

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält 50 mg Clomifendihydrogencitrat.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tablette mit Bruchkerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Auslösung des Eisprungs bei Frauen mit Sterilität infolge ausbleibender Ovulation. Vor Beginn einer Behandlung sollten andere Ursachen der Unfruchtbarkeit bei der Frau und eine Unfruchtbarkeit des Partners ausgeschlossen werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Die Behandlung mit Clomifen 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. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Verabreichung von Clomifen 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 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 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-ratiopharm®, 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 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 vorhanden sind, die belegen, dass Ovulationen und Schwangerschaften nur unwesentlich leichter mit 100 mg pro Tag über 5 Tage als mit 50 mg Clomifen 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 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 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 der Regel des verringerten Ansprechens, dass sich nämlich die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption mit jedem folgenden Therapiezyklus verringert.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Clomifendihydrogencitrat) oder einen der sonstigen Bestandteile
- Hypophysen- und ovarielle Tumoren
- Lebererkrankungen, Leberfunktionsstörungen (auch in der Anamnese)
- ungeklärte Uterusblutungen
- Blutgerinnungsstörungen
- ovarielle Funktionsstörungen
- Ovarialzysten wegen Gefahr der Zystenvergrößerung (einschließlich Endometriose mit Beteiligung der Ovarien; ausgenommen polyzystische Ovarien)
- Sehstörungen bei vorangegangener Clomifen-Behandlung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten** nicht einnehmen.

• Diagnostik vor der Behandlung

Die Patientinnen sollten für eine Therapie mit Clomifen 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 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 nur bei Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz indiziert ist, sollten andere mögliche Ursachen einer Sterilität vor Beginn der Behandlung mit Clomifen ausgeschlossen oder entsprechend behandelt werden.

Die Anwendung von Clomifen ist nur bei den Patientinnen angezeigt, bei denen eine ovulatorische Dysfunktion besteht, wie sie in der vorliegenden Fachinformation beschrieben und bei denen die Anwendung von **Clomifen-ratiopharm®** nicht kontraindiziert ist. Andere Ursachen der Infertilität müssen ausgeschlossen bzw. adäquat behandelt sein, bevor Clomifen 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. Ein niedriger Östrogenspiegel, obwohl prognostisch weniger günstig, schließt aber eine erfolgreiche Anwendung von Clomifen nicht aus.

Vor Beginn der Behandlung mit Clomifen 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 Ös-

Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten

ratiopharm
GmbH

trogenaktivität (WHO-Gruppe 1) sprechen normalerweise auf eine Therapie mit Clomifen nicht an.

Clomifen ist bei Patientinnen mit primärer Hypophysen- oder Ovarialstörung und anderen Ursachen ovulatorischer Störungen wie Schilddrüsen- oder Nebennierenerkrankungen nicht wirksam.

Vor jedem Behandlungszyklus mit Clomifen ist eine gynäkologische Untersuchung durchzuführen. Clomifen 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 durchgeführt werden. Da Clomifen 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 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 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 zu informieren. Patientinnen, die nach Einnahme von Clomifen über Unterleibsschmerzen klagen, sind sorgfältig zu untersuchen. Die maximale Vergrößerung der Ovarien kann bis einige Tage nach Beendigung des Clomifen-Zyklus anhalten.

Falls eine Ovarvergrößerung auftritt, sollen weitere Behandlungszyklen mit Clomifen 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 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 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%) Drillings-, 7 (0,3%) Vierlings- und 3 (0,13%) Fünftlingsschwangerschaften 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 lag in den klinischen Studien innerhalb der publizierten Angaben für den Durchschnitt der Bevölkerung. Unter den spontan berichteten Geburtsanomalien nach clomifen-induzierter 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 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 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 papyraceus in 0,04% und Totgeburten in 1,01% der Fälle festgestellt. Eine versehentliche Einnahme von Clomifen 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 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 auftreten können. Die Bedeutung dieser Symptome ist noch nicht völlig abgeklärt. Wenn sie auftreten, sollte Clomifen abgesetzt und eine eingehende ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden. Es sollten dann keine weiteren Behandlungszyklen mit Clomifen vorgenommen werden.

Die Anwendung von **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bislang keine bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Anwendung von Clomifen während der Schwangerschaft und Stillzeit gibt es keine Indikation. Obgleich ein teratogenes Potential von Clomifen bisher nicht bewiesen wurde, muss aus Gründen der Vorsicht eine Anwendung von Clomifen während der Schwangerschaft unbedingt vermieden werden (cave: zu spätes Absetzen von Clomifen nach induzierter Ovulation und Konzeption). Deshalb sollte der Einleitung einer Clomifen-Behandlung eine spontane oder eine Gestagen-induzierte Menstruation vorangehen. Um eine ungewollte Anwendung von Clomifen während einer Frühschwangerschaft zu vermeiden, darf ein erneuter Behandlungszyklus bei Verdacht auf bereits eingetretene Empfängnis (z. B. bei konstant erhöhter Basaltemperatur) nur nach Ausschluss einer Frühschwangerschaft durch einen Schwangerschaftstest eingeleitet werden. Sobald eine Schwangerschaft unter der Behandlung mit **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten** eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Pränataldiagnostische Maßnahmen werden bei Schwangerschaft nach Clomifen-induzierter Ovulation empfohlen.

Clomifen hat eine hemmende Wirkung auf die Laktation.

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

Dieses Arzneimittel kann, insbesondere beim Auftreten von Sehstörungen, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die während einer Therapie mit Clomifen 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:	(≥ 1/10)
Häufig:	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich:	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten:	(≥ 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 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 Haarausfall

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 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), Salzrückhalt (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.

• Visussympptome

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. 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 Skotome, die am 32. Tag nach Beendigung der Therapie verschwanden. Bei einer 34-jährigen Patientin, die 3 Behandlungszyklen mit Clomifen erhalten hatte, zeigte die mikroskopische Untersuchung mit der Spaltlampe 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 Patienten,

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 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 (50 oder 100 mg täglich über 3 Tage) oder Placebo eingenommen hatten, wurden die Retentionen bei insgesamt 94 Patientinnen durchgeführt. Überschreitungen von 5 % wurden bei 11 Patientinnen festgestellt, 6 von ihnen hatten Clomifen, 5 Placebo eingenommen. Eine Patientin (Einzelfallbericht) hatte am 19. Behandlungstag einen Ikterus. Die Leberbiopsie ergab eine Cholestase ohne Zeichen einer Hepatitis.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome der Intoxikation**

Über akute Überdosierungen oder Intoxikationen mit Clomifen liegen bislang keine Berichte vor.

Es ist mit einem vermehrten Auftreten der unter Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen (massive Vergrößerung der Ovarien mit Abdominal- oder Unterleibsbeschwerden, Flush, Hitzewallungen sowie Sehstörungen, aber auch uneinheitliche zentralnervöse Symptome wie Nervosität, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Depression) zu rechnen. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion ist denkbar.

Therapie von Intoxikationen

Allgemeine Richtlinien für die Therapie bei oraler Intoxikation:

- Giftentfernung (Erbrechen auslösen, Magenspülung)
- resorptionsmindernde Maßnahmen (Kohle-Pulvis-Gabe)
- Überwachung der vitalen Funktionen

Substanzspezifische Behandlungsmöglichkeiten sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ovulationsauslöser, synthetisch
 ATC-Code: G03GB02

Clomifen ist ein Triphenylethylen-Derivat. Es liegt als Racemat seiner beiden Stereoisomeren vor und besteht zu 62 % aus Enclo-

mifen (Trans-Isomere) und zu 38 % aus Zuclomifen (Cis-Isomere). Das Racemat besitzt eine gemischte estrogenagonistische/-antagonistische Wirkung; klinisch bedeutsam ist die antiestrogene Wirkung von Enclomifen in Gegenwart von Estrogenen. Bei Estrogenmangel wirkt Clomifen dagegen als schwaches Estrogen. Obwohl Clomifen von Estrogenrezeptoren im Zellkern mit hoher Affinität und längerfristig gebunden wird, löst es nur geringe estrogene Effekte aus und stimuliert z.B. nicht die Neusynthese von Estrogenrezeptoren. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Sensitivität der Zielzellen gegenüber Estrogenen. Im Hypothalamus führt dies zu einer Abschwächung des negativen Feedbacks der endogenen Estrogene und so zu einer Steigerung der hypothalamischen GnRH-Freisetzung, die ihrerseits eine verstärkte Sekretion von LH und FSH bewirkt. Bei primärer hypophysärer oder ovarieller Insuffizienz ist Clomifen daher nicht wirksam.

Darüber hinaus hat Clomifen eine direkte stimulierende Wirkung auf die Estrogensynthese im Follikel. In entsprechender Weise kann Clomifen estrogenagonistische oder -antagonistische Wirkungen an der Hypophyse, der Cervix und am Endometrium entfalten. Clomifen hat keine gestagenen, androgenen, antiandrogenen oder glukokortikoiden Effekte.

Eine Kombination von Clomifen und HCG zur Ovulationsauslösung kann sinnvoll sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Clomifen wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel von etwa 7,5 ng/ml Zuclomifen werden 7 Stunden, von etwa 4,2 ng/ml Enclomifen 4 Stunden nach einmaliger Einnahme von 50 mg Clomifen erreicht.

Wegen der unterschiedlichen Halbwertszeiten der beiden Isomere kommt es danach zu einer Verschiebung des Verhältnisses. Die Halbwertszeit von Clomifen beträgt 5 Tage.

Nach Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird Clomifen in der Galle konzentriert und geht in den enterohepatischen Kreislauf ein.

In vitro wurden bislang 3 Metaboliten identifiziert. Clomifen wird überwiegend mit den Fäzes ausgeschieden und liegt mehrheitlich in unveränderter Form vor (Untersuchungen an Ratten).

Im Einzelfall kann Clomifen noch 6 Wochen nach Verabreichung einer Einmaldosis im Stuhl nachweisbar sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

• Akute Toxizität

LD₅₀ (mg/kg KG) von Clomifendihydrogencitrat

	p.o.	i.p.
Ratte	5750	530
Maus	1700	—

• Chronische Toxizität

Mit zunehmender Therapiedauer ist mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen (siehe auch Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.9).

• Mutagenität

Clomifen ist nur unzureichend auf mutagene Wirkungen untersucht. Neben negativen Untersuchungen liegen aus zwei In-vitro-Tests nicht abgeklärte Hinweise auf genotoxische Effekte vor.

• Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorzeugendes Potential liegen nicht vor.

• Reproduktionstoxizität

Fallberichte aus den frühen 70er-Jahren gaben Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Clomifen-Einnahme und einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte. Da keine Angaben darüber vorliegen, ob derartige Missbildungen in einem Kollektiv von Kindern Clomifen-behandelter Mütter häufiger auftreten als in einem Kontrollkollektiv, ist eine positive Bewertung dieses Zusammenhangs im Sinne teratogener Eigenschaften von Clomifen nicht möglich.

In einer kontrollierten prospektiven Studie über 5 Jahre (1034 Schwangerschaften nach Clomifen-induzierter Ovulation) hatten von 935 lebend geborenen Kindern 2,3 % sichtbare Fehlbildungen. Ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Kontrollkollektiv (30.333 Geburten mit 1,7 % Fehlbildungen) bestand nicht. In unkontrollierten Studien schwanken die Angaben zur Inzidenz von kongenitalen Missbildungen nach Clomifen-induzierter Ovulation zwischen 2 % und 9 %, wobei jeweils keine signifikanten Unterschiede zu den entsprechenden Werten in vergleichbaren Normalkollektiven von den Autoren berichtet wurden.

In tierexperimentellen Untersuchungen fanden sich folgende Ergebnisse:

Trächtige Ratten erhielten während des Zeitraums der Organogenese 1,6–200 mg Clomifen/kg KG oral. Bei einer Dosis von 8 mg/kg KG/Tag wurden Missbildungen bei einem von 5 Würfen festgestellt. Ab 40 mg/kg KG/Tag war die Fetalentwicklung gehemmt. Nach oralen Gaben von 20–40 mg/kg KG/Tag vom 8.–15. Tag der Tragzeit wurden bei Kaninchen deformierte Feten beobachtet. Nach oraler Gabe von 8 mg/kg KG/Tag traten keine Deformationen der Feten auf.

An frühen Embryonalstadien des Kaninchens (vom Zweizellstadium an), die nach ihrer Gewinnung 65 Stunden lang kultiviert wurden, zeigte sich unter Kulturbedingungen ab 10⁻⁵ M Clomifen eine Reduzierung der ³H-Thymidinkorporation um etwa 50 % gegenüber den Kontrollen. Die bei therapeutischer Anwendung von Clomifen zu erwartenden Konzentrationen im Patientenserum liegen jedoch nur im Bereich von 10⁻⁷ M.

Eine endgültige Beurteilung des reproduktionstoxischen Potentials von Clomifen bzw. der reproduktionstoxikologischen Folgen einer vorbestehenden Infertilität steht aus. Aus Gründen der Vorsicht muss eine Anwendung von Clomifen während der Schwangerschaft unbedingt vermieden werden (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

22255.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. September 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22.10.2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten**

Für **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten** wurde im Jahr 1991 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 18 Probanden durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von cis-Clomifen nach Einmalgabe von 1 Tablette **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten**:

	(MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	10,15 ± 3,56
t_{\max} [h]	7,28 ± 2,99
AUC [h × ng/ml]	1078 ± 305,1

Siehe Abb. 1

Pharmakokinetische Parameter von trans-Clomifen nach Einmalgabe von 1 Tablette **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten**:

	(MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	3,64 ± 2,28
t_{\max} [h]	2,44 ± 2,06
AUC [h × ng/ml]	67,11 ± 72,22

Siehe Abb. 2

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

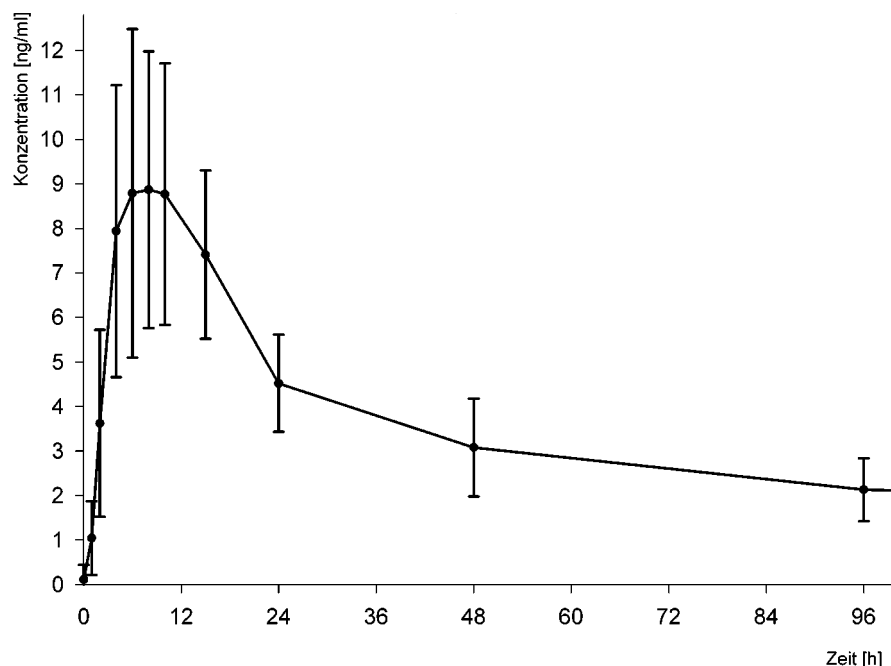


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von cis-Clomifen nach Einmalgabe von 1 Tablette **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten**.

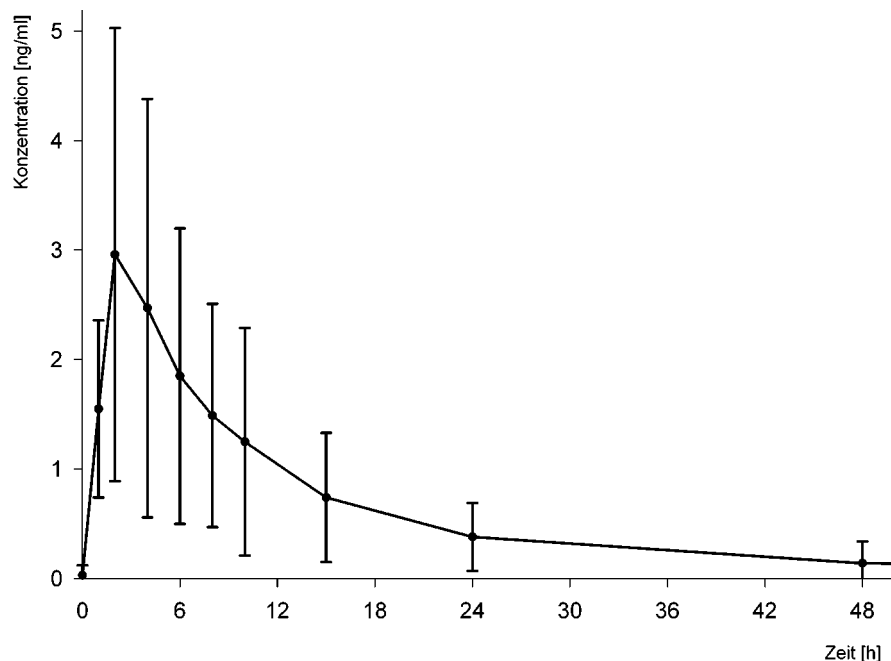


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von trans-Clomifen nach Einmalgabe von 1 Tablette **Clomifen-ratiopharm® 50 mg Tabletten**.