

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CLOMID®

(citrate de clomifène USP)

Comprimés dosés à 50 mg

Agent ovulatoire

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, Place Louis-R. Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
9 août 2013

N° de contrôle de la préparation : 165671

Version s-a 5.0 datée du 9 août 2013

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CLOMID**[®]

(citrate de clomifène USP)

Comprimés dosés à 50 mg

Agent ovulatoire

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CLOMID (citrate de clomifène) est un agent non stéroïdien administré par voie orale qui peut déclencher l'ovulation chez les femmes qui présentent une dysfonction ovulatoire, dans des cas rigoureusement sélectionnés¹⁻¹⁶. La réponse ovulatoire au traitement cyclique par CLOMID semble être amenée par une augmentation de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires qui, en retour, stimulent la croissance et l'activité endocrinienne du follicule ovarien, ainsi que le développement subséquent et l'activité du corps jaune. Le rôle de l'hypophyse se signale par une augmentation des taux plasmatiques de gonadotrophines et par la réponse de l'ovaire, manifestée par une augmentation des taux plasmatiques d'estradiol. L'antagonisme de l'inhibition compétitive des œstrogènes endogènes pourrait jouer un rôle dans l'action de CLOMID sur l'hypothalamus.

CLOMID est un médicament d'une puissance pharmacologique considérable. Son administration doit être précédée d'une évaluation et d'une sélection attentives des patientes et l'on doit choisir avec soin le moment propice à son administration. Une sélection judicieuse et un traitement conservateur ont permis de démontrer l'utilité thérapeutique de CLOMID chez la patiente qui n'ovule pas.

Sur la base d'études menées avec du clomifène marqué au C¹⁴, le médicament pris par voie orale est rapidement absorbé chez l'humain et est principalement excrété dans les fèces. Une étude menée auprès de 6 sujets a permis d'établir que le taux d'excrétion cumulative du clomifène marqué au C¹⁴ équivalait en moyenne à 51 % de la dose orale après 5 jours, l'excrétion urinaire moyenne étant de 8 % et l'excrétion fécale moyenne de 42 %. Le taux d'excrétion du clomifène se chiffrait à moins de 1 % par jour d'après les échantillons d'urines et de selles recueillies de 31 à 53 jours après l'administration du clomifène marqué au C¹⁴. Étant donné que le C¹⁴ apparaissait dans les fèces 6 semaines après l'administration du clomifène, les données disponibles laissent supposer que la portion restante du médicament ou de ses métabolites a été lentement excrétée à partir d'un bassin de recirculation entéro-hépatique séquestré¹⁷. Après l'administration du clomifène par voie intraveineuse, 37 % du médicament ont été excrétés en 5 jours.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CLOMID (citrate de clomifène) est indiqué pour le déclenchement de l'ovulation chez des patientes qui présentent une dysfonction ovulatoire persistante et qui désirent une grossesse. L'évaluation et le traitement des candidates au traitement par CLOMID doivent être supervisés par des médecins qui connaissent bien les maladies gynécologiques ou

endocriniennes et leur traitement. Les patientes doivent être soigneusement sélectionnées en vue du traitement par CLOMID après une évaluation diagnostique rigoureuse. Leur préparation doit commencer par une anamnèse détaillée et attentive de leur fonction menstruelle et reproductrice et un examen médical complet. Cette préparation doit être suivie d'analyses de laboratoire précises et minutieuses, sur la base des observations notées à l'anamnèse et à l'examen médical.

L'emploi de CLOMID est indiqué seulement chez les patientes qui répondent aux critères présentés ci-dessous ou dont la situation correspond à l'un des cas suivants :

- (1) Exclusion de toute possibilité de grossesse
Au moindre doute quant à la présence d'un début de grossesse, le traitement par CLOMID doit être reporté jusqu'à ce que soit définitivement exclue toute possibilité de grossesse.
 - (2) Évaluation en présence de saignements anormaux ou excessifs
Les patientes qui présentent des saignements anormaux ou excessifs doivent subir une évaluation particulièrement attentive avant le traitement par CLOMID. Il faut surtout s'assurer qu'aucun néoplasme ne passe inaperçu (voir CONTRE-INDICATIONS).
L'administration de CLOMID pourrait entraîner un grossissement des fibromes utérins.
 - (3) Exclusion d'une dysfonction hépatique actuelle ou passée
Une évaluation clinique de la fonction hépatique doit toujours être effectuée avant le traitement par CLOMID (voir CONTRE-INDICATIONS).
 - (4) Exclusion de la présence d'un kyste ovarien
CLOMID ne doit pas être utilisé chez les patientes qui présentent une hypertrophie ovarienne, sauf chez celles qui sont atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. Un examen gynécologique est nécessaire avant d'amorcer le traitement, et cet examen doit être répété avant chaque traitement subséquent par CLOMID afin de s'assurer de l'absence de kyste ovarien (voir CONTRE-INDICATIONS).
 - (5) Confirmation de la dysfonction ovulatoire
Le diagnostic de dysfonction ovulatoire doit être posé à l'aide des techniques appropriées, comme le suivi des courbes de température basale, les modifications de la glaire cervicale, la biopsie de l'endomètre et le taux plasmatique de progestérone.
 - (6) Exclusion d'une insuffisance hypophysaire ou ovarienne primaire
Des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises pour écarter la présence de toute insuffisance hypophysaire ou ovarienne primaire. L'hypophyse et les ovaires doivent être en parfaite condition pour que le traitement réussisse. La dysfonction ovulatoire, en présence de taux anormalement élevés de gonadotrophines hypophysaires, est un signe d'insuffisance ovarienne. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que les patientes de cette catégorie répondent au traitement par CLOMID.
-

- (7) **Évaluation des taux d'œstrogènes**
La présence d'un taux d'œstrogènes endogènes adéquat, déterminé par les frottis vaginaux, l'examen de la glaire cervicale, la biopsie de l'endomètre ou le taux plasmatique d'estradiol, donne une estimation de la fonction ovarienne et, indirectement, de la fonction hypophysaire. Un saignement, après l'administration de progestérone (progestérone seule, non combinée à des œstrogènes), est la preuve d'une activité des œstrogènes endogènes. Un taux satisfaisant d'œstrogènes endogènes permet d'établir un pronostic favorable lors du traitement par CLOMID.
Un taux moindre d'œstrogènes, bien que moins favorable, n'empêche toutefois pas la réussite du traitement.
- (8) **Exclusion de tout obstacle mécanique à la conception**
Tout obstacle mécanique à la conception, comme l'obstruction tubaire ou une anomalie de la cavité utérine, doit être écarté ou traité de façon appropriée avant d'amorcer le traitement par CLOMID.
- (9) **Exclusion de tout obstacle médical à la grossesse**
Lorsque des affections, comme le diabète, une maladie surrénalienne, une maladie thyroïdienne ou une hyperprolactinémie pouvant être associés ou non à un adénome pituitaire ou à une autre lésion intracrânienne organique, sont diagnostiquées à l'examen médical, un traitement approprié doit être instauré. Le traitement pour infertilité sera de nouveau envisagé, mais seulement après la résolution du problème sous-jacent. On ne peut s'attendre à ce que CLOMID remplace les traitements indiqués pour de telles affections.
- (10) **Exclusion de toute affection médicale pouvant être aggravée par une grossesse.**
- (11) **Exclusion de toute infertilité mâle**
La fertilité potentielle du partenaire doit être vérifiée par l'analyse du sperme et par d'autres tests, selon le cas. Aucune étude adéquate ou réalisée avec groupes témoins n'a permis de démontrer l'efficacité de CLOMID dans le traitement de l'infertilité mâle. De plus, des cas de tumeur testiculaire et de gynécomastie ont été rapportés chez des hommes traités par CLOMID. Le lien causal entre l'apparition d'une tumeur testiculaire et l'administration de CLOMID n'a pas été établi.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse

CLOMID (citrate de clomifène) ne doit pas être administré pendant la grossesse. Bien que l'on n'ait observé aucun effet délétère qui serait causé par le traitement par CLOMID sur le fœtus humain, des indices de cette nature ont été observés chez le rat et le lapin (voir PRÉCAUTIONS ET TOXICOLOGIE – Études sur la reproduction). **Pour éviter toute administration par inadvertance de CLOMID en début de grossesse, il faut procéder à un examen gynécologique complet avant chaque cycle de traitement. Il faut enregistrer la température basale tout au long du cycle de traitement et surveiller la patiente de près pour déceler la survenue de l'ovulation.** Si la température basale est biphasique après l'administration de

CLOMID et qu'elle n'est pas suivie des menstruations, il faut examiner la patiente attentivement au cas où un kyste ovarien se serait formé; cette dernière doit également subir un test de grossesse. Le traitement subséquent doit être reporté jusqu'à ce que l'on ait exclu toute possibilité de grossesse.

Maladie hépatique

Le traitement par CLOMID est contre-indiqué chez les patientes qui souffrent ou ont déjà souffert d'une maladie ou d'une dysfonction hépatique.

Tumeur hormonodépendante ou saignements utérins anormaux

CLOMID est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une tumeur hormonodépendante ou des saignements utérins anormaux de cause indéterminée. CLOMID n'est pas indiqué dans le traitement des troubles menstruels.

Kyste ovarien

CLOMID ne doit pas être administré en présence d'un kyste ovarien, sauf s'il s'agit d'un syndrome des ovaires polykystiques, car le traitement risquerait d'entraîner un grossissement encore plus considérable du kyste de l'ovaire. Les patientes doivent faire l'objet d'une évaluation afin de déceler la présence d'un kyste ovarien avant chaque cycle de traitement.

Hypersensibilité

CLOMID est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité connue ou une allergie à CLOMID ou à l'un de ses ingrédients.

MISES EN GARDE

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne au cours d'un traitement par CLOMID (citrate de clomifène)

On a rapporté la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) chez des patientes recevant CLOMID, seul ou en association avec des gonadotrophines.

Le SHSO se distingue de l'hypertrophie ovarienne non compliquée. Les signes d'avertissement de SHSO sont des douleurs et de la distension abdominales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une prise de poids. Des taux plasmatiques élevés d'estradiol, des perturbations de l'équilibre électrolytique, de l'hypovolémie, une hémococoncentration ainsi que qu'une hypoprotéïnémie peuvent également survenir. Des anomalies passagères lors de tests de la fonction hépatique laissant suggérer la présence d'une dysfonction hépatique, pouvant s'accompagner de changements morphologiques révélés par une biopsie du foie, ont aussi été associés au SHSO. Les signes cliniques de ce syndrome dans les cas graves comprennent une hypertrophie ovarienne, des symptômes gastro-intestinaux, une ascite, de la dyspnée, une oligurie et un épanchement pleural.

De rares cas de SHSO grave ont été rapportés chez les patientes ayant reçu CLOMID, seul ou en association avec des gonadotrophines, et ont entraîné les symptômes suivants : épanchement

péricardique, anasarque, hydrothorax, affection abdominale aiguë, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hypotension, hémopéritoine, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion d'un kyste de l'ovaire et détresse respiratoire aiguë. On a signalé des décès attribuables à un choc hypovolémique, à une hémococoncentration ou à une thromboembolie. S'il y a conception, une progression rapide vers la forme grave du syndrome peut alors survenir.

Afin de minimiser les risques d'une hypertrophie ovarienne anormale occasionnelle liée au traitement par CLOMID (voir EFFETS INDÉSIRABLES), on doit utiliser la dose la plus faible pouvant produire des résultats satisfaisants. Il est possible que l'hypertrophie ovarienne maximale, qu'elle soit physiologique ou pathologique, ne survienne que quelques jours après l'interruption de l'administration de la dose recommandée de CLOMID. Certaines patientes, atteintes du syndrome des ovaires polykystiques et présentant une sensibilité inhabituelle aux gonadotrophines, risquent de réagir exagérément aux doses normales de CLOMID. Par conséquent, chez les patientes atteintes de ce syndrome, on doit amorcer le traitement par la dose recommandée la plus faible administrée pendant la plus courte période lors du premier cycle de traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut aviser la patiente de la possibilité que se forme un kyste ovarien et l'enjoindre de subir un autre examen gynécologique dans les 2 à 3 semaines qui suivent l'amorce de chaque traitement. La patiente qui ressent des douleurs pelviennes ou abdominales, des malaises ou de la distension abdominale ou qui prend du poids après avoir pris CLOMID doit en informer son médecin.

La patiente qui ressent des douleurs pelviennes ou abdominales après avoir reçu CLOMID doit être examinée en raison de la présence possible d'un kyste ovarien ou d'une autre pathologie. Étant donné la fragilité des ovaires hypertrophiés dans les cas les plus graves, il est recommandé de procéder à l'examen abdominal et pelvien avec le plus grand soin. Une échographie de la cavité pelvienne doit être envisagée pour assurer un suivi approprié de ces patientes.

S'il se produit une hypertrophie anormale de l'ovaire, il faut éviter d'administrer un second traitement par CLOMID jusqu'à ce que les ovaires aient repris la taille qu'ils avaient avant le traitement et réduire la posologie ou la durée du traitement subséquent. L'hypertrophie ovarienne et la formation de kystes ovariens associés au traitement par CLOMID régressent spontanément dans les quelques jours ou semaines qui suivent l'interruption du traitement, sauf en cas de grossesse. Lorsque l'absence de grossesse a été confirmée et si les kystes ovariens ne régressent pas spontanément, une évaluation approfondie doit être réalisée pour exclure la présence d'une néoplasie ovarienne. **À moins d'avoir une raison d'ordre chirurgical de procéder à une laparotomie, il faut toujours utiliser un traitement conservateur pour éliminer ces kystes.**

Symptômes visuels

Les patientes doivent être avisées qu'une vision brouillée ou d'autres symptômes visuels tels que des taches ou des éblouissements (scotome scintillant) peuvent occasionnellement se produire durant ou peu de temps après le traitement par CLOMID. Elles doivent savoir que ces symptômes visuels peuvent rendre certaines activités plus dangereuses, comme la conduite automobile ou la manipulation d'appareils, particulièrement dans des conditions d'éclairage variable. Habituellement, ces troubles visuels sont réversibles; cependant, des cas de trouble visuel prolongé ont été rapportés même après l'abandon de CLOMID. Ces troubles visuels

pourraient être irréversibles, surtout si le médicament est pris à dose élevée ou durant une longue période. On saisit encore mal la portée de ces symptômes visuels (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Si la patiente présente l'un ou l'autre de ces symptômes visuels, on doit interrompre le traitement et procéder à une évaluation ophtalmologique complète.

PRÉCAUTIONS

Diagnostic avant le traitement par CLOMID (citrate de clomifène)

Il faut porter une attention particulière au diagnostic des patientes susceptibles de recevoir un traitement par CLOMID. L'examen gynécologique complet, comprenant une cytologie du col de l'utérus, est obligatoire avant l'amorce du traitement et cet examen doit être répété avant chaque traitement subséquent.

Les patientes dont la période sans ovulation est longue sont exposées à un risque plus élevé d'anomalies de l'endomètre associées aux troubles anovulatoires. En présence de saignements anormaux, des tests diagnostiques plus poussés s'imposent (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE). Il faut envisager de recourir à l'échographie et à une biopsie de l'endomètre.

Fibromes utérins

On doit exercer la plus grande prudence lors d'un traitement par CLOMID chez les patientes qui présentent des fibromes utérins, car le traitement risquerait d'entraîner un grossissement des fibromes.

Grossesse

(Voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES – Malformations congénitales.)

- Effets tératogènes et non tératogènes
Lors des études cliniques, la fréquence globale des malformations congénitales rapportée chez les enfants nés de mères ayant suivi un traitement par CLOMID était comparable à celle de la population générale.
 - Grossesse improductive
Des études cliniques réalisées chez des patientes prenant CLOMID, tous diagnostics confondus, ont démontré un taux de grossesse improductive (simple et multiple) ou de mortalité fœtale de 21,4 % (taux d'avortement de 19,0 %), de grossesse ectopique de 1,18 %, de môle hydatiforme de 0,17 % et de grossesse s'étant soldée par une mortinatalité ou plus de 1,01 %.
 - Grossesse multiple
La fréquence des grossesses multiples (y compris triplés, quadruplés et quintuplés) a jusqu'à décuplé lorsque la conception avait lieu durant un cycle où le traitement par CLOMID était administré. Lors des études cliniques, la fréquence des grossesses multiples était de 7,9 % (186 des 2 369 grossesses associées à l'emploi de CLOMID et dont l'issue a fait l'objet d'un rapport). Parmi ces 2 369 grossesses, 165 (6,9 %) se sont soldées par la naissance de jumeaux,
-

11 (0,5 %) par la naissance de triplés, 7 (0,3 %) par la naissance de quadruplés et 3 (0,13 %) par la naissance de quintuplés. Dans le cas des 165 grossesses ayant mené à la naissance de jumeaux et pour lesquelles on dispose de données suffisantes, le rapport jumeaux monozygotes/jumeaux dizygotes était de 1:5. La patiente et son partenaire doivent être avisés de la fréquence et des risques potentiels d'une grossesse multiple avant l'amorce du traitement.

- **Grossesse ectopique**

On constate une augmentation du risque de grossesse ectopique (notamment une grossesse tubaire ou ovarienne) chez les femmes qui deviennent enceintes à la suite d'un traitement par CLOMID.

Allaitement

On ne sait pas si CLOMID est excrété dans le lait maternel. CLOMID peut diminuer la lactation.

Carcinogénicité

L'emploi prolongé de CLOMID peut accroître le risque de développement d'une tumeur ovarienne envahissante ou non.

Mutagénicité

Le potentiel mutagène de CLOMID n'a pas été évalué.

Hypertriglycémie

Des cas d'hypertriglycémie (avec ou sans pancréatite) ont été signalés (voir EFFETS INDÉSIRABLES - Troubles métaboliques) après la commercialisation de CLOMID. Le risque d'hypertriglycémie est associé à des antécédents d'hyperlipidémie ou à des antécédents familiaux d'hyperlipidémie et à l'utilisation d'une dose supérieure à celle recommandée de CLOMID et (ou) à une durée de traitement par CLOMID plus longue. Une surveillance périodique des taux plasmatiques de triglycérides peut être indiquée chez ces patientes.²³⁻²⁹

EFFETS INDÉSIRABLES

Essais cliniques

Aperçu général

À la posologie recommandée, les effets indésirables ne sont pas marqués et interfèrent rarement avec le traitement. Ils tendent à être proportionnels à la dose et se produisent plus fréquemment aux doses plus élevées et lors des traitements plus longs utilisés dans certaines études préliminaires. Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, les malaises abdominaux pelviens (distension, ballonnement, douleur ou sensibilité), l'hypertrophie ovarienne et la vision brouillée. Les symptômes vasomoteurs, « semblables aux bouffées de chaleur de la ménopause », ne sont habituellement pas graves et disparaissent rapidement après l'interruption du traitement. Les malaises abdominaux peuvent souvent être liés à des phénomènes ovulatoires (douleurs pelviennes intermenstruelles) ou prémenstruels, ou à une hypertrophie ovarienne.

Parmi les autres symptômes moins souvent rapportés au cours du traitement par CLOMID (citrate de clomifène), on note les nausées ou les vomissements, l'augmentation de l'appétit, la constipation, la diarrhée, une tension nerveuse accrue, de la dépression, de la fatigue, des étourdissements ou une sensation de tête légère, de l'insomnie, des céphalées, une sensibilité mammaire, des saignements utérins anormaux, des menstruations plus abondantes, des pertes sanguines intermenstruelles, une sécheresse vaginale, de l'urticaire ou une dermatite allergique, des vertiges, la prise de poids et l'augmentation de la fréquence ou du volume urinaire. Quelques patientes ont signalé une chute modérée et réversible de leurs cheveux, surtout lors d'un traitement continu prolongé.

Malformations congénitales

On a rapporté 58 malformations congénitales sur les 2 339 grossesses à terme associées à l'administration de CLOMID. Ces malformations ont été observées chez 4 bébés faisant partie du groupe des avortements ou des mort-nés, chez 14 nourrissons sur 353 nés de grossesses multiples et chez 39 nourrissons sur 1 676 nés de grossesses monofoetales. Trois enfants vivants à la naissance n'ont pas survécu par la suite.

Les anomalies déclarées ont été les suivantes : malformation cardiaque congénitale (8 bébés), syndrome de Down (5 bébés), pied bot (4 bébés), malformation intestinale congénitale (4 bébés), hypospadias (3 bébés), microcéphalie (2 bébés), bec-de-lièvre et fissure palatine (2 bébés), luxation congénitale de la hanche (2 bébés), hémangiome (2 bébés), cryptorchidie (2 bébés), polydactylie (2 jumeaux), jumeaux conjoints porteurs de malformations tératomateuses, persistance du canal artériel, amaurose (cécité), fistule artério-veineuse, hernie inguinale, hernie ombilicale, syndactylie, thorax en entonnoir, myopathie, kyste dermoïde du cuir chevelu, omphalocèle, *spina-bifida occulta*, ichtyose, persistance du frein de la langue, et anomalies somatiques multiples chez 7 bébés.

Huit nourrissons, parmi ce groupe de 58 bébés, sont nés de 7 mères sur 153 qui avaient reçu un traitement par CLOMID au cours des 6 premières semaines suivant la conception.

Des intervalles de 4,4 et de 10 mois respectivement se sont écoulés entre le dernier traitement par CLOMID et la conception chez 3 mères. Chez une quatrième, la conception a eu lieu lors d'une ovulation subséquente, déclenchée par un traitement par les gonadotrophines.

Système digestif

Une rétention de bromosulfonephtaléine (BSP) de plus de 5 % a été notée chez 32 des 141 patientes soumises à cette analyse, dont 5 patientes sur 43 qui recevaient approximativement la dose de CLOMID actuellement recommandée. Le taux de rétention a habituellement été minime, à moins d'avoir été associé à une administration continue et prolongée de CLOMID ou à une maladie hépatique sans lien apparent. Chez certaines patientes, la rétention de BSP préexistante a diminué, malgré la poursuite du traitement par CLOMID. Les autres tests d'évaluation de la fonction hépatique se sont habituellement révélés normaux. Dans une étude subséquente, au cours de laquelle les patientes ont reçu 6 traitements mensuels consécutifs par CLOMID (à raison de 100 mg par jour durant 3 jours) ou un placebo sous une forme équivalente, des tests à la BSP ont été effectués chez 94 patientes. Des valeurs de rétention supérieures à 5 % ont été enregistrées chez 11 patientes, dont 6 avaient reçu le médicament et 5 le placebo. Une

patiente a présenté un ictère au 19^e jour du traitement (50 mg/jour); une biopsie du foie a révélé une stase biliaire sans signe d'hépatite¹¹. Un sujet de sexe masculin incarcéré, qui a reçu 200 mg par jour durant 77 jours, a développé un tableau clinique d'hépatite infectieuse. Or, il appert que son compagnon de cellule avait souffert d'une hépatite infectieuse 4 mois auparavant.

Système reproducteur

À la posologie recommandée, l'hypertrophie ovarienne anormale (voir MISES EN GARDE) est rare, bien que les variations cycliques habituelles de la taille de l'ovaire puissent être amplifiées. De même, la douleur ovarienne cyclique (douleurs pelviennes intermenstruelles) peut être accentuée. Une torsion d'annexe peut être une complication d'une hypertrophie ovarienne. Avec une posologie plus élevée ou administrée pendant plus longtemps, on risque d'observer plus fréquemment une hypertrophie ovarienne et la formation de kystes (habituellement lutéaux) ainsi qu'une prolongation de la phase lutéale du cycle. Dans de rares cas, on a observé une hypertrophie ovarienne massive. Southam et Janovski¹⁸ ont décrit un tel phénomène chez une patiente qui présentait un syndrome des ovaires polykystiques et dont le traitement par CLOMID consistait à recevoir 100 mg par jour pendant 14 jours. L'hypertrophie ovarienne anormale régresse habituellement spontanément et, bien qu'une laparotomie ait été effectuée chez plusieurs de ces patientes, les investigateurs croient que la plupart d'entre elles auraient plutôt dû recevoir un traitement conservateur.

Des grossesses multiples (voir PRÉCAUTIONS), ainsi que des grossesses simultanément intra-utérines et extra-utérines, des hémorragies ovariennes, des grossesses tubaires et des hémorragies utérines, ont été rapportées.

Analyses de laboratoire

Rien n'indique que CLOMID puisse nuire de façon significative au système hématologique ou à l'appareil rénal, ou interférer avec l'iode protéique sanguin ou le cholestérol sérique. L'analyse par chromatographie gaz-liquide (CGL) des stérols sériques chez des patientes à qui l'on a administré CLOMID de façon prolongée et continue révèle un sommet de concentration correspondant à un taux élevé de desmostérol. Ce sommet signale une interférence avec la synthèse du cholestérol. Le profil des stérols sériques observé à la CGL chez des patientes qui recevaient les doses de CLOMID recommandées n'a toutefois pas été modifié de façon marquée.

Organes des sens

La fréquence des symptômes visuels (voir MISES EN GARDE pour plus de recommandations) – habituellement décrits sous la forme de vision brouillée, de taches ou d'éblouissements (scotome scintillant) – augmente proportionnellement à la dose totale administrée. Ces symptômes semblent attribuables à l'intensité et à la prolongation des images consécutives. Très souvent, c'est l'exposition à une lumière plus intense qui les occasionne ou les intensifie. Des cas de scotome définissable sur le plan ophtalmologique, d'éclairs, de corps flottants, d'ondulations, de troubles visuels non spécifiés, de photophobie, de diplopie, de phosphènes et de réduction de l'acuité visuelle ont également été rapportés. La survenue de cataractes et de névrite optique a rarement été signalée. Habituellement, ces troubles visuels sont réversibles; cependant, des cas de trouble visuel prolongé ont été rapportés même après l'abandon de CLOMID. Ces troubles visuels pourraient être irréversibles, surtout si le médicament est pris à dose élevée ou durant une longue période.

L'acuité visuelle mesurable n'est généralement pas affectée. On a toutefois relevé le cas d'une patiente qui prenait 200 mg par jour et dont la vue a commencé à se brouiller au 7e jour de traitement, réaction qui s'est accentuée à un point tel que son acuité visuelle avait fortement diminué au 10e jour. Aucune autre anomalie n'a été notée chez elle et son acuité visuelle est revenue à la normale le 3e jour suivant l'interruption du traitement. Dans le cadre d'un essai clinique, une autre patiente traitée a présenté des scotomes durant l'administration prolongée de CLOMID, mais ces scotomes ont disparu avec la prise d'un placebo¹⁹. Une exophtalmie monolatérale, associée à des résultats d'analyses indicateurs d'hyperthyroïdie, a été observée chez une patiente à la fin de son 3e traitement par CLOMID.

Chez une patiente de 34 ans qui avait reçu 3 traitements par CLOMID, l'examen biomicroscopique a révélé un léger degré d'opacité corticale postérieure sous-capsulaire dans chaque œil. L'examen ophtalmoscopique s'est révélé sans particularités. Le diagnostic ophtalmologique a été celui de cataractes corticales postérieures dégénératives.

Tumeurs/néoplasmes

Des cas de cancer ovarien ont été rapportés chez un très petit nombre de femmes infertiles qui avaient pris un agent inducteur de l'ovulation. Aucun lien causal n'a été établi entre le traitement par l'agent inducteur de l'ovulation et la survenue du cancer de l'ovaire.

Surveillance post-commercialisation

En plus des effets indésirables rapportés précédemment, voici les effets indésirables qui ont été signalés lors des études de surveillance post-commercialisation.

Malformations congénitales

Les malformations congénitales suivantes ont également été rapportées lors des études de surveillance post-commercialisation : retard de développement; anomalies du développement osseux comprenant des malformations squelettiques de la colonne vertébrale, du crâne, de la figure, des voies nasales, des mâchoires, des mains, des membres (ectromélie comprenant l'amélie, l'hémimélie et la phocomélie), des pieds et des articulations; malformations tissulaires comprenant une imperforation anale, une fistule trachéo-œsophagienne, une hernie diaphragmatique, une agénésie et une dysgénésie rénales; malformations de l'œil, du cristallin (cataractes), des oreilles, des poumons, du cœur (communication interventriculaire, coarctation de l'aorte et tétralogie de Fallot) et des organes génitaux. On a également rapporté des cas de nanisme, de surdité et de retard mental, ainsi que des anomalies chromosomiques et des anomalies du tube neural (dont l'anencéphalie).

Effets généraux

Fièvre et faiblesse généralisée.

Appareil cardio-vasculaire

Arythmie, douleurs thoraciques, œdème, hypertension, palpitations, phlébite, embolie pulmonaire, dyspnée, tachycardie et thrombophlébite.

Système nerveux central

Des cas de migraine, de paresthésie, d'accident vasculaire cérébral et de syncope ont été signalés. La survenue de crises épileptiques a rarement été observée lors de l'emploi de CLOMID.

Effets dermatologiques

Éruptions cutanées, urticaire, acné, réaction allergique, érythème, érythème polymorphe, érythème noueux, hypertrichose, prurit.

Troubles gastro-intestinaux

- Pancréatite, avec ou sans hypertriglycémie (voir PRÉCAUTIONS, hypertriglycémie).

Système reproducteur

- On a rapporté la survenue de nouveaux cas d'endométriase ainsi que des exacerbations d'endométriase existante au cours d'un traitement par CLOMID.
- Réduction de l'épaisseur de l'endomètre.

Effets hépatiques

Élévation des taux d'enzymes transaminases, hépatite.

Troubles métaboliques

Une hypertriglycémie, avec présence de pancréatite dans certains cas, a été observée chez des patientes présentant des antécédents préexistants ou familiaux d'hypertriglycémie et/ou ayant suivi un traitement dont la dose et la durée étaient supérieures à celles recommandées dans la monographie de produit.²³⁻²⁹

Appareil locomoteur

Arthralgie, douleurs lombaires, myalgie.

Autres effets

Leucocytose, maladie de la glande thyroïde.

Effets psychiatriques

Anxiété, irritabilité, sautes d'humeur, psychose.

Organes des sens

Accommodation visuelle anormale, douleurs oculaires, œdème maculaire, photopsie, décollement postérieur du corps vitré, hémorragie rétinienne, thrombose rétinienne, spasmes vasculaires rétinien, perte temporaire de la vue et acouphènes.

Tumeurs/néoplasmes

Foie (hémangiosarcome hépatique, adénome hépatocellulaire, carcinome hépatocellulaire); seins (fibrokystomes, carcinome mammaire); endomètre (carcinome endométrial); système nerveux (astrocytome, tumeur hypophysaire, prolactinome, neurofibromatose, glioblastome multiforme, abcès cérébral); throphoblaste (môle hydatiforme, choriocarcinome); divers (mélanome,

myélome, kyste périanal, néphrocarcinome, lymphome hodgkinien, cancer de la langue, cancer de la vessie); et néoplasmes chez la progéniture (tumeur neuroectodermique, tumeur thyroïdienne, hépatoblastome, leucémie lymphocytaire).

Des rapports isolés faisant état de la survenue de tumeurs et de néoplasmes hormonodépendants ou liés aux glandes endocrines, ou de leur aggravation, ont également été reçus.

Abus de médicaments et dépendance : Aucun cas de tolérance, d'abus et de dépendance n'ont été signalés avec CLOMID.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'y a aucun antidote connu; en cas de surdosage, il faut procéder à un lavage gastrique et maintenir les fonctions vitales de façon appropriée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations générales

L'évaluation et le traitement des candidates au traitement par CLOMID (citrates de clomifène) doivent être faits sous la supervision de médecins qui connaissent bien les maladies gynécologiques ou endocriniennes et leur prise en charge. Les patientes doivent être sélectionnées en vue du traitement par CLOMID uniquement à la suite d'une évaluation diagnostique rigoureuse (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). Le plan de traitement doit être établi à l'avance. Tout obstacle à l'atteinte de l'objectif thérapeutique doit être exclu ou traité de façon adéquate avant de commencer l'administration de CLOMID. De nombreuses patientes répondront à une dose de 50 mg durant 5 jours (voir Posologie recommandée). Pour déterminer la dose thérapeutique initiale, il faut peser avec soin l'efficacité escomptée en regard des effets indésirables potentiels. Par exemple, les données disponibles à ce jour semblent indiquer que l'ovulation et la grossesse seraient un peu plus susceptibles de survenir avec une posologie de 100 mg/jour durant 5 jours qu'avec une posologie de 50 mg/jour durant 5 jours. Toutefois, à mesure que la posologie augmente, on peut s'attendre à ce qu'apparaissent les signes d'une hyperstimulation ovarienne et autres effets indésirables. De plus, bien que les résultats obtenus à ce jour ne permettent pas encore d'établir un rapport entre la posologie et la survenue d'une grossesse multiple, il semble raisonnable de croire à l'existence d'un lien, d'un strict point de vue pharmacologique.

Pour ces raisons, chez la patiente type, il serait prudent d'amorcer le traitement avec une dose moindre, soit 50 mg durant 5 jours, et de ne l'augmenter que chez les patientes qui ne répondent pas au premier traitement (voir Posologie recommandée). Il faut ajuster la posologie avec un soin particulier si l'on soupçonne une sensibilité inhabituelle aux gonadotrophines hypophysaires, comme c'est le cas chez les patientes qui présentent un syndrome des ovaires polykystiques.

Posologie recommandée

La dose recommandée pour le premier traitement par CLOMID est de 50 mg (un comprimé) par jour, durant 5 jours. Le traitement peut être amorcé en tout temps chez la patiente qui n'a pas récemment présenté de saignements utérins. Si l'on prévoit provoquer le saignement à l'aide de progestatifs, ou en cas de saignement utérin spontané avant le traitement, le schéma de 50 mg/jour durant 5 jours peut être amorcé le 5^e jour du cycle ou vers le 5^e jour. Lorsque l'ovulation a lieu à cette posologie, il n'y a aucun intérêt à augmenter la dose lors des cycles de traitement subséquents.

Si l'ovulation ne semble pas s'être produite après le premier traitement, un deuxième traitement, à raison de 100 mg/jour (2 comprimés de 50 mg administrés en une seule dose quotidienne) durant 5 jours doit être amorcé. Ce schéma posologique peut être amorcé dès 30 jours après le précédent. **Toute augmentation de la posologie ou de la durée du traitement au-delà de 100 mg par jour durant 5 jours est à proscrire.**

La majorité des patientes susceptibles de réagir favorablement à CLOMID le feront dès le premier traitement; 3 traitements devraient constituer un essai thérapeutique suffisant. En l'absence de menstruations ovulatoires, le diagnostic doit être évalué de nouveau. La poursuite du traitement au-delà de cette limite n'est pas recommandée chez la patiente qui ne manifeste aucun signe d'ovulation.

Grossesse

On n'insistera jamais trop sur l'importance de bien choisir le moment du coït. Chez la plupart des patientes, l'ovulation semble se produire de 5 à 12 jours après la fin du traitement. Il peut être utile de réaliser des tests appropriés pour déterminer s'il y a ovulation pendant cette période. Pour obtenir une régularité dans la réponse ovulatoire cyclique, il est également important que chaque traitement par CLOMID soit amorcé le 5^e jour du cycle ou vers le 5^e jour, une fois que l'ovulation a été confirmée. Comme c'est le cas avec d'autres modalités thérapeutiques, le traitement par CLOMID suit une règle de rendement décroissant qui fait que le potentiel de conception diminue à chaque traitement successif. Si la patiente ne devient pas enceinte après 3 ovulations déclenchées par CLOMID, il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement. Les patientes doivent être avisées de la possibilité d'une grossesse multiple et des risques potentiels associés à la conception durant un cycle où CLOMID est administré.

Traitement prolongé non recommandé

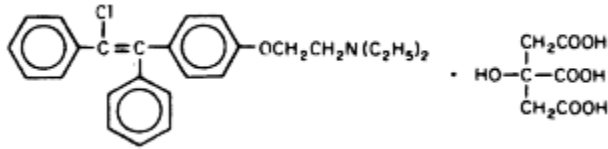
Étant donné que l'innocuité relative du traitement de longue durée n'a pas été démontrée de façon concluante et que la majorité des patientes ovuleront après le 3^e cycle de traitement, il n'est pas recommandé de prolonger le traitement au-delà de 6 cycles environ (incluant 3 ovulations).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

CLOMID (citrate de clomifène) porte le nom chimique de citrate de 2-[p-(2-chloro-1,2-diphénylviny)]phénoxy] triéthylamine dihydrogéné.

Formule développée



PRÉSENTATION

CLOMID (citrate de clomifène) se présente sous la forme d'un comprimé rond dosé à 50 mg, de couleur blanche, à faces plates et à bords biseautés, portant un trait sécable sur l'une des faces. Le nom « CLOMID » est gravé au-dessus du trait sécable et le chiffre « 50 » y est gravé en dessous. L'autre face ne porte aucune inscription. CLOMID est offert en boîtes de 50 comprimés.

Un comprimé CLOMID dosé à 50 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, lactose monohydraté, saccharose, stéarate de magnésium.

PHARMACOLOGIE^{17, 20, 21}

Pharmacologie animale

Le clomifène a inhibé l'activité gonadotrophique hypophysaire endogène chez les rats, sur la base du gain pondéral des organes, mais n'a pas empêché l'hyperstimulation ovulatoire induite chez des rates impubères par le sérum et les gonadotrophines chorioniques de juments gravides. Il a également exercé un effet d'infertilité réversible chez des rats mâles et femelles. Chez la souris femelle impubère, le clomifène a agi, tant comme œstrogène faible, mesuré par son effet trophique sur l'utérus, que comme «anti-œstrogène», à cause de son antagonisme de l'effet trophique du monobenzoate d'estradiol sur l'utérus. Le clomifène n'a produit aucun effet progestatif androgène ni anti-androgène et a semblé n'interférer aucunement avec la fonction hypophysaire surrénalienne ou thyroïdienne. Chez les rats et les chiens, une diminution du cholestérol et des stérols plasmatiques totaux et une augmentation de desmostérol proportionnelles à la dose ont été observées après l'administration de doses élevées.

Des études menées sur le clomifène marqué au C¹⁴ chez des rats indiquent qu'il est rapidement absorbé après une administration orale et qu'il est excrété principalement dans les fèces. La demi-vie corporelle du C¹⁴ dérivé de la dose administrée de clomifène a été de 24 heures chez le rat (par voie intrapéritonéale -IP) et de 48 heures chez le singe (par voie intraveineuse -IV). Les rats atteints de fistules biliaires ont excrété le C¹⁴ dans la bile et une recirculation entéro-hépatique a été observée. Chez les singes, lorsque 83 % à 90 % de la dose avaient été éliminés après 6,3 jours, le foie, la vésicule biliaire et la bile présentaient les concentrations les plus élevées du C¹⁴ résiduel chez les animaux, suivis des glandes surrénales, de l'œil (à l'exclusion du cristallin, qui présentait des taux très faibles), du côlon et du pancréas. De faibles taux de C¹⁴ ont été observés dans l'hypophyse et les testicules de rats et de singes, alors que les taux ovariens se situaient près de la valeur moyenne des tissus examinés. Des taux élevés de C¹⁴ ont été notés

dans le tissu oculaire, après administration IV chez le rat, le chien et le singe. Une concentration relativement élevée a persisté plus de 6 jours chez le singe et plus de 40 jours chez le chien.

Pharmacologie humaine

À la suite du traitement par le clomifène, les signes de l'ovulation ressemblent à ceux du cycle menstruel normal. Il faut cependant noter que, durant l'administration du médicament et pendant les quelques jours suivants, les effets des œstrogènes endogènes sur la muqueuse vaginale et la glaire cervicale sont inhibés. Les critères suggérés pour déceler l'ovulation à la suite de l'administration du clomifène peuvent inclure un sommet ovulatoire de libération d'œstrogènes, une courbe de température basale biphasique, les taux plasmatiques de progestérone à des taux post-ovulatoires ou plus élevés, les signes histologiques d'un endomètre en phase lutéale, caractéristiques du moment de la biopsie en relation avec les menstruations subséquentes. Chez la plupart des patientes, l'ovulation semble survenir de 6 à 12 jours après la fin du traitement aux posologies recommandées.

Lors des études cliniques, la réponse ovulatoire est survenue chez 5 412 des 7 558 patientes atteintes de dysfonction ovulatoire qui recevaient CLOMID. Comme en témoignent les grossesses, le traitement a réussi chez 2 004 de ces patientes¹⁷.

Certaines patientes ont eu plus d'une grossesse avec le traitement par CLOMID.

L'aboutissement de ces grossesses est décrit dans le tableau suivant. Il faut noter que certaines des 7 558 patientes étaient célibataires et que certaines autres ne désiraient pas devenir enceintes au moment où le traitement a été administré, ou ne pouvaient devenir enceintes pour des raisons autres qu'une dysfonction ovulatoire.

GROSSESSES SUIVANT L'ADMINISTRATION DE CLOMID		
RÉSULTAT*	Patientes présentant une dysfonction ovulatoire	Nombre total de patientes, tous diagnostics confondus †
N ^{bre} total de grossesses	2 259	2 615
Sans accouchement	239	276
Avec accouchement	2 020	2 339
Avortements et mort-nés	424	500
Naissances vivantes		
Grossesses simples	1 455	1 676
Survie	1 424	1 644
Grossesses multiples	141	163
Survie	254/301	293/353
Bébés atteints de malformations congénitales	51	58

* Ces renseignements sont tirés des rapports de cas transmis au Service des recherches médicales de Merrell Pharmaceuticals Inc., au 16 décembre 1968.

† Inclut 356 grossesses survenues au cours d'études portant sur des patientes dont le diagnostic était autre que celui d'une dysfonction ovulatoire.

TOXICOLOGIE²²

Toxicité aiguë

Chez le rat, la DL₅₀ aiguë a été de 5 750 mg/kg lors de l'administration orale et de 530 mg/kg lors de l'administration IP. La DL₅₀ aiguë chez la souris a été de 1 700 mg/kg par voie orale, de 390 mg/kg par voie IP et de 86 mg/kg par voie IV. Des convulsions sont survenues chez des chiens après la perfusion de 40 à 62 mg/kg et les animaux sont morts d'insuffisance respiratoire lors de l'administration de 112 à 121 mg/kg.

Toxicité chronique

Dans le cadre d'études sur la toxicité chronique, du clomifène a été administré à diverses doses à des rats et à des chiens durant un maximum de 53 semaines. Une certaine baisse du taux de croissance et de consommation alimentaire a été constatée à toutes les doses chez les rats, mais non chez les chiens. Aucune modification hématologique significative n'a été observée, et les taux sériques d'enzymes transaminases, de phosphatase alcaline, de bilirubine, de glucose et d'azote uréique, de même que l'analyse d'urine, se sont situés dans les limites de la normale chez

les chiens. Des modifications du système reproducteur correspondant à une inhibition des gonadotrophines ont été observées chez les 2 espèces. Un pelage plus clairsemé a été observé chez les rats qui ont reçu de 5 à 40 mg/kg par jour durant 53 semaines, la fréquence ayant été proportionnelle à la dose et à la durée du traitement. **Des cataractes sous-capsulaires se sont produites chez 4 rats sur 29** (mais non pas chez les chiens) qui recevaient 40 mg/kg/jour et qui ont été sacrifiés après 53 semaines; chez l'un de ces animaux, des opacités ont d'abord été observées après 31 semaines. Aucune cataracte n'est survenue chez les rats qui ont reçu 15 mg/kg et 5 mg/kg durant 53 semaines. Après les 53 semaines, un chien a présenté un problème oculaire sous la forme d'une opacité granulaire ponctuelle.

Études sur la reproduction

Après l'administration orale de clomifène à des rates gravides durant la période d'organogenèse à des doses allant de 1,6 à 200 mg/kg/jour, des malformations ont été observées chez les ratons de l'une des 5 portées dans le groupe qui recevait 8 mg/kg/jour. Des doses orales supérieures (40 à 200 mg/kg/jour) ont inhibé le développement fœtal et une seule portée (normale) est née. L'administration sous-cutanée de clomifène à des rates gravides un jour (le 12^e) durant la période d'organogenèse a donné lieu à une augmentation proportionnelle à la dose du nombre de malformations aux doses de 1,0 à 1 000 mg/kg. Chez les lapines, des malformations fœtales ont été observées à la suite de l'administration orale de doses de 20 et 40 mg/kg/jour, du 8^e au 15^e jour d'une gestation de 32 jours. Aucune malformation n'a été constatée à la suite de l'administration de doses orales de 8 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Beck P., Grayzel E.F., Young I.S., Kupperman H.S. Induction of ovulation with clomiphene: Report of a study including comparison with intravenous estrogen and human chorionic gonadotrophin. *Obstet Gynec* 1966; 27:54.
 2. Charles D., Barr W., Bell E.T., Brown J.B., Fotherby K., Loraine J.A. Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea. *Amer J Obstet Gynec* 1963; 86:913.
 3. Goldfarb A.F.; Epilogue. In: Goldfarb A.F., ed. *Advances in treatment of menstrual dysfunction*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1964; 179-180.
 4. Kistner R.W. Further observations on the effects of clomiphene citrate in anovulatory females. *Amer J Obstet Gynec* 1965; 92:380.
 5. Naville A.H., Kistner R.W., Wheatley R.E., Rock J. Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1964; 15:290.
 6. Payne S., Karow W.G. The use of clomiphene in the treatment of infertility due to ovarian dysfunction. *Western J Surg* 1963; 71:262.
 7. Pildes R.B. Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Amer J Obstet Gynec* 1965; 91:466.
 8. Riley G.M., Evans T.N. Effects of clomiphene citrate on anovulatory ovarian function. *Amer J Obstet Gynec* 1964; 89:97.
 9. Rivo E., Rock J. The clinical use of clomiphene citrate. *Pacific Med Surg* 1965; 73:413.
 10. Roy S., Greenblatt R.B., Mahesh V.B., Jungck E.C. Clomiphene citrate: Further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action. *Fertil Steril* 1963; 14:575.
 11. Southam A.L., Turksoy R.N. Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Bull Sloane Hosp Wom* 1964; 10:240 (Winter).
 12. Tsuyuguchi M. Clinical use of clomiphene for induction of ovulation. Exposé présenté dans le cadre du 16^e Congrès médical japonais, avril 1963.
 13. Vorys N., Gantt C.L., Hamwi G.J., Copeland W.E., Ullery J.C. Clinical utility of chemical induction of ovulation. *Amer J Obstet Gynec* 1964; 88: 425.
 14. Wall J.A., Franklin R.R., Kaufman R.H. Reversal of benign and malignant endometrial changes with clomiphene. *Amer J Obstet Gynec* 1964; 88:1072.
-

15. Whitelaw M.J., Grams L.R., Stamm W.J. Clomiphene citrate: Its uses and observations on probable action. *Amer J Obstet Gynec* 1964; 90:355.
 16. Zander J., Buntru G. Stimulation of ovarian function by clomiphene in patients without natural ovulation. *Geburtsh Frauenheilk* 1963; 23:871.
 17. Données internes, Marion Merrell Dow Inc., Kansas City, Missouri.
 18. Southam A.L., Janovski N.A. Massive ovarian hyperstimulation with clomiphene citrate. *JAMA* 1962; 181:443.
 19. Roch L.M., Gordon D.L., Barr A.B., Paulsen C.A. Visual changes associated with clomiphene citrate therapy. *Arch Ophthal (Chicago)* 1967; 77:14 (Jan.).
 20. Holtkamp D.E., Greslin J.G., Root C.A., Lerner L.J. Gonadotrophin inhibiting and anti-fecundity effects of chloramiphene. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 105:197.
 21. Holtkamp D.E., Staples R.E., Greslin J.G., Davis R.H. Pharmacodynamics of clomiphene in animals. *Proc. 5th World Congr Fertil Steril, Stockholm, 1966*, pp. 68-73.
 22. Newberne J.W., Kuhn W.L., Elsea J.R. Toxicologic studies on clomiphene. *Toxic Appl Pharmacol* 1966; 9:44.
 23. Gillett MJ, Burnett JR, Yeap D. Clomiphene-associated combined hyperlipidemia: a case report. *J Reprod Med* 2006 Jul; 51(7):587-90.
 24. Yasar HY, Ertugrul O. Clomiphene-induced severe hypertriglyceridemia. *Fertil Steril* 2009 Jul;92(1):396.e7-8.
 25. Castro MR, Nguyen TT, O'Brien T. Clomiphene-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 1999 Nov; 74(11):1125-8.
 26. Arbel Y, Weinstein D, Yogev R, Halevy A. Acute pancreatitis following clomiphene citrate treatment: case report and review of the literature. *Int J Surg* 2008 Dec; 6:483-4.
 27. Martindale: The Complete Drug Reference. Clomifene citrate: Adverse effects (Latest modification: 26-Jun-2008); <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/9031-n.htm> (accessed on 09 April 2012).
-

28. Clomiphene. In: Arosón JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteen Edition)* [Internet]. Pp:812-4. Available from <http://www.sciencedirect.com/science> [Accessed on 09 April 2012].
 29. Keskin M, Songúr Y, Isler M. Clomiphene-Induced Acute Pancreatitis without Hypertriglyceridemia. *Am J Med Sci* 2007 Mar;333(3):194-6.
-

IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **CLOMID**[®]
citrate de clomifène USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » qui a été publiée lorsque la commercialisation de **CLOMID** a été approuvée au Canada et il est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce dépliant ne constitue qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements relatifs à **CLOMID**. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions à poser à propos de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

CLOMID est un stimulant de l'ovulation utilisé pour certains types d'infertilité chez les femmes qui désirent une grossesse mais qui n'ovulent pas correctement.

Effets de ce médicament :

CLOMID appartient à un groupe de médicaments appelés stimulants de l'ovulation. CLOMID agit en stimulant la libération des ovules par l'ovaire (l'ovulation) pour augmenter les chances de conception.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre CLOMID si vous avez l'une des conditions suivantes :

- vous êtes allergique (hypersensible) au clomifène ou l'un des autres ingrédients de CLOMID (ci-dessous);
- vous avez ou avez eu une maladie du foie;
- vous avez des saignements menstruels anormaux dont la cause n'est pas connue;
- vous avez un type de cancer qui est aggravé par les hormones;
- vous avez un kyste sur un ovaire;
- vous êtes enceinte (vous devriez passer un test afin de vérifier que vous n'êtes pas enceinte avant de prendre CLOMID).

L'ingrédient médicamenteux est :

citrate de clomifène

Ingrédients non médicamenteux importants :

Amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé et saccharose.

Forme posologique :

Les comprimés de CLOMID sont offerts sous la forme d'un comprimé sécable blanc et rond de 50 mg présentant une entaille sur une face avec le mot « CLOMID » gravé au-dessus et le nombre « 50 » gravé en dessous. L'autre côté est uni.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre CLOMID si :

- vous avez des « fibromes » dans votre utérus;
- vous avez des ovaires « polykystiques »;
- vos ovaires sont gonflés;
- vous êtes atteinte d'hypertriglycéridémie (excès de graisse dans le sang) ou vous avez des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Votre médecin doit vérifier toutes les autres causes de problèmes de fertilité avant de commencer le traitement avec CLOMID.

Les chances de grossesses multiples sont plus élevées lorsque vous utilisez CLOMID. Vous devez être consciente des complications potentielles des grossesses multiples avant de prendre CLOMID.

Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si votre vision est floue à cause de votre traitement avec CLOMID.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments. Cela comprend les médicaments obtenus sans ordonnance, y compris les médicaments à base de plantes. La raison est que CLOMID peut influencer sur la manière dont agissent les autres médicaments. Certains médicaments peuvent aussi influencer sur la manière dont agit CLOMID.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours CLOMID exactement comme votre médecin vous l'a dit. Vous devriez vérifier avec votre médecin.

Prendre ce médicament

- prenez ce médicament par voie orale;

IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

- avalez les comprimés entiers avec de l'eau;
- ne prenez pas plus de deux comprimés par jour;
- ne prenez pas les comprimés pendant plus de cinq jours à la fois;
- si vous sentez que le médicament ne fonctionne pas, ne modifiez pas la dose vous-même; demandez à votre médecin.

Dose habituelle : (Pour les femmes adultes uniquement) le traitement doit commencer avec une faible dose, 50 mg par jour (un comprimé) pendant cinq jours; les modifications de la posologie vont être effectuées par votre médecin. La première dose doit être prise le cinquième jour de votre cycle ovulatoire et les doses ultérieures à peu près au même moment de la journée pendant un total de cinq jours. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, parlez-en à votre médecin; vous pourriez avoir à modifier votre cycle de traitement. Ne prenez pas une dose double pour compenser un comprimé oublié.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE À LEUR SUJET

Comme tous les médicaments, CLOMID peut causer des effets secondaires, bien que ce ne soit pas tout le monde qui les éprouve.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, un inconfort abdominal ou pelvien (distension, ballonnement, douleur ou sensibilité), une hypertrophie ovarienne et un flou visuel. Les symptômes ressemblant aux « bouffées de chaleur » de la ménopause ne sont généralement pas graves et disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement. Les symptômes abdominaux sont le plus souvent liés à des phénomènes ovulatoire ou prémenstruel ou encore à des ovaires gonflés.

D'autres symptômes moins souvent rapportés au cours du traitement avec CLOMID (citrate de clomifène) ont inclus des nausées ou des vomissements, une augmentation de l'appétit, une constipation, de la diarrhée, une augmentation de la tension nerveuse, une dépression, de la fatigue, des vertiges ou des étourdissements, de l'insomnie, des maux de tête, des douleurs mammaires, des saignements utérins anormaux, des menstruations abondantes, des saignements intermenstruels, une sécheresse vaginale, une dermatite allergique ou de l'urticaire, des vertiges, un gain de poids et une augmentation de la fréquence ou du volume urinaire. Une perte de cheveux modérée et réversible a été rapportée chez quelques patients, principalement avec le traitement continu prolongé. Des anomalies congénitales ont été rapportées.

Dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un des effets secondaires suivants s'aggrave ou dure plus de quelques jours :

- augmentation de la douleur associée aux menstruations, menstruations abondantes ou saignements intermenstruels;
- douleur dans la partie inférieure de l'estomac (cela pourrait être un signe d'endométriose ou d'aggravation d'une endométriose, d'un cancer de l'ovaire ou d'une hypertrophie des ovaires);
- douleur dans la partie moyenne supérieure ou la partie gauche supérieure de l'abdomen (cela pourrait être un signe d'hypertriglycéridémie [excès de graisse dans le sang] provoquée par une pancréatite [inflammation du pancréas];
- opacification du cristallin dans les yeux (cataractes);
- sensation de fatigue ou troubles du sommeil (insomnie), dépression ou changement de l'humeur ou du comportement;
- démangeaisons ou éruptions cutanées;
- rougeur de la peau;
- enflure du visage et autour des yeux, des lèvres ou de la langue;
- seins douloureux;
- palpitations cardiaques (sensation de battements cardiaques rapides, trop forts ou irréguliers).

Il y a eu de rares rapports de cancer de l'ovaire avec des médicaments pour la fertilité. Certaines études suggèrent que l'utilisation prolongée du clomifène peut accroître ce risque. La durée recommandée du traitement ne doit par conséquent pas être dépassée.

IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un des effets indésirables devient grave ou dure plus de quelques jours ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans ce dépliant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Réactions allergiques comme une éruption cutanée, des problèmes d'ingestion ou respiratoires et un gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue.			✓
Vision floue, taches ou flashes devant les yeux.			✓
AVC avec des symptômes comme un engourdissement, une faiblesse ou une paralysie d'un côté du corps, un trouble de l'élocution, une vision floue soudaine, de la confusion ou une perte d'équilibre.			✓
Surstimulation de l'ovaire; cela peut conduire à des douleurs au niveau du bassin, de l'estomac ou des mollets, à un gonflement ou à une sensation de ballonnement, à une diminution de la miction, à une difficulté à respirer ou à une augmentation du poids.			✓
Problèmes de foie pouvant causer le jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse).			✓
Maux de tête soudains ou sévères.			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Maladie mentale comme une psychose.			✓
Les symptômes de pancréatite peuvent comprendre : une douleur dans le haut de l'abdomen qui irradie dans le dos, un ventre enflé et douloureux, des nausées et des vomissements, de la fièvre et une accélération du rythme cardiaque.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise de CLOMID.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez le médicament dans l'emballage d'origine entre 15 et 30 °C.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Signaler en ligne sur <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>
- Appeler gratuitement au 1-866-234-2345
- Remplir un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - L'envoyer gratuitement par télécopieur au 1-866-678-6789, ou
 - L'envoyer par la poste à l'adresse suivante :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes port payé, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives de déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect™ Canada :
www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre prestataire de soins de santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie de produit intégrale destinée aux professionnels de la santé sur le site www.sanofi.ca ou en communiquant avec le commanditaire, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-800-265-7927

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 9 août 2013