трябва да се контролира базалната температура и при поява на бифазна температурна крива лечението трябва да се прекрати.

При лечението двуплодна бременност настъпва по-често отколкото при останалата популация.

#### 4.9 Предозиране

Симптоми: гадене, повръщане, вазомоторно зачервяване, зрителни нарушения (намаление на зрителната острота, скотоми), увеличаване на яйчниците с коремна болка или болка в малкия таз.

След елиминиране на лекарственото вещество се препоръчва поддържащо лечение.



Няма данни за възможност за диализа на лекарството.

## 5.0 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамика

**Фармакотерапевтична група:** антиестроген, стимулатор на овулацията  
**АТС код:** G03G B02

Лекарственото вещество с антиестрогенен ефект селективно инхибира свързването на естрадиола с хипоталамусните естрогенни рецептори и така стимулира овулацията чрез продукция на гонадотропин по механизма на обратната връзка.

### 5.2 Фармакокинетика

След перорално приложение *clomiphene* се резорбира добре в стомашно-чревния тракт. Вследствие на здравето свързване с плазмените протеини елиминирането от плазмата е бавно (време на полуживот 5-7 дни). *Clomibegyt* и неговите метаболити претърпяват ентерохепатален кръговрат и кумулират в мастната тъкан. Вследствие на метаболизма на *clomiphene* се получават стабилни съединения с антиестрогенна активност; изходното съединение и метаболитите се екскретират главно с фекалиите, обикновено в рамките на 3 седмици.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра интоксикация

Интравенозно	LD <sub>50</sub>	160 (130 - 197) mg/kg	при плъхове
Перорално	LD <sub>50</sub>	830 (647 - 1064) mg/kg	при плъхове
Интравенозно	LD <sub>50</sub>	168 (151,4 - 186,5) mg/kg	при мишки
Перорално	LD <sub>50</sub>	1500 (1261 - 1784) mg/kg	при мишки

Изпитване за хронична токсичност:

Плъховете бяха третираны ежедневно в продължение на 53 седмици с *clomiphene* в дози 5, 15 или 40 mg/kg. Максимално поносимата доза беше 40 mg/kg дневно. При прилагането на всяка от дозите бе отбелязано известно намаление в консумацията на храна и растежа, но не бяха наблюдавани значими хематологични увреждания. Инхибирането на гонадотропина доведе до патологични промени на гениталиите, както при мъжките, така и при женските плъхове. При някои животни бе наблюдавана загуба на козина, чиято степен зависеше от дозата и беше право пропорционална на продължителността на третиране. От 29-те животни, третираны с доза 40 mg/kg дневно, 4 развиха



катаракта. В един от случаите този ефект настъпи само след 30 седмици. Не се появи катаракта при животните, получавали дози по 25 или 10 mg/kg дневно в продължение на 53 седмици. Clomiphene в дози 5, 15 или 40 mg/kg беше приложен и на кучета за период от 53 седмици. Не бяха отбелязани значими промени в приема на храна, телесната маса или в кръвната картина. Стойностите на серумните трансминази, алкалната фосфатаза, билирубина и кръвната захар останаха в границите на нормата. Дневни дози над 5 mg/kg причиниха увреждане на гениталиите, съответстващи на гонадотропин-инхибиращия ефект, регистриран при опити на животни. Не бе отбелязана поява на катаракта; само в края на 53-та седмица в окото на едно от животните се появи точковидна грануларна непрозрачност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Помощни вещества

Освен лекарственото вещество Clomiphene citrate Ph.Eur., всяка таблетка съдържа още като помощни вещества: Gelatin Ph.Eur., Lactose Ph.Eur., Magnesium stearate Ph.Eur., Potato starch Ph.Eur., Stearic acid NF, Talc Ph.Eur.

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок на годност

5 години

### 6.4 Препоръки за съхранение

Да се съхранява под 30°C.

### 6.5 Вид и състав на опаковката

Вид на опаковката: бутилка или блистер.

Бутилка: от тъмно стъкло, съдържа 10 таблетки. Празното пространство е запълнено с материя от вискозни нишки. Затворена е с бяла полиетиленова шракваща капачка. Бутилката, заедно с листовката за пациента е поставена в картонена кутия.

Блистер: един блистер (PVC/PVdC фолио отдолу и напечатано алуминиево фолио отгоре) съдържа 10 таблетки. Блистерът, заедно с листовката за пациента е поставен в картонена кутия.



**6.6 Инструкции за употреба/съхранение**

Виж точка 4.2

**7. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.  
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.  
HUNGARY  
Phone: (36-1) 265 5555  
Fax: (36-1)265 5529

**8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕГИСТРАЦИЯТА**

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.  
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.  
HUNGARY  
Phone: (36-1) 265 5555  
Fax: (36-1)265 5529

**9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

980 0214/30.07.1998  
II-1140/30.07.1998

**10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТЕРА**

**11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юли, 2003

