

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CLOMIFEN 50 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 50 mg klomifeenisitraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, halkaisija noin 7 mm ja korkeus noin 4 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Naisilla: Munasolun irtoamishäiriöt. Klomifeeni saa aikaan normaalin ovulaation, kun munasolun irtoaminen on estynyt. Amenorreatoilla klomifeeni saattaa käynnistää normaalin kuukautiskierron. Valmistetta voidaan käyttää myös hyperplasia cystica glandularis -vuotohäiriöiden hoidossa.

Miehillä: Oligotsoospermia normogonadotrooppisilla miehillä, joiden FSH-taso (follikkeliä stimuloiva hormoni) on viitealueen alarajalla tai lievästi laskenut.

Käyttörajoitus: Valmistetta saa käyttää vain gynekologin tai urologin tai alan sairaalassa työskentelevän lääkärin valvonnassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Naiset: Ovulaation induktioon 50–100 mg päivässä 5 vuorokauden ajan kuukautiskierron 5.–9. päivänä, tai 3.–7. päivänä, jos lääkkeen katsotaan häiritsevän servikstekijää. Klomifeenia tulisi antaa joko normaalin vuodon jälkeen tai, jos potilaalla on amenorrea tai oligomenorrea, provosoidun vuodon jälkeen.

Miehet: 50 mg vuorokaudessa 2–3 kuukauden ajan, minkä jälkeen pidetään 2–3 viikon tauko riippuen LH-arvoista (luteinisoiva hormoni). Hoitoa voidaan jatkaa näin 6 kuukauteen asti. Siittiöpitoisuutta tulee tarkkailla sperma-analyysin avulla hoidon aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Raskaus, diagnosoimaton kohtuverenvuoto, maksasairaus, kohdun limakalvon syöpä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmistetta saa käyttää vain gynekologin tai urologin tai alan sairaalassa työskentelevän lääkärin valvonnassa. Suuria annoksia käytettäessä on eräissä tapauksissa havaittu voimakasta munasarjojen suurentumista, verenpurkaumia ja munasarjojen hyperstimulaatiota. Lapsettomuuden syyn tulee olla selvitetty ja naiselle tulisi kertoa monisikiöraskauden mahdollisuudesta klomifeenia käytettäessä. Valmistetta ei pidä antaa munasolun irtoamisen jälkeen, koska kuukautiskierto voi pidentyä.

Klomifeenin vaikutukset keltarauhaseen riippuvat annoksen suuruudesta. Pienet klomifeeniannokset vaikuttavat heikon estrogeenin tavoin luteinisoivasti ja lisäävät LH-reseptoreita ja täten progesteronisynteesiä. Suuret annokset toimivat antiestrogeeninä luteolyttisesti ja salpaavat LH-reseptoreita, jolloin tuloksena on progesteronisynteesin väheneminen. Nämä seikat tulisi ottaa huomioon erityisesti, kun käytetään yli 100 mg:n päiväannoksia, jolloin loppukierron aikana kannattaa hoitoon lisätä luonnollista progesteronia tai koriongonadotropiinia (hCG). Suuria annoksia käytettäessä on eräissä tapauksissa havaittu voimakasta munasarjojen suurentumista, johon on joskus liittynyt verenpurkaumia. Potilasta tulee kehottaa kertomaan lääkäriilleen vatsan tai lantion alueen kivuista, jotka voivat olla merkki munasarjarakkuloista. Näköhäiriöitä on esiintynyt harvoissa tapauksissa. Jos potilaalla ilmenee näköhäiriöitä Clomifen-hoidon aikana, lääkitys on lopetettava. Valmisteen ei ole havaittu vaikuttavan haitallisesti lisämunuaisiin tai aivolisäkkeeseen.

Joidenkin raporttien mukaan pitkäaikainen klomifeenihoito suurentaa mahdollisesti munasarjasyövän riskiä. Tutkimustulokset ovat tapausten vähäisyyden vuoksi varsin epävarmoja. Klomifeenia ei kuitenkaan suositella käytettäväksi kuutta sykliä kauemmin.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaat, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, eivät saa käyttää tätä lääkettä: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tiedossa

4.6 Raskaus ja imetys

Klomifeenia ei saa antaa naiselle, jos hänen epäillään olevan raskaana. Eläinkokeissa klomifeeni on osoittautunut teratogeeniseksi aineeksi, ja ihmisellä klomifeenin on raportoitu aiheuttaneen synnynnäistä retina-aplasiaa. Jos kuukautisvuoto on niukkaa ja peruslämpö ei laske normaalille ovulaatiota edeltäneelle tasolle, tämä voi merkitä raskauden alkamista tai munasarjarakkuloiden muodostumista hyperstimulaation seurauksena. Kummassakin tapauksessa asia on varmistettava ennen uuden klomifeenihoidon aloittamista. Annosteluohjetta on noudatettava tarkoin.

Koska klomifeenia voi erittyä vähän siemennesteeseen, miehen on lopetettava hoito heti, jos vaimon epäillään olevan raskaana.

Useissa tapauselostuksissa kuvaillaan hermostoputkivaurioiden, erityisesti anenkefalian ja spina bifidan, olevan tavallista yleisempiä lapsilla, jotka syntyvät klomifeenilla käynnistetyn ovulaation seurauksena. Mitään yhteyttä klomifeenin ja hermostoputkivaurioiden välillä ei kuitenkaan ole tutkimuksissa todettu. Subfertiliteetti saattaa myös olla hermostoputkivaurion riskitekijä. Myös muunlaisia synnynnäisiä epämuodostumia on ilmennyt klomifeeni-induktion jälkeen, mutta tutkimukset eivät ole kuitenkaan osoittaneet, että lääkkeellä olisi osuutta kongenitaalisten vaurioiden syntyyn.

Klomifeenin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tutkimustietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Näköhäiriöitä on ilmennyt harvoissa tapauksissa, ja lääkitys tulee silloin lopettaa. Näköhäiriö voi huonontaa ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Naiset: Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat palautuva munasarjojen suurentuminen ja rakkuloiden muodostuminen, kuumat aallot, mahan tai lantion alueen vaivat ja kivut, joihin joskus liittyy pahoinvointia tai oksentelua. Rintojen aristusta, epänormaaleja kohtuverenvuotoja, emättimen kuivuutta, painonnousua, päänsärkyä ja lisääntynyttä virtsaamistarvetta on myös esiintynyt. Ohimenevää näön hämärtymistä voi ilmetä. Iho-oireita, kuten urtikariaa, on raportoitu harvoin, samoin hiustenlähtöä. Keskushermosto-oireina voi esiintyä huimausta, hermostuneisuutta, unettomuutta ja masentuneisuutta. Muutoksia maksan toimintakokeiden tuloksissa on joskus ilmennyt.

Miehet: Lievää pahoinvointia ja turvotusta saattaa esiintyä. Muita mahdollisia sivuvaikutuksia ovat gynekomastia, aggressiivinen käyttäytyminen, depressio ja ihoallergia.

4.9 Yliannostus

Suuria annoksia käytettäessä on eräissä tapauksissa havaittu voimakasta munasarjojen suurentumista, verenpurkauksia ja hyperstimulaatiota. Näköhäiriöitä on esiintynyt harvoissa tapauksissa. Yliannostuksen hoito on oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gonadotropiinit ja muut ovulaation stimuloijat, synteettiset ovulaation stimuloijat

ATC-koodi: G03GB02

Klomifeenisitraatti on synteettinen antiestrogeeni, jossa ei ole steroidirunkoa.

Naiset: Klomifeenin vaikutus perustuu sen antiestrogeenisuuteen, joka tulee esiin sekä sentraalisissa että perifeerisissä pääte-elimissä.

Klomifeeni poistaa sentraalisesti estrogeenien aiheuttaman gonadotropiinierityksen jarrutusvaikutuksen eli niin sanotun negatiivisen feedbackin. Näin gonadotropiinieritys ja sen seurauksena myös estrogeenieritys lisääntyvät. Munasolu irtoaa estrogeenierityksen voimakkaan lisääntymisen jälkeen 7–12 vuorokauden kuluttua viimeisestä annoksesta, jos estrogeenitason nousua seuraa LH-tason nousu (niin sanottu positiivinen feedback). Perifeerisissä kudoksissa biologiset estrogeeni-indeksit, esimerkiksi kohdunkaulan liman venyvyyden tai irtosolunäytteen estrogeeni-indeksit, pienenevät aluksi klomifeenin antiestrogeenisuuden takia. Estrogeenierityksen lisääntyminen näkyy myöhemmin myös perifeerisissä biologisissa kokeissa. Klomifeenilla on ilmeisesti myös suora stimuloiva vaikutus munasarjoihin. Ovulaation induktion onnistuminen edellyttää yleensä kohtalaista omaa estrogeenieritystä klomifeenin vaikutusmekanismin vuoksi.

Positiivinen progestiinikoetus ennen klomifeenihoitoa johtaa todennäköisesti suotuisaan hoitotulokseen.

Miehet: Aivolisäkkeen LH säätelee miehen Leydigin solujen testosteronisynteesiä ja -eritystä, ja FSH voimistaa tätä LH:n vaikutusta sekä lisää LH-reseptorien määrää Leydigin soluissa. Toisaalta lisääntyvä testosteroni estää LH:n eritystä negatiivisen palautejärjestelmän kautta. Ilmeisesti sekä kivesten erittämä testosteroni että testosteronista ja androsteenidionista peräisin oleva estradioli toimivat LH:n jarruttajina. FSH vaikuttaa yhdessä testosteronin kanssa Sertolin solujen toimintaan ja sitä kautta spermatogeneesiin. Spermatogeneesin heikkous aiheuttaa FSH-tason nousun. Sertolin solujen normaali toiminta ja spermatogeneesi edellyttävät testosteronin läsnäoloa, vaikka säätelyä tapahtuu myös germinaalisen epiteelin tuottaman, FSH:n eritystä estävän polypeptidin eli inhibiinin kautta.

Klomifeenia on käytetty oligotsoospermiapotilaiden hoitokokeiluissa jo vuodesta 1964. Kirjallisuuden mukaan hoitoa on jatkettava 7 kuukauden ajan. Jos potilaat valitaan oikein, vaste klomifeenille on erittäin hyvä.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu klomifeeni imeytyy hyvin. Lääkeaine ja sen metaboliitit erittyvät pääasiallisesti ulosteiden mukana ja vähäisemmässä määrin virtsan mukana. Melko pitkä puoliintumisaika (noin 5–7 vuorokautta) johtuu paljolti lääkeaineen sitoutumisesta plasman proteiineihin, enterohepaattisesta kierrosta ja kertymisestä rasvakudokseen. Klomifeenisitraatti aiheuttaa nousua seerumin SHBG-tasoissa. Aktiivisia metaboliitteja, joilla on myös pitkä puoliintumisaika, saattaa syntyä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti,
mikrokiteinen selluloosa,
liivate,
esigelatinoitu maissitärkkelys,
talkki,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

hypromelloosi E5,
makrogoli 6000,
punainen rautaoksidi (E172)
titaanidioksidi (E 171),
talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (+15–25 °C)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 tablettia. Muovitölkki (HDPE), muovikansi (LDPE).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1605

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.6.1965 / 16.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.12.2008