

1. Bezeichnung des Arzneimittels

CLOMIFEN® Ferring 50 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 50 mg Clomifencitrat entsprechend 33,94 mg Clomifen

Sonstiger Bestandteil:

Jede Tablette enthält 67,5 mg Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Runde, beigefarbene, biplane Tabletten mit Facette.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Bei Frauen mit Kinderwunsch und funktioneller weiblicher Sterilität als Folge einer normoprolaktinämischen hypothalamisch-hypophysären Dysfunktion, wie Lutealinsuffizienz, anovulatorische Zyklen und Amenorrhoe mit nachweisbarer endogener Estrogenproduktion und normalen oder niedrigen FSH-Spiegeln.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**Dosierung

Die Behandlung mit CLOMIFEN® Ferring darf nur unter Kontrolle eines Arztes durchgeführt werden. Dosierung sowie Beginn und Dauer der Therapie werden vom behandelnden Arzt festgelegt und dürfen keinesfalls überschritten werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt im ersten Behandlungszyklus eine Tablette täglich über 5 Tage. Die Tablette soll unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Falls eine weitere Therapie erforderlich ist, bestimmt der behandelnde Arzt den Zeitpunkt und die Dosierung für eine erneute Anwendung von CLOMIFEN® Ferring. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Verabreichung von CLOMIFEN® Ferring während der Frühschwangerschaft sollte während sämtlicher Behandlungszyklen die Basaltemperatur aufgezeichnet und die Patientin sorgfältig auf eine erfolgte Ovulation hin untersucht werden.

Die empfohlene Dosis für den ersten Zyklus der Behandlung mit CLOMIFEN® Ferring ist 50 mg (1 Tablette) täglich über 5 Tage. Die Therapie kann bei Patientinnen, die längere Zeit keine Menstruation hatten, zu jedem beliebigen Zeitpunkt beginnen. Falls eine Entzugsblutung durch Progesteron ausgelöst wurde oder eine spontane Menstruation vor Behandlungsbeginn erfolgte, sollte die Therapie mit CLOMIFEN® Ferring am oder um den 5. Zyklustag begonnen werden. Wenn die Ovulation mit dieser Dosis ausgelöst werden kann, ist eine Dosiserhöhung in den folgenden Zyklen der Behandlung nicht notwendig.

Wenn die Ovulation nach dem ersten Zyklus der Therapie nicht erfolgt zu sein scheint, sollte ein zweiter Zyklus mit einer Dosis von

100 mg pro Tag (2 Tabletten CLOMIFEN® Ferring, verabreicht als Einzeldosis) über 5 Tage erfolgen. Dieser Zyklus sollte ca. 30 Tage nach dem ersten beginnen. **Eine Steigerung der Dosis oder der Dauer der Therapie über 100 mg pro Tag über 5 Tage sollte nicht erfolgen.**

Viele Patientinnen reagieren auf eine Therapie mit 50 mg CLOMIFEN® Ferring täglich über 5 Tage. Um die empfohlene Dosis bei Beginn der Behandlung festzulegen, muss die Wirksamkeit gegenüber den potentiellen Nebenwirkungen abgeschätzt werden. Es muss z. B. bedacht werden, dass Untersuchungen zur Behandlung mit CLOMIFEN® Ferring vorhanden sind, die belegen, dass Ovulationen und Schwangerschaften nur unwesentlich leichter mit 100 mg pro Tag über 5 Tage als mit 50 mg CLOMIFEN® Ferring pro Tag über 5 Tage zu erzielen sind.

Wenn die Dosis erhöht wird, sollte bedacht werden, dass eine ovarielle Hyperstimulation und andere Nebenwirkungen häufiger auftreten können. Weiterhin muss bedacht werden, dass, obwohl nicht genügend Daten über die Beziehung zwischen Dosis und Mehrfachgeburten vorhanden sind, aus pharmakologischen Gründen eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, dass eine solche positive Beziehung existiert.

Aus diesen Gründen ist es zweckmäßig, die Behandlung mit der niedrigeren Dosis (50 mg pro Tag über 5 Tage) zu beginnen und die Dosis nur bei den Patientinnen, die im ersten Zyklus nicht ansprechen, zu erhöhen. Besondere Sorgfalt durch eine niedrigere Dosierung oder kürzere Dauer eines Behandlungszyklus wird für Patientinnen mit einer übermäßigen Empfindlichkeit gegenüber Gonadotropin, wie z. B. bei Patientinnen mit polyzystischem Ovar, empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung

CLOMIFEN® Ferring soll nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und nur über einen begrenzten Zeitraum angewendet werden. Mehr als 6 Behandlungszyklen sollen nicht durchgeführt werden.

Da die relative Unbedenklichkeit einer zyklischen Langzeittherapie noch nicht endgültig feststeht und die Mehrzahl der ansprechenden Patientinnen innerhalb der ersten drei Zyklen Ovulationen hat, wird eine zyklische Langzeittherapie nicht empfohlen. Die zyklische Langzeittherapie bezieht sich auf eine Höchstdauer von ca. 6 Zyklen (einschließlich dreier ovulatorischer Zyklen). Bei der Mehrzahl der Patientinnen, die auf die Therapie mit CLOMIFEN® Ferring ansprechen, geschieht dies im ersten Therapiezyklus. Die adäquate Dauer der Behandlung liegt bei 3 Zyklen. Wenn nach diesen 3 Zyklen noch keine Ovulationen erfolgt sind, sollte die Diagnose überprüft werden. Eine darüber hinausgehende Behandlung wird bei Patientinnen, bei denen sich keine Hinweise für das Auftreten einer Ovulation ergeben haben, nicht empfohlen. Wie andere therapeutische Maßnahmen folgt auch die Behandlung mit CLOMIFEN® Ferring der Regel des verringerten Ansprechens, dass sich nämlich die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption mit jedem folgenden Therapiezyklus verringert.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegenüber Clomifencitrat, Lactose oder einem der sonstigen Bestandteile

CLOMIFEN® Ferring darf nicht an Patientinnen nach bereits eingetretener Konzeption verabreicht werden, ebenso nicht bei bestehender Lebererkrankung oder bekannter Leberfunktionsstörung. Beim Auftreten von Sehstörungen (siehe „Nebenwirkungen“) ist die Behandlung mit CLOMIFEN® Ferring für immer abzubrechen.

Bei Patientinnen mit Blutungsanomalien ungeklärter Ursache darf CLOMIFEN® Ferring nicht angewendet werden. Besonders wichtig ist der zuverlässige Ausschluss von neoplastischen Veränderungen. Frauen, bei denen eine Schwangerschaft unerwünscht (kontraindiziert) ist, sollten ebenfalls nicht mit CLOMIFEN® Ferring behandelt werden. Bei hypergonadotroper Ovarialinsuffizienz ist eine Therapie mit CLOMIFEN® Ferring kontraindiziert, da die Ursache der Störung im Ovar selbst liegt.

Bei Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Ovarialinsuffizienz sollte nach Ausschluss eines Hypophysentumors eine Therapie mit Prolaktinhemmern erfolgen, da eine Anwendung von CLOMIFEN® Ferring weniger erfolgversprechend ist. Bei bestehenden Eierstockzysten sollte wegen der Gefahr einer Vergrößerung CLOMIFEN® Ferring nicht angewendet werden.

Obgleich ein teratogenes Potential von CLOMIFEN® bisher nicht bewiesen wurde, sollte CLOMIFEN® Ferring während einer Schwangerschaft nicht verabreicht werden. Deshalb sollte der Behandlung mit CLOMIFEN® Ferring eine spontane oder durch Gestagen induzierte Menstruation vorangehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten CLOMIFEN® Ferring nicht einnehmen.

● **Diagnostik vor der Behandlung**

Die Patientinnen sollten für eine Therapie mit CLOMIFEN® Ferring nur nach sorgfältiger Untersuchung ausgewählt werden. Der Therapieplan sollte im voraus festgelegt werden. Andere Störungen der Infertilität sollten vorher ausgeschlossen bzw. adäquat vor einer Therapie mit CLOMIFEN® Ferring behandelt werden. Die Bedeutung eines zeitlich genau geplanten Geschlechtsverkehrs kann nicht genug betont werden.

Eine sorgfältige Beurteilung der Auswahl der Patientinnen sowie eine genaue Beobachtung der Dosierungsrichtlinien, der Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind unerlässlich. Da CLOMIFEN® Ferring nur bei Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz indiziert ist, sollten andere mögliche Ursachen einer Sterilität vor Beginn der Behandlung mit CLOMIFEN® Ferring ausgeschlossen oder entsprechend behandelt werden.

Die Anwendung von CLOMIFEN® Ferring ist nur bei den Patientinnen angezeigt, bei denen eine ovulatorische Dysfunktion besteht, wie sie in der vorliegenden Fachinfor-

CLOMIFEN® Ferring 50 mg Tabletten

FERRING
 ARZNEIMITTEL

mation beschrieben und bei denen die Anwendung von CLOMIFEN® Ferring nicht kontraindiziert ist. Andere Ursachen der Infertilität müssen ausgeschlossen bzw. adäquat behandelt sein, bevor CLOMIFEN® Ferring verordnet wird.

Adäquate Östrogenspiegel, wie sie z. B. anhand vaginaler Abstriche, endometrialer Biopsie, Urin-Östrogen-Ausscheidung, endometrialer Blutung nach Progesteron-Gabe o. a. abgeschätzt werden können, sind Hinweis für eine günstige Prognose bezüglich des Auslösens von Ovulationen durch CLOMIFEN® Ferring. Ein niedriger Östrogenspiegel, obwohl prognostisch weniger günstig, schließt aber eine erfolgreiche Anwendung von CLOMIFEN® Ferring nicht aus.

Vor Beginn der Behandlung mit CLOMIFEN® Ferring sollten andere Sterilitätsursachen, z. B. anatomische Tubenveränderungen oder primäre Ovarialinsuffizienz, sowie männliche Sterilitätsfaktoren abgeklärt werden. Frauen mit niedrigen oder nicht messbaren Gonadotropinspiegeln und fehlender endogener Östrogenaktivität (WHO-Gruppe 1) sprechen normalerweise auf eine Therapie mit CLOMIFEN® Ferring nicht an.

CLOMIFEN® Ferring ist bei Patientinnen mit primärer Hypophysen- oder Ovarialstörung und anderen Ursachen ovulatorischer Störungen wie Schilddrüsen- oder Nebennierenkrankungen nicht wirksam.

Vor jedem Behandlungszyklus mit CLOMIFEN® Ferring ist eine gynäkologische Untersuchung durchzuführen. CLOMIFEN® Ferring darf nur dann erneut angewendet werden, wenn mit Sicherheit eine bereits erfolgte Konzeption ausgeschlossen werden kann.

● Hinweise für gynäkologische Untersuchungen

Eine Unterleibsuntersuchung soll vor Beginn und vor jedem folgenden Therapiezyklus mit CLOMIFEN® Ferring durchgeführt werden. Da CLOMIFEN® Ferring die Ovarien stimuliert, kann es bei manchen Patientinnen zu einer abnormen Vergrößerung der Eierstöcke durch Überstimulierung kommen. Beim Vorliegen einer Ovarialzyste einschließlich einer ovariellen Endometriose, ausgenommen bei Patientinnen mit polyzystischem Ovar, sollte CLOMIFEN® Ferring nicht verabreicht werden, da eine weitere Ovarvergrößerung eintreten kann. Bei Patientinnen mit polyzystischem Ovar sollte die niedrigste Dosis, mit der noch günstige Ergebnisse zu erwarten sind, verordnet werden.

Grundsätzlich sollte zur Vermeidung einer stärkeren Ovarvergrößerung durch CLOMIFEN® Ferring die niedrigste Dosis, von der noch günstige Ergebnisse zu erwarten sind, verwendet werden. Es ist zu bedenken, dass eine maximale Vergrößerung des Ovars erst einige Tage nach Beendigung des Behandlungszyklus auftreten kann. Die Patientinnen sollten aufgeklärt werden, ihren Arzt bei abdominellen oder Beckenschmerzen, Spannungszuständen und Gewichtszunahme nach Einnahme von CLOMIFEN® Ferring zu informieren. Patientinnen, die nach Einnahme von CLOMIFEN® Ferring über

Unterleibsschmerzen klagen, sind sorgfältig zu untersuchen. Die maximale Vergrößerung der Ovarien kann bis einige Tage nach Beendigung des CLOMIFEN® Ferring-Zyklus anhalten.

Falls eine Ovarvergrößerung auftritt, sollen weitere Behandlungszyklen mit CLOMIFEN® Ferring solange ausgesetzt werden, bis die Ovarien ihre Größe wie vor der Therapie erreicht haben. Danach sollte ein kürzerer Behandlungszyklus oder eine niedrigere Dosis verabreicht werden. Eine gelegentliche mit der Anwendung von CLOMIFEN® Ferring einhergehende Ovarvergrößerung und Zystenbildung geht spontan innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Absetzen der Therapie zurück. Falls keine chirurgische Indikation zur Laparotomie gegeben ist, sollte eine derartige zystische Vergrößerung konservativ behandelt werden.

● Mehrlingsschwangerschaft

Mehrlingsschwangerschaften treten häufiger auf, wenn die Konzeption während eines Zyklus nach Einnahme von CLOMIFEN® Ferring erfolgt ist. Das mögliche Auftreten und die Komplikationen von Mehrlingsschwangerschaften sollten mit der Patientin besprochen werden. Bei 2369 Schwangerschaften im Rahmen klinischer Prüfungen traten 2183 (92,1 %) Einzelschwangerschaften, 165 (6,9 %) Zwillings-, 11 (0,5 %) Drilling-, 7 (0,3 %) Vierlings- und 3 (0,13 %) Fünflingsschwangerschaften auf (insgesamt 186 = 7,9 % Mehrlingsschwangerschaften.). Bei den 165 Zwillingschwangerschaften, von denen ausreichende Informationen vorlagen, lag das Verhältnis von monozygoten zu dizygoten Zwillingen bei 1 zu 5.

● Hinweise zur Aufklärung der Patientin über Aborthäufigkeit und Anomalien

Die Häufigkeit von Anomalien bei Patientinnen mit Schwangerschaften durch CLOMIFEN® Ferring lag in den klinischen Studien innerhalb der publizierten Angaben für den Durchschnitt der Bevölkerung. Unter den spontan berichteten Geburtsanomalien nach clomifeninduzierter Schwangerschaft befanden sich einige Neuralrohrstörungen. In Populationsstudien konnte jedoch kein Zusammenhang mit der Ovulationsinduktion gefunden werden. Es wurden vereinzelt Berichte über die mögliche Erhöhung des Risikos eines Down-Syndroms und eine Steigerung der Trisomie-Rate bei Aborten von subfertilen Frauen, die ovulationsinduzierende Medikamente (keine Frau mit CLOMIFEN® Ferring alleine und ohne weitere ovulationsauslösende Medikamente) veröffentlicht. Es gibt jedoch bisher keinen Anhalt für die Annahme eines erhöhten Risikos derartiger Störungen, die eine Amniozentese zur Ermittlung eines potentiellen Risikos rechtfertigen würden.

Die Ergebnisse aller Untersuchungen während der klinischen Studien mit CLOMIFEN® Ferring zu Fruchtabgängen ergaben eine Rate von 21,4 %. Die Abortrate lag bei 19 %. Ektopische Schwangerschaften wurden in 1,18 %, Molen in 0,17 %, ein Fetus papyraceous in 0,04 % und Totgeburten in 1,01 % der Fälle festgestellt. Eine versehentliche Einnahme von CLOMIFEN® Ferring nach einer Konzeption wurde von insgesamt

158 der 2369 Patientinnen in den klinischen Studien berichtet. Von diesen Neugeborenen wiesen 8 Kinder (geboren von 7 Müttern) Anomalien auf. Es bestand zwischen der berichteten Inzidenz von Geburtsdefekten in Abhängigkeit von der Einnahme von CLOMIFEN® Ferring vor dem 19. oder zwischen dem 20. und 35. Tag kein Unterschied. Die Inzidenz der Anomalien lag innerhalb des Bereichs, der für die Gesamtbevölkerung angegeben wird.

● Sehstörungen

Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass gelegentlich verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen während der Therapie mit CLOMIFEN® Ferring auftreten können. Die Bedeutung dieser Symptome ist noch nicht völlig abgeklärt. Wenn sie auftreten, sollte CLOMIFEN® Ferring abgesetzt und eine eingehende ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden. Es sollten dann keine weiteren Behandlungszyklen mit CLOMIFEN® Ferring vorgenommen werden.

Die Anwendung von CLOMIFEN® Ferring kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von CLOMIFEN® Ferring als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von CLOMIFEN® Ferring ist in der Schwangerschaft (siehe Ziffer 5) kontraindiziert. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Anwendung von CLOMIFEN® Ferring in der Frühgravidität sollte die Basaltemperatur durch sämtliche Behandlungszyklen hindurch aufgezeichnet und die Patientin einer sorgfältigen Beobachtung unterzogen werden, um festzustellen, ob eine Ovulation erfolgt ist. Wenn nach CLOMIFEN® Ferring die Basaltemperatur biphasisch verläuft und keine Menstruation eintritt, sollte die Patientin eingehend untersucht und ein Schwangerschaftstest vorgenommen werden.

Bei stillenden Frauen sollte auf Verminderung von Brustgröße oder Laktation geachtet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patientinnen sollten darüber aufgeklärt sein, dass nach dem Auftreten visueller Symptome das Reaktionsvermögen z. B. im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen, besonders unter variablen Lichtverhältnissen, beeinträchtigt werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die während einer Therapie mit CLOMIFEN® Ferring möglichen Nebenwirkungen sind üblicherweise abhängig von der Höhe der Dosierung und der Dauer der Therapie.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen (insbesondere allergische Reaktionen, Sehstörungen und Unterleibsschmerzen) ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
 Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
 Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 Sehr selten: ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
 Gelegentlich: Benommenheit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Depressionen, Nervosität

In Einzelfällen: Krampfanfälle

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen
 Sehr selten: Manifestation der Sehstörungen in Augenflimmern, verschwommenem Sehen und entoptischen Erscheinungen wie Fleckensehen oder Lichtblitzen. Nach bisher vorliegenden Beobachtungen handelt es sich dabei um vorübergehende Erscheinungen, die nach Absetzen von CLOMIFEN® Ferring verschwinden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Unterbauchbeschwerden wie Spannungsgefühl und Blähungen (oft in Zusammenhang mit Mittelschmerz, prämenstruellem Syndrom oder Vergrößerung der Ovarien), Übelkeit und Erbrechen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: häufige Miktio

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Vergrößerung der Ovarien
 Häufig: Brustspannen
 Gelegentlich: verstärkte Menstruation
 Sehr selten: Überstimulation der Ovarien
 Nicht bekannt: Heranreifung mehrerer Follikel

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen (Dermatitis, Ekchymosen, Erythema exsudativum multiforme, allergische Hauterscheinungen, angioneurotisches Ödem und Urtikaria), Lichtempfindlichkeit, passagerer Haar-ausfall

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Vasomotorischer Flush und Hitzewallungen (sofort reversibel nach der Therapie)

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Beeinträchtigung der Leberfunktion, Bromsulphalein (BSP)-Retention von mehr als 5%, cholestatischer Ikterus

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verschlimmerung von psychotischen Störungen bei prädisponierten Patienten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Müdigkeit

Es besteht die Gefahr thrombotischer Ereignisse bei schwerer Überstimulierung der Ovarien.

Beschreibung einzelner Symptome

• Eierstockvergrößerung

In empfohlenen Dosen ist eine abnorme Eierstockvergrößerung selten, obwohl die übliche zyklische Variation der Eierstockgröße verstärkt werden kann. Ähnlich kann der zyklische ovarielle Schmerz (Mittelschmerz) etwas verstärkt werden. Mit höheren oder länger verabreichten Dosen kann die Eierstockvergrößerung etwas häufiger auftreten und Zystenbildung könnte möglich sein. Die luteale Phase des Zyklus kann verlängert sein.

In seltenen Fällen wurden erhebliche Ovarvergrößerungen beschrieben. Es liegt der Bericht über eine Patientin mit einem polyzystischen ovariellen Syndrom vor, die täglich über 14 Tage mit 100 mg CLOMIFEN® Ferring behandelt worden war. Extrem selten kann ein Überstimulationssyndrom mit deutlicher Vergrößerung der Eierstöcke sowie Auftreten von Wasser im Bauchraum und auch im Brustraum mit schmerzhaften Beschwerden im Bauchraum auftreten. Eine bereits bestehende Bluteindickung (Hämokonzentration), Salzhalt (Elektrolytretention) und vermehrte Verklumpbarkeit der Blutplättchen (Thrombozytenaggregation) erhöhen die Gefahr thromboembolischer Ereignisse bei schwerer Überstimulation der Eierstöcke.

Abnorme Ovarvergrößerungen gehen üblicherweise spontan zurück. Die meisten Patienten mit dieser Störung sollen konservativ behandelt werden.

• Visusymptome

Sie werden gewöhnlich als „verschwommenes Sehen“, als „Pünktchen“ oder „Flackern“ (Flimmerskotome) beschrieben, nehmen mit steigender Gesamtdosis an Häufigkeit zu und verschwinden innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Absetzen von CLOMIFEN® Ferring. Diese Symptome scheinen auf einer Intensivierung und Verlängerung von Nachbildern zu beruhen. Nachbilder als solche wurden ebenfalls berichtet. Oft treten die Symptome erst dann in Erscheinung oder verstärken sich, wenn die Patientin einer heller erleuchteten Umgebung ausgesetzt ist. Obgleich allgemein die Sehschärfe nicht beeinflusst wird, entwickelte eine Patientin bei Einnahme von 200 mg CLOMIFEN® täglich am 7. Behandlungstag verschwommenes Sehen, das bis zu deutlicher Verminderung der Sehschärfe am 10. Tag

fortschritt. Es fand sich keine weitere Abnormalität. Am 3. Tag nach Absetzen der Therapie war die Sehschärfe wieder normal.

Ferner wurde über ophthalmologisch abgrenzbare Skotome und funktionelle Veränderungen der Retinazellen (elektroretinographisch) berichtet. Eine Patientin, die während einer klinischen Studie behandelt wurde, entwickelte nach längerer Anwendung von CLOMIFEN® Ferring Skotome, die am 32. Tag nach Beendigung der Therapie verschwanden. Bei einer 34jährigen Patientin, die 3 Behandlungszyklen mit CLOMIFEN® Ferring erhalten hatte, zeigte die mikroskopische Untersuchung mit der Spalllampe eine geringgradige subkapsuläre Opaleszenz in den hinteren Linsenrinden beider Augen; die ophthalmoskopische Untersuchung ergab normale Befunde. Die ophthalmologische Diagnose lautete Cataracta senilis polaris posterior.

• Leberfunktion

Eine Bromsulphalein(BSP)-Retention von mehr als 5 % wurde bei 32 von 141 Patientinnen, bei denen die Messung durchgeführt wurde, berichtet. Insgesamt 5 von 43 Patientinnen, die die heute empfohlene Dosis einnahmen, wiesen solche Veränderungen auf. Die Retentionen waren meist minimal, sofern nicht eine langfristige kontinuierliche Verabreichung von CLOMIFEN® Ferring erfolgt war oder falls nicht eine davon offenbar unabhängige Lebererkrankung bestand. Andere Leberfunktionsproben waren normal. In einer späteren kontrollierten randomisierten Studie, in der Patientinnen über 6 aufeinanderfolgende Monate CLOMIFEN® Ferring (50 oder 100 mg täglich über 3 Tage) oder Placebo eingenommen hatten, wurden die Retentionstests bei insgesamt 94 Patientinnen durchgeführt. Überschreitungen von 5 % wurden bei 11 Patientinnen festgestellt, 6 von ihnen hatten CLOMIFEN® Ferring, 5 Placebo eingenommen. Eine Patientin (Einzelfallbericht) hatte am 19. Behandlungstag einen Ikterus. Die Leberbiopsie ergab eine Cholestase ohne Zeichen einer Hepatitis.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung von CLOMIFEN® Ferring wurde bisher nicht berichtet. Eventuell zu erwarten sind folgende Symptome: Nausea, Erbrechen, Hitzewallungen, Sehstörungen wie verschwommenes Sehen oder Blitzen, Skotome und Ovarvergrößerungen mit Schmerzen im Becken- oder Bauchbereich. Eine Hyperstimulation kann theoretisch mit Gewichtszunahme und Ascites einhergehen. Eine maximale Vergrößerung der Ovarien kann u.U. erst einige Tage nach Absetzen des Präparates auftreten.

Beim Auftreten von Intoxikationen sollten Magenspülungen durchgeführt oder Brechmittel eingesetzt werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die unerwünschten Wirkungen von CLOMIFEN® Ferring sind vorübergehend und verschwinden nach Absetzen der Tabletteneinnahme. Da das Ansprechen der Ovarien auf CLOMIFEN® Ferring einige Zeit benötigt, sollten Patientinnen im gebärfähigen Alter, die eine Überdosis genommen haben, über etwa 2 bis 3 Wo-

CLOMIFEN® Ferring 50 mg Tabletten

FERRING
 ARZNEIMITTEL

chen wegen einer möglichen Ovarvergrößerung beobachtet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ovulationsauslöser, synthetisch
 ATC-Code: G03GB02

Das Ansprechen der Ovarfunktion auf CLOMIFEN® Ferring erfolgt offensichtlich durch eine vermehrte Ausschüttung von hypophysären Gonadotropinen, die wiederum die Reifung und endokrine Aktivität des Follikels im Ovar sowie anschließend die Ausbildung und Funktion des Corpus luteum stimulieren. Die Rolle der Hypophyse geht aus der gesteigerten Gonadotropinausscheidung im Urin und der Reaktion des Ovars, die mit einer gesteigerten Ausscheidung von Östrogenen im Urin verbunden ist, hervor.

Der Wirkungsmechanismus von CLOMIFEN® Ferring ist noch nicht vollständig geklärt. Die Mehrzahl der Untersucher beschreibt ihn wie folgt: Durch Besetzung der Östrogenrezeptoren wird der Negativrückkopplungsmechanismus auf die Hypophyse aufgehoben, und es kommt zu einer vermehrten Freisetzung von Gonadotropinen. Diese vermehrte Gonadotropinfreisetzung stimuliert Reifung und endokrine Aktivität des Follikels im Ovar sowie anschließend Ausbildung und Funktion des Corpus luteum.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral eingenommenes ¹⁴C-markiertes Clomifendihydrogencitrat wird beim Menschen rasch resorbiert. Die kumulative Ausscheidung der ¹⁴C-markierten Substanz über Urin und Stuhl lag 5 Tage nach Einnahme bei 6 Probanden im Durchschnitt bei 50 % der oralen Dosis. Die mittlere Urinausscheidung betrug 7,8 %, die mittlere fäkale Ausscheidung 42,4 %. Im Urin und Stuhl von 6 Probanden wurde eine mittlere Ausscheidungsrate der ¹⁴C-markierten Substanz von 0,73 % pro Tag nach 31 bis 35 und 0,54 % pro Tag nach 42 bis 45 Tagen über 14 bis 53 Tage nach Clomifen-Einnahme gefunden. Die verbleibende Restmenge des Stoffs bzw. der Metaboliten wird wahrscheinlich aus einem abgegrenzten enterohepatischen Rezirkulationsgebiet langsam ausgeschieden. Eine geringe Menge von CLOMIFEN® Ferring und/oder seinen Metaboliten (hier gemessen als ¹⁴C-markierte Substanzen) scheint deshalb bei Frauen, die während des durch CLOMIFEN® Ferring ausgelösten Zyklus empfangen haben, während der Schwangerschaft im Körper zu verbleiben.

Bioverfügbarkeit

Im Rahmen eines randomisierten 3-Phasen-Crossovers wurden insgesamt 24 gesunde Frauen mit einer Einzeldosis von 50 mg CLOMIFEN® Ferring in drei Formulierungen untersucht.

Resultate:

Siehe Tabelle und Abbildung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD₅₀ für die orale Anwendung betrug bei der Ratte 5750 mg und bei der Maus 1700 mg pro kg Körpergewicht. Die entspre-

Pharmakokinetische Parameter nach Einmalgabe von 50 mg CLOMIFEN® Ferring

Formulierung	C _{max} ¹⁾ (ng/ml)	T _{max} ²⁾ (h)	AUC ₀₋₂₄ ³⁾ (ng/ml/h)	AUC ₀₋₃₃₆ ⁴⁾ (ng/ml/h)
Serophene	8,38	6,61	129,55	655,08
Clomid (Canada)	8,38	6,48	130,49	639,87
Clomid (USA)	8,93	6,65	131,89	631,26

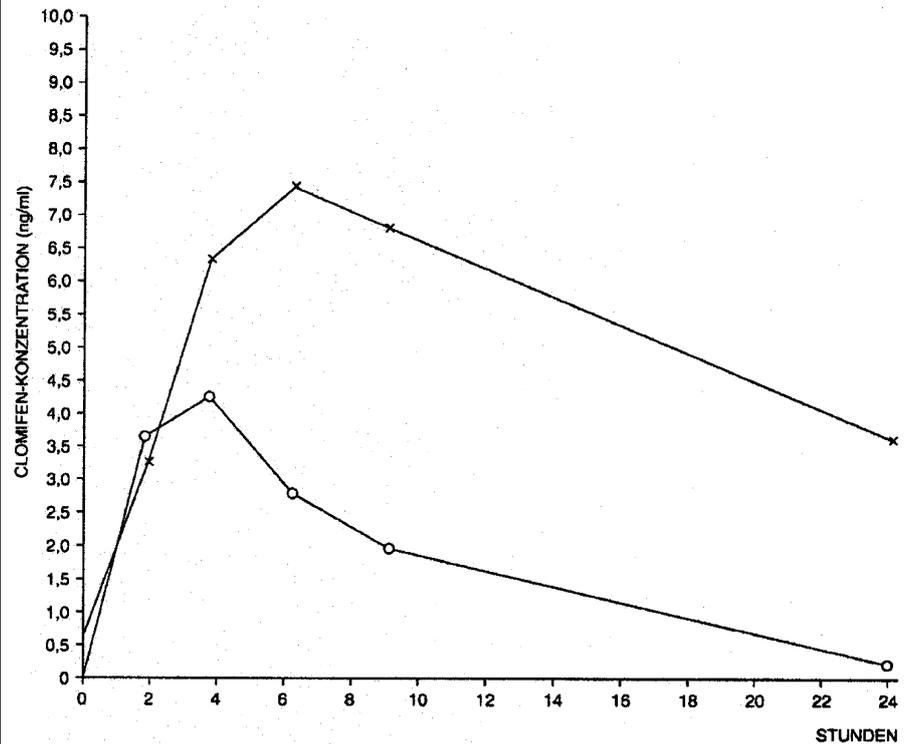
¹⁾ C_{max}: Maximale Konzentration

²⁾ T_{max}: Zeitpunkt der max. Konzentration

³⁾ AUC₀₋₂₄: Fläche unter der Kurve 0–24 Std.

⁴⁾ AUC₀₋₃₃₆: Fläche unter der Kurve 0–336 Std.

Abb.: Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von cis-CLOMIFEN® (x – x) und trans-CLOMIFEN® (o – o) nach Einmalgabe von 50 mg CLOMIFEN® Ferring



chenden Werte bei intraperitonealer Applikation lagen bei beiden Spezies bei 530 bzw. 390 mg/kg Körpergewicht.

Die chronische Toxizität wurde bei Ratten und Hunden untersucht. Ratten erhielten 5, 15 und 40 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bis zu 53 Wochen lang. Die maximale Verträglichkeit lag bei einer Tagesdosis von 40 mg pro kg Körpergewicht. Sämtliche Dosishöhen verringerten in geringem Maß Wachstumsrate und Futterverbrauch. Es wurden keine signifikanten hämatologischen Abweichungen beobachtet. Bei Tieren, die 5 bis 40 mg pro kg Körpergewicht pro Tag über die Dauer von 53 Wochen erhielten, lichtetete sich das Fell, wobei sich der Umfang der Veränderungen nach Dosishöhe und Anwendungsdauer richtete. Subkapsuläre Katarakte traten bei 4 von 29 Tieren, die 53 Wochen lang 40 mg pro kg Körpergewicht pro Tag erhielten, auf. Bei einem dieser Tiere zeigte sich die Trübung erst nach der 31. Woche. Bei Ratten, die 5 bis 15 mg pro kg Körpergewicht pro Tag 53 Wochen erhielten, wurden keine Katarakte beobachtet.

Bei Hunden, denen CLOMIFEN® Ferring in Dosen von 5, 15 und 40 mg pro kg Körper-

gewicht über 53 Wochen verabreicht wurde, zeigten sich keine signifikanten Änderungen bezüglich Futterverbrauch, Körpergewicht, hämatologischem Befund oder Urinstatus. Auch Serumtransaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Glukose, Harnstoffstickstoff und Urinanalyse blieben im Normbereich. Unter einer Dosis von 15 und 40 mg pro kg Körpergewicht pro Tag sank der Plasmacholesterinspiegel, die Plasmadesmosterinwerte stiegen an.

Untersuchungen zum Einfluss auf die Teratogenese wurden an Ratten und Kaninchen vorgenommen. Trächtige Ratten erhielten während des Zeitraums der Organogenese 1,6 bis 200 mg pro kg Körpergewicht pro Tag CLOMIFEN® Ferring oral. In der Gruppe, die 8 mg pro kg KG/die erhalten hatte, wurden Missbildungen bei einem von 5 Würfen festgestellt. Höhere orale Dosen (40 bis 200 mg pro kg Körpergewicht pro Tag) hemmten die fetale Entwicklung.

Subkutane Clomifen-Gaben von 1,6 bis 1000 mg pro kg KG/die an einem Tag (dem 12.) der Trächtigkeit während der Organogenese führen zu einer dosisabhängigen Zunahme der Häufigkeit von Missbil-

FERRING

ARZNEIMITTEL

CLOMIFEN® Ferring 50 mg Tabletten

dungen. Nach oraler Gabe von 20 und 40 mg pro kg KG/die vom 8. bis 15. Tag der Tragzeit wurden bei Kaninchen deformierte Feten beobachtet. Nach oralen Dosen von 8 mg pro kg KG/die wurden keine deformierten Feten festgestellt.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sucrose (Saccharose), Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Eisenoxidhydrat (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblister mit 10 Tabletten

7. Inhaber der Zulassung

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
24103 Kiel
Tel.: (0431) 5852-0
Fax.: (0431) 5852-74

8. Zulassungsnummer

3374.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

19.09.1983/20.07.2010

10. Stand der Information

Februar 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende e-mail Adresse: info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin