

# MONOGRAPHIE

## SEROPHENE<sup>MD</sup>

Comprimés de Citrate de Clomifène USP 50 mg

### AGENT OVULATOIRE

EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada  
2695 North Sheridan Way, Suite 200  
Mississauga Ontario L5K 2N6  
Une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne  
<sup>MD</sup> Ares Trading  
No de présentation : 189606

Date d'approbation :  
20 décembre 2016

## NOM

### **SEROPHENE<sup>MD</sup>**

Comprimés de Citrate de Clomifène USP 50mg

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Agent ovulatoire

## **ACTIONS**

SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène) est un agent non stéroïdien s'administrant per os qui peut, dans la mesure où l'on choisit les patientes de façon appropriée, provoquer l'ovulation dans des cas d'anovulation.

### **Mécanisme d'action**

On croit que la stimulation de la réponse ovulatoire au traitement cyclique avec SEROPHENE<sup>MD</sup> est attribuable aux propriétés anti-œstrogènes de ce médicament. En entrant en concurrence avec l'œstrogène relativement aux sites de liaison dans la région hypothalamique, il peut augmenter la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) qui entraîne la stimulation de l'ovaire et la montée du LH précédant l'ovulation provoquant ainsi la maturation des follicules ovariens et la formation du corps jaune. Le rôle de l'hypophyse est mis en évidence par l'augmentation de la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines et par la réponse ovarienne que traduit l'augmentation de la sécrétion d'œstrogènes par les ovaires. Les signes qui, à la suite du traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup>, donnent lieu de croire à l'ovulation ressemblent à ceux du cycle menstruel normal. Il faut noter, toutefois, que durant le traitement et même plusieurs jours après, il y a inhibition des effets de l'œstrogène endogène sur la muqueuse du col et du vagin<sup>25</sup>.

Les critères suggérés pour établir l'ovulation à la suite de l'administration de SEROPHENE<sup>MD</sup> peuvent comprendre le pic d'œstrogènes pré-ovulatoire, une courbe biphasique de la température basale corporelle, une sécrétion ovarienne de progestérone plus élevée en phase post-ovulatoire, et des observations caractéristiques de la phase lutéale à l'examen histologique de l'endomètre. Il semble que l'ovulation se produise, dans la plupart des cas, de 6 à 12 jours après la fin du traitement, si l'on s'en tient à la posologie recommandée. Un compte rendu de quatorze publications qui ont paru entre 1964 et 1983 a montré qu'une réponse ovulatoire s'est manifestée après traitement au citrate de clomifène, chez 74 % des 8 228 patientes qui souffraient d'un dysfonctionnement ovulaire. Le traitement a été suivi d'une grossesse chez 31 % des 8 228 patientes<sup>1,25-27</sup>.

## Grossesses provoquées par l'administration de citrate de clomifène USP\*

<u>AUTEUR</u>		<u>No. de Patientes</u>	<u>Taux d'ovulation</u>	<u>Taux de grossesse</u>
Gysler et al.	(1982)	428	85,3	42,8
Hummond et al.	(1983)	159	86,0	49,0
Kase et al.	(1967)	81	60,5	25,9
Kistner	(1965)	50	96,0	26,0
MacGregor et al.	(1968)	6,714	70,0	32,7
Murray & Osmond-Clarke	(1971)	328	66,5	25,0
O'Herlity et al.	(1981)	30	70,0	27,0
Pildes	(1965)	36	50,0	11,1
Rabau et al.	(1967)	101	62,6	33,6
Rust et al.	(1974)	105	91,4	38,1
Seegar-Jones &				
Moraes-Ruehsen	(1967)	73	83,0	30,1
Spellacy & Cohen	(1967)	35	80,0	20,0
Sutaria et al.	(1980)	51	64,7	31,4
Whitelow et al.	(1964)	37	72,9	45,9
TOTAL		8 828	74,21	31,33
* Les données rapportées comprennent des patientes qui ont pris le médicament suivant un schéma posologique autre que celui recommandé.				

## INDICATIONS

SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène) est indiqué dans le traitement des patientes qui souffrent de dysfonctionnement ovulatoire, qui désirent une grossesse, dont le partenaire produit un sperme approprié, dont les systèmes ovarien, hypothalamique et hypophysaire peuvent potentiellement permettre la conception et dont la sécrétion d'œstrogène est appropriée. Les obstacles à la grossesse doivent être exclus ou traités de façon appropriée avant le début de la thérapie. La préparation et le traitement des candidates à la thérapie avec SEROPHENE<sup>MD</sup> doivent se faire sous la surveillance de médecins qui ont de l'expérience dans le traitement des troubles gynécologiques ou endocriniens. L'étude préliminaire du cas doit commencer par un relevé détaillé des fonctions menstruelle et reproductrice ainsi que par un examen physique complet. Par la suite, il faut que soient effectués des examens de laboratoire attentifs et sélectifs, fondés sur les renseignements obtenus.

En ce qui concerne la sélection des candidates, il convient de tenir compte des points suivants:

1. S'il y a lieu de croire que la femme est déjà enceinte, on retardera l'administration de

SEROPHENE<sup>MD</sup> tant que cette possibilité ne sera pas exclue.

2. On s'assurera par l'analyse du sperme et par tout autre procédé approprié de la fertilité potentielle du partenaire.
3. Avant d'entreprendre le traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup>, on éliminera ou traitera de façon appropriée tout obstacle mécanique à la conception, comme l'obstruction tubaire.
4. Le diagnostic du dysfonctionnement ovulatoire doit reposer sur des techniques classiques comme la courbe thermique, les frottis vaginaux en série, la glaire cervicale, la biopsie de l'endomètre et le dosage de la progestérone.
5. On s'assurera, au moyen de procédés diagnostics appropriés, qu'il n'y a pas d'insuffisance primaire de l'hypophyse ou des ovaires. Le traitement ne saurait réussir si l'hypophyse et les ovaires ne sont pas intacts. Étant donné que le dysfonctionnement ovulatoire en présence de taux anormalement élevés de gonadotrophines hypophysaires est un signe de défaillance ovarienne, on ne peut s'attendre à ce que les patientes de cette catégorie répondent au traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup>. Une sécrétion adéquate d'œstrogènes endogènes, qu'on peut déterminer par frottis vaginal, examen de la glaire cervicale, biopsie de l'endomètre, ou dosage sanguin du taux d'œstrogènes, est une mesure de la fonction ovarienne et, indirectement, de la fonction hypophysaire. S'il y a pertes sanguines après administration de progestérone (seule, sans œstrogène), c'est que le taux d'œstrogène endogène est satisfaisant et que le traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> a de bonnes chances de réussir. Des taux d'œstrogène satisfaisants permettent de poser un pronostic favorable pour le traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup>. Par ailleurs, même si le taux d'œstrogène est bas, ce qui est moins favorable, le traitement n'est pas forcément voué à l'échec.
6. On examinera avec une attention particulière, avant de recourir à SEROPHENE<sup>MD</sup>, la patiente que présente des pertes sanguines anormales ou excessives. Il est essentiel de s'assurer de l'absence de lésions néoplasiques.
7. On doit toujours évaluer, du point de vue clinique, la fonction hépatique avant le traitement au SEROPHENE<sup>MD</sup>.
8. Si les examens révèlent des troubles comme le diabète ou une maladie affectant les surrénales ou la thyroïde, on doit d'abord entreprendre un traitement spécifique afin de résoudre de façon satisfaisante ce mal, après quoi on peut songer de nouveau à traiter l'absence de fertilité. SEROPHENE<sup>MD</sup> ne peut servir de substitut au traitement spécifique de ces affections.

## **CONTRE-INDICATIONS**

### **Grossesse**

SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène) ne doit pas être administré à une femme enceinte, car des études menées sur des rats et des lapins ont montré que le clomifène peut être tératogène. Des études chez l'être humain n'ont pas encore été effectuées. Cependant, on a signalé des malformations congénitales et la mort foetale associées à l'administration de clomifène chez

l'humain, bien qu'un rapport direct de causalité n'a pas été démontré. Pour éviter d'administrer du SEROPHENE<sup>MD</sup> par inadvertance à une femme au début de sa grossesse, on doit procéder avec soin avant chaque cycle de traitement à un examen du bassin, enregistrer la température basale tout au long de chaque cycle de traitement, et tenir la patiente sous étroite observation pour déterminer s'il y a ovulation. Si, à la suite du traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup>, la température basale s'avère diphasée et n'est pas suivie de menstruation, un examen minutieux permettra de déterminer s'il y a un kyste ovarien. Il faut également procéder à un diagnostic biologique de la grossesse. On ne reprend le traitement qu'après avoir exclu toute possibilité de grossesse.

### **États pathologiques**

Il ne faut pas utiliser SEROPHENE<sup>MD</sup> en présence des états pathologiques suivants (raisons mentionnées si approprié).

- Maladie du foie – Le traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez la patiente qui souffre d'une maladie du foie ou qui a déjà souffert de dysfonctionnement hépatique.
- Pertes sanguines anormales - SEROPHENE<sup>MD</sup> est contre-indiqué dans tout cas de pertes sanguines anormales d'origine indéterminée (Il faut procéder à une évaluation minutieuse afin de s'assurer de l'absence de lésions néoplasiques.) SEROPHENE<sup>MD</sup> n'est pas indiqué dans le traitement des troubles menstruels.
- Fibromes utérins
- Kyste ovarien – SEROPHENE<sup>MD</sup> ne doit pas être administré si la patiente présente un kyste ovarien d'une autre étiologie que le syndrome des ovaires polykystiques, car il peut accentuer la dilatation de l'ovaire.
- Dépression mentale
- Thrombophlébite

### **MISE EN GARDE**

#### **Naissances multiples**

Il convient d'avertir le patient et sa partenaire de la possibilité de naissances multiples après un traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup>. Elles sont la conséquence de la stimulation de la fonction ovarienne avec la production fréquente de plusieurs follicules. Des 1 803 grossesses dont l'issue a été rapportée, 90 % étaient simples et 10 % étaient gémellaires. Moins de 1 % des grossesses signalées ont donné lieu à la naissance de triplets ou d'un plus grand nombre de bébés. Parmi ces grossesses multiples, de 96 à 99 % ont donné lieu à la naissance de nourrissons vivants<sup>35</sup>.

#### **Symptômes visuels**

Il faut informer la patiente qu'au cours du traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène) elle peut présenter parfois une vision trouble, d'autres symptômes visuels ou des étourdissements. Elle doit être avertie que les symptômes visuels peuvent rendre des activités telle que la conduite d'une auto ou la manoeuvre d'une machine plus risquées que d'habitude, surtout si l'éclairage est changeant. Bien que l'importance de ces symptômes reste encore à déterminer (voir "EFFETS ADVERSESES"), si ils se manifestent, on doit interrompre le traitement pour procéder à un examen ophtalmologique complet.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Diagnostic à établir avant le traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène)**

Chez la candidate traitée au SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène) il faut veiller à établir un diagnostic minutieux. On doit procéder avant le traitement à un examen complet du bassin, incluant une cytologie du col, et l'on doit reprendre cet examen avant chaque cycle de traitement subséquent. Il faut s'abstenir de donner SEROPHENE<sup>MD</sup> dans le cas d'un kyste ovarien, car le traitement risquerait d'accentuer l'hypertrophie de l'ovaire.

La fréquence du cancer de l'endomètre, tout comme celle des troubles anovulatoires est plus élevée chez les patients qui atteignent le terme de leur période de reproduction. En présence de pertes sanguines anormales, il faut prendre toutes les mesures diagnostiques qui s'imposent.

### **Surexcitation de l'ovaire durant le traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup>**

On doit utiliser la dose constante de SEROPHENE<sup>MD</sup> qui soit la plus faible possible tout en demeurant efficace. Cette précaution réduit au minimum les risques d'une hypertrophie ovarienne anormale parfois associée au traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> (voir "EFFETS ADVERSESES"). On doit prévenir la patiente qu'il peut se former un kyste ovarien et qu'il faut donc qu'elle revienne passer à nouveau un examen du bassin, deux à trois semaines après le début de chaque cycle de traitement. Certaines patientes atteintes du syndrome de Stein-Leventhal qui présentent une sensibilité inhabituelle aux gonadotrophines peuvent réagir de façon exagérée à des doses normales de SEROPHENE<sup>MD</sup>. Il faut se rappeler que l'hypertrophie ovarienne maximale, que celle-ci soit physiologique ou anormale, ne survient que plusieurs jours après l'interruption de l'administration de la dose recommandée de SEROPHENE<sup>MD</sup>. Si une patiente se plaint de douleurs au bassin après avoir pris SEROPHENE<sup>MD</sup>, il faut l'examiner avec soin. S'il y a hypertrophie des ovaires, on doit attendre qu'ils aient repris leur taille normale avant de redonner SEROPHENE<sup>MD</sup>. La posologie et la durée du traitement subséquent doivent être réduites. L'expérience démontre que l'hypertrophie des ovaires et la formation de kystes associées à SEROPHENE<sup>MD</sup> régressent spontanément dans les quelques jours ou semaines suivant l'arrêt du traitement. À moins d'avoir une raison d'ordre chirurgical de procéder à une laparotomie, il faut toujours utiliser un traitement conservateur pour éliminer l'hypertrophie d'un ovaire.

### **Interférences relatives au diagnostic**

- Concentrations plasmatiques de desmostérol (seulement lors d'un usage à long terme, indiquant possiblement une interférence avec la synthèse du cholestérol)
- Concentrations plasmatiques de transcortine
- Concentrations sériques de thyroxine
- Concentration de "sex hormone-binding globulin"
- Rétention de la sulfobromophtaléine (BSP) (indiquant une hépatotoxicité)
- Concentrations de "Thyroxine binding globulin" (TBG) (peuvent être augmentées)

## **Action carcinogène**

On a signalé deux cas de cancer bilatéral du sein chez des femmes traitées au clomifène.

## **Examens médicaux périodiques**

Afin d'exercer une surveillance étroite des patientes, il peut s'avérer particulièrement important d'effectuer les examens suivants (d'autres analyses peuvent être justifiées chez certaines patientes, tout dépendant de leur état):

Examen complet du bassin afin d'évaluer la taille des ovaires (avant chaque cycle du traitement au clomifène)

- Température basale quotidienne
- Évaluations de l'excrétion d'œstrogène
- Études histologiques de l'endomètre en phase lutéinique
- Concentrations sériques de progestérone
- Biopsie de l'endomètre (avant le début du traitement au clomifène chez les patientes âgées, pour exclure la présence d'un cancer de l'endomètre)
- Épreuves de la fonction hépatique (avant le début du traitement au clomifène)
- Examen ophtalmologique, incluant l'examen à l'aide de la lampe à fente (si le traitement au clomifène dure plus d'un an).

## **EFFETS ADVERSESES**

SEROPHENE<sup>MD</sup> est généralement bien toléré aux doses recommandées. Les effets adverses sont habituellement légers et transitoires, ils sont habituellement rapidement réversibles après interruption du traitement au clomiphène. Leur fréquence et leur gravité ont tendance à être liées à la dose et à la durée du traitement.

### **Effets adverses dans le cadre d'essais cliniques**

Les effets adverses suivants ont été consignés chez 5 836 patients traités avec le citrate de clomiphène<sup>42</sup>. Seuls les événements dont la fréquence était plus élevée que 1 % sont rapportés ci-dessous:

#### **Corps dans son entier**

Fréquents: Malaise, distension ou ballonnement abdominal ou pelvien (7,0 %)

#### **Troubles du système nerveux central**

Fréquents: Céphalées (1,3 %)

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Fréquents: Nausées et vomissements (2,1 %)

#### **Troubles génitaux et mammaires**

Très fréquents: Hypertrophie ovarienne (13,8 %)

Fréquents: Malaises mammaires (2,0 %), saignements utérins anormaux (intermenstruels, ménorragies) (1,3 %)

### **Troubles vasculaires**

Très fréquents: Bouffées vasomotrices (10,6 %)

### **Troubles visuels**

Fréquents: Symptômes oculaires (vision trouble, scotomes lumineux, corps flottants, ondulations, plaintes visuelles non spécifiques, photophobie, diplopie, scotomes, phosphène) (1,6 %)

### **Effets adverses du médicament après commercialisation**

Parmi les expériences adverses signalées spontanément avec SEROPHENE<sup>MD</sup>, les suivantes sont jugées être liées à SEROPHENE<sup>MD</sup> par une relation de cause à effet :

**Troubles endocriniens:** Exophtalmie unilatérale

**Anomalies fœtales et congénitales:** Bien qu'isolés, des cas d'anomalies congénitales ont été observés après un traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup>. On n'a pas observé que SEROPHENE<sup>MD</sup> modifie la fréquence des malformations congénitales parmi les enfants de femmes présentant des problèmes de fertilité.

**Troubles gastro-intestinaux:** Pancréatite aiguë, nausées, vomissements, constipation, diarrhée

**Troubles hépatiques:** Hausse des transaminases, jaunissement des yeux (hépatotoxicité)

**Résultats de laboratoire:** Rétention de sulfobromophthaléine (BSP) de plus de 5 %

**Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Hypertriglycémie, gain de poids

**Cancers:** De rares cas de cancer ovarien ont été observés après un traitement médicamenteux de l'infertilité. L'infertilité est un facteur de risque principal du cancer ovarien; cependant, certaines données épidémiologiques laissent entendre que l'administration prolongée de SEROPHENE<sup>MD</sup> pourrait entraîner un risque de tumeur ovarienne accru.

**Troubles nerveux:** Étourdissements ou sensation de tête légère, état dépressif, nervosité, agitation, insomnie et fatigue

**Troubles rénaux et urinaires:** Augmentation de la fréquence ou du volume des mictions

**Troubles génitaux et mammaires:** Endométriose, menstruations abondantes, hypertrophie ou kystes ovariens, augmentation de la fréquence des grossesses multiples et d'accouchements prématurés possibles, diminution de la quantité de glaire cervicale, ce qui peut nuire à la réponse au médicament

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés:** Urticaire ou dermatite allergique; perte de cheveux modérée et réversible

## **Troubles vasculaires:** Thrombophlébite

**Troubles visuels:** Accommodation anormale, vision trouble, photopsie, cataractes, douleur oculaire, œdème maculaire, névrite optique

## **Anomalies à la naissance**

On a signalé 58 anomalies chez les bébés nés de 2 339 grossesses menées à terme à la suite de l'administration de citrate de clomifène, ce qui donne un taux cumulatif de 2,5%. De ces anomalies, 4 relevaient de la catégorie avortement/mort--nés; il y a eu 14 parmi les 353 bébés issus de grossesses multiples et 39 parmi les 1676 issus de grossesses uniques. Trois bébés nés vivants sont morts par la suite.

Les anomalies signalées ont été lésions cardiaques congénitales (8 bébés), syndrome de Down (5 bébés), pied bot (4 bébés), lésions intestinales congénitales (4 bébés), hypospadias (3 bébés), microcéphalie (2 bébés), bec-de-lièvre et fente palatine (2 bébés), hanche congénitale (2 bébés), polydactylie (un couple de jumeaux), malformation tératomateuse chez deux jumeaux siamois, persistance de 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, frein de la langue persistant et, chez 7 bébés, de multiples anomalies somatiques.

De ces 58 bébés, huit sont nés de 7 des 153 mères qui avaient suivi un cycle de traitement au citrate de clomifène durant les 6 semaines après la conception.

Chez 3 des mères, il s'est écoulé, entre le dernier traitement au citrate de clomifène et la conception, des intervalles de 4 mois, 4 mois et 10 mois respectivement. Chez une quatrième mère, la conception s'est produite lors d'une ovulation subséquentement provoquée par la gonadotrophine.

Le taux cumulatif d'anomalies congénitales n'est pas supérieur à celui observé chez la population en général.

## **TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose présumée de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Il n'y a pas d'antidote connu, mais il faut faire un lavage gastrique.

## **CONSULTATION**

Il faut envisager d'informer la patiente des points suivants:

Avant d'utiliser le médicament :

- Possibilité de grossesse multiple
- Voir aussi PRÉCAUTIONS

Utilisation appropriée du médicament :

- Fidélité au traitement, explication du schéma posologique, prendre le médicament au même moment tous les jours pour aider à se rappeler de chaque dose.
- Dose oubliée: la prendre le plus tôt possible, doubler la dose si on oublie de la prendre jusqu'à temps de prendre la suivante, consulter le médecin si on oublie de prendre plus d'une dose.

Précautions à prendre durant le traitement

- Il est important de ne pas prendre le médicament si on est enceinte; il est important que le médecin surveille étroitement la patiente.
- Il est important de suivre les directives du médecin en ce qui concerne le fait de noter la température et le moment des rapports sexuels.
- Il faut être prudent si l'on conduit une auto ou que l'on exécute un travail qui demande de la vigilance, à cause des troubles visuels et des étourdissements qui peuvent se manifester.

Effets adverses

-Voir EFFETS ADVERSE

## **INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LA POSOLOGIE**

Les patientes qui subissent un traitement au clomifène doivent faire l'objet d'une surveillance exercée par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles gynécologiques ou endocriniens. On ne doit opter pour un traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène) qu'après avoir procédé à un diagnostic minutieux (voir "INDICATIONS").

Le traitement doit être planifié d'avance. Les obstacles au succès du traitement doivent être exclus ou traités de façon appropriée avant que ne débute la thérapie avec SEROPHENE<sup>MD</sup>.

Chez les patientes qui présentent une hypo-œstrogénie pendant des périodes prolongées, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer avant le traitement une thérapie à l'œstrogène afin que la structure de l'endomètre favorise l'implantation de l'ovule. Le traitement à l'œstrogène doit être interrompu immédiatement avant le début de la thérapie au citrate de clomifène.

Chez certaines patientes, une seule injection de 5 000 à 10 000 unités USP de gonadotrophine chorionique (HCG) est donnée de 3 à 7 jours après la dernière dose de clomifène afin de stimuler la montée du LH qui se produit au milieu du cycle et qui entraîne l'ovulation.

Chez de nombreuses patientes, une dose de 50 mg de SEROPHENE<sup>MD</sup> administrée pendant 5 jours amène une réponse (voir "POSOLOGIE RECOMMANDÉE"). Au moment de déterminer le schéma posologique d'attaque, on doit tenir compte, d'une part, de l'efficacité et, d'autre part, des effets adverses potentiels. Par exemple, les données obtenues à ce jour montrent que la probabilité d'ovulation et de grossesse est légèrement plus grande à 100 mg par jour pendant 5 jours qu'à 50 mg par jour pendant 5 jours. Cependant, en augmentant la dose, on accroît le risque de surexcitation ovarienne et d'autres effets adverses. En outre, bien que la preuve ne soit pas encore faite; il est permis de croire, du point de vue pharmacologique, qu'il existe une certaine relation entre la posologie et les naissances multiples. C'est pourquoi il

serait prudent de commencer le traitement, chez la patiente ordinaire, par une dose plus faible, soit 50 mg quotidiennement pendant 5 jours, quitte à l'augmenter chez la patiente qui ne répond pas au premier cycle du traitement (voir "POSOLOGIE RECOMMANDÉE").

Les patientes qui présentent une sensibilité inhabituelle aux gonadotrophines hypophysaires (par exemple, celles atteintes du syndrome de Stein-Leventhal) peuvent nécessiter une posologie plus faible ou un traitement au clomifène plus court. Il faut s'abstenir d'utiliser le clomifène chez les patientes qui présentent un kyste ovarien, car le médicament pourrait provoquer une hypertrophie des ovaires. Si la patiente souffre de douleurs abdominales pendant le traitement au clomifène, il faut sans délai procéder à un examen du bassin. S'il s'est produit une hypertrophie ovarienne ou la formation d'un kyste, il est recommandé d'interrompre le traitement au clomifène jusqu'à ce que les ovaires retrouvent la taille qu'ils avaient avant le traitement, ce qui prend habituellement quelques jours ou quelques semaines. La posologie et la durée du prochain cycle du traitement au clomifène doivent être diminuées. Si la patiente qui prend du clomifène présente n'importe quel trouble visuel, il est recommandé de cesser le traitement et de procéder à un examen ophtalmologique complet. Les effets adverses oculaires disparaissent habituellement dans les quelques jours ou semaines suivant la dernière dose du clomifène.

La majorité des patientes qui répondront au traitement répondront au premier cycle du traitement. Trois cycles constituent un essai thérapeutique approprié. Il n'est pas recommandé de prolonger le traitement au-delà de cette limite si la patiente ne présente aucun indice d'ovulation. S'il ne se produit aucune menstruation après 3 ou 4 cycles de traitement au clomifène à dose maximale ou aucune grossesse après un intervalle de 3 à 6 mois sans traitement, le diagnostic doit être évalué à nouveau.

## Grossesse

Il semble que chez la plupart des patientes, l'ovulation se produise de 6 à 12 jours après la fin du traitement. Pour régulariser la réponse ovulatoire cyclique, il importe également de commencer chaque traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> le ou vers le cinquième jour du cycle, une fois l'ovulation établie. Il est très important que le coït se fasse au bon moment. La conception doit être tentée, en ayant des relations tous les deux jours et en commençant dans les 48 heures avant l'ovulation.

Si un traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> est suivi d'une courbe diphasée de la température basale et qu'il ne survient aucune menstruation, le prochain traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> doit être retardé jusqu'à ce qu'il soit confirmé que la patiente n'est pas enceinte.

A l'instar de beaucoup d'autres procédés thérapeutiques, le traitement avec SEROPHENE<sup>MD</sup> suit la loi du rendement non proportionnel, de sorte que la probabilité de la conception diminue à chaque traitement successif. S'il n'y a pas de grossesse après 3 réponses ovulatoires à SEROPHENE<sup>MD</sup>, il n'est pas recommandé d'entreprendre un autre traitement. On doit prévenir la patiente que la conception au cours d'un cycle où l'on prend SEROPHENE<sup>MD</sup> augmente la possibilité d'une grossesse multiple avec les risques que cela comporte.

## **POSOLOGIE RECOMMANDÉE**

### **Comprimés de SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène).**

**Dose habituelle pour adultes:** par voie orale, 50 mg (1 comprimé) quotidiennement pendant cinq jours, en commençant le cinquième jour du cycle menstruel si les pertes sanguines se manifestent, ou en tout temps chez la femme qui n'a pas eu récemment de saignement utérin. Si l'ovulation se produit sans entraîner la conception, ce traitement est répété jusqu'à ce qu'il y ait conception ou pendant trois ou quatre cycles. Si une dose de 50 mg prise quotidiennement pendant cinq jours provoque l'ovulation, il n'y a aucun avantage à l'augmenter lors des traitements subséquents. Si aucune ovulation ne se produit, la dose est augmentée à 100 mg par jour pendant cinq jours (en commençant tout de suite après une période de 30 jours suivant le premier traitement), et l'on répète s'il y a ovulation, mais aucune conception.

La dose quotidienne maximale de clomifène est de 100 mg pendant cinq jours consécutifs pendant un maximum de six cycles.

**N.B:** La majorité des patientes qui répondront au traitement répondront dès le premier traitement. On doit considérer une suite de 3 cycles de traitement comme un essai thérapeutique suffisant. Si aucune menstruation ne se produit après 3 cycles de traitement au clomifène à dose maximale ou qu'aucune grossesse ne se manifeste après un intervalle de 3 à 6 mois sans traitement, le diagnostic doit être évalué à nouveau. Il n'est pas recommandé de pousser plus loin le traitement chez la patiente qui ne manifeste aucun signe d'ovulation.

## **PRÉSENTATION**

SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène, USP) est présenté en comprimés sécables blancs dosés à 50 mg en flacons de 50 et en emballages thermoformés de 10.

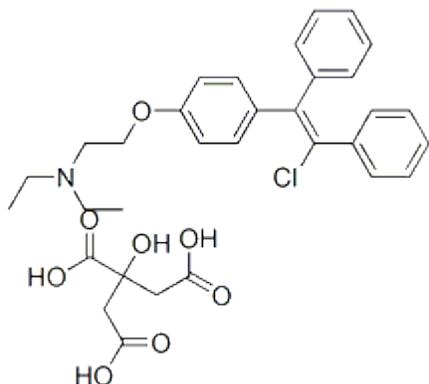
## **MISE EN RÉSERVE**

Préserver dans des récipients fermés hermétiquement, mettre à l'abri de la lumière, à une température entre 15 et 30°C.

## RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

**Dénomination commune :** citrate de clomifène

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :**  $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$

**Poids moléculaire :** 598,09

Nom chimique : dihydrogénéocitrate de 2-[p-(2-chloro-1,2-diphénylviny) phénoxy]-triéthylamine.

**Description :** Le citrate de clomifène est de couleur blanche à jaune pâle, et il est essentiellement inodore. Il est légèrement soluble dans l'eau et le chloroforme, soluble dans le méthanol, modérément soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther.

## PHARMACOLOGIE

Le citrate de clomifène est absorbé par le tractus gastro-intestinal, et il est lentement excrété par le foie dans la bile. La demi-vie biologique rapportée est de 5 jours. Une recirculation entérohépatique a lieu.

On a observé que SEROPHENE<sup>MD</sup> (citrate de clomifène) inhibe l'activité des gonadotrophines hypophysaires endogènes chez le rat, selon les indices de 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 provoqué une infertilité réversible chez des rats mâles et femelles. Chez la souris femelle impubère, SEROPHENE<sup>MD</sup> a agi à la fois comme un œstrogène faible, à en juger par son effet utéro-trophique, et comme un anti-œstrogène, en bloquant l'effet utéro-trophique du monobenzoate d'estradiol. SEROPHENE<sup>MD</sup> n'a eu aucun effet progestatif, androgénique ou anti-androgénique et a semblé ne pas interférer avec la fonction hypophysio-surrénalienne ou hypophysio-thyroïdienne. Chez les

rats et les chiens, une diminution proportionnelle à la dose des taux plasmatiques de cholestérol et de stérols totaux, et une augmentation du taux de desmostérol ont été observées après l'administration de doses élevées.

Des études sur le citrate de clomifène marqué au C14 chez le rat indiquent qu'il est rapidement absorbé après une administration orale et qu'il est excrété principalement dans les fèces. Les rats atteints de fistule biliaire ont excrété le C14 dans la bile et une recirculation entérohépatique a été démontrée. 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 médiane des tissus examinés.

## **BIODISPONIBILITÉ**

Au cours d'une étude croisée à trois groupes de traitement menée auprès de sujets féminins en santé et à jeun pour comparer les courbes de la concentration plasmatique en fonction du temps au moyen de mesures répétées, l'analyse de la variance n'a montré aucune différence significative entre les différents comprimés de citrate de clomifène fabriqués par Merrell Dow Pharmaceutical Inc., É.-U. : Merrell Canada; et Serono Labs Inc. (comprimés de SEROPHENE<sup>MD</sup>) en ce qui concerne la concentration sanguine atteinte. Une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'ASC<sub>(0-24h)</sub>, de l'ASC<sub>(0-336 h)</sub>, du T<sub>max</sub> et de la C<sub>max</sub> au moyen d'une analyse de variance n'a montré aucun effet significatif attribuable au traitement. Par conséquent, on peut en conclure que les produits sont équivalents pour ce qui est de la vitesse et du degré d'absorption<sup>34</sup>.

## **TOXICOLOGIE**

Des taux élevés de C14 ont été observés dans le tissu oculaire après administration intraveineuse chez des rats, des chiens et des singes. Chez le rat, la DL50 aiguë a été de 5 750 mg/kg avec une administration orale et de 530 mg/kg avec une 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 une 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. Dans le cadre d'études de toxicité chronique, différentes doses de citrate de clomifène ont été administrées à des rats et à des chiens pendant un maximum de 53 semaines. Une certaine baisse de la croissance et de la consommation de nourriture 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 de 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 le chien. Des modifications de l'appareil génital cohérentes avec une inhibition des gonadotrophines ont été observées chez les deux 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, l'incidence 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 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 avaient d'abord été observées à 31 semaines. Aucune cataracte n'a été observée chez les rats qui ont reçu 15 mg/kg et 5 mg/kg pendant 53 semaines. Au bout de 53 semaines, un chien a présenté un problème oculaire sous la forme d'une opacité granulaire punctiforme.

## **ÉTUDES DE REPRODUCTION**

Après l'administration orale de citrate de clomifène à des rates gravides pendant 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 de cinq portées dans le groupe de rates ayant reçu 8 mg/kg/jour. Des doses orales plus élevées (40 à 200 mg/kg/jour) ont inhibé le développement fœtal et une seule portée (normale) est née. L'administration sous-cutanée de citrate de clomifène à des rates gravides une journée (la 12e) pendant la période d'organogenèse a donné lieu à une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence de malformations à des 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 huitième au quinzième jour d'une gestation de 32 jours. Aucune malformation n'a été observée après l'administration de doses orales de 8 mg/kg/jour.

## REFERENCES

1. Lunenfeld, B. and Insler, V.: Diagnosis and Treatment of Functional Infertility, Grosse Verlag Berlin, 1978, pp. 33-55.
2. Lobo, R.A., Gysler, M., March, C.M. Goebelsmann, U. and Mishell, D.R.: Clinical and laboratory predictors of clomiphene response, Fertil. Seril., Vol. 37: 168-174, 1982.
3. Hull, M.G.R.: Ovulation failure and Induction. Clinics in Obstetrics and Gynecology, Vol. 8, No. 3, December 1981.
4. Sutaria, U.D., Crooke, A.C., Bertrand, P.V. and Hodgson, C.: Clomiphene Citrate and Human Chorionic Gonadotropin in the Treatment of Anovulatory Infertility, Int. J. Gynaecol. Obstet., 18:435-437, 1980.
5. 1985 USP DI®. Drug Information for the Health Care Provider, pp. 437-438.
6. Beck, P., Grayzel, E.F., Young, I.S., and Kupperman, H.S.: Induction of ovulation with clomiphene: Report of a study including comparison with intravenous estrogen and human chorionic gonadotrophin. Obstet. Gynec. 27:54, 1966.
7. Charles, D., Barr, W., Bell, E.T., Brown, J.B., Fortherby, K., and Loraine, J.A.: Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea. Amer. J. Obstet. Gynec. 8:913, 1963.
8. Goldfarb, A.F.: Epilogue. Advances in Treatment of Menstrual Dysfunction. A.F. Goldfarb, E.D., Philadelphia, Lea & Febiger, 1964, pp. 179-180.
9. Kistner, R.W.: Further observations on the effects of clomiphene citrate in anovulatory females. Amer. J. Obstet. Gynec. 92:380, 1965.
10. Naville, A.H., Kistner, R.W., Wheatley, R.E., and Rock, J.: Induction of ovulation with clomiphene citrate. Fertil. Steril. 15:290, 1964.
11. Payne, S. and Karow, W.G.: The use of clomiphene in the treatment of infertility due to ovarian dysfunction. Western J. Surg. 71: 262, 1963
12. Pildes, R.B.: Induction of ovulation with clomiphene citrate. Amer. J. Obstet. Gynec. 91:466, 1965.
13. Riley, G.M. and Evans, T.N.: Effects of clomiphene citrate on anovulatory ovarian function. Amer. J. Obstet. Gynec. 89:97, 1964.
14. Rivo, E. and Rock, J.: The clinical use of clomiphene citrate. Pacific Med. Surg. 73:413, 1965.
15. Roy, S., Greenblatt, R.B., Mahesh, V.B., and Jungck, E.C.: Clomiphene citrate: Further observations on its use in induction of ovulation in the human on its mode of action. Fertil. Steril. 14:575, 1963.
16. Southam, A.L. and Turksoy, R.N.: Induction of ovulation with clomiphene citrate. Bull. Sloane Hosp. Wom. 10:240 (Winter) 1964.
17. Tsuyuguchi, M.: Clinical use of clomiphene for induction of ovulation. Presented at the 16th Japan Medical Congress, April, 1963.
18. Vorys, N., Gantt, C.L., Hamwi, G.J., Copeland, W.E., and Ullery, J.C.: Clinical utility of chemical induction of ovulation. Amer. J. Obstet. Gynec. 88:425, 1964
19. Wall, J.A., Franklin, R.R., and Kaufman, R.H.: Reversal of benign and malignant endometrial changes with clomiphene. Amer. J. Obstet. Gynec. 88:1072, 1964.
20. Whitelaw, J.J., Grams, L.R., and Stamm, W.J.: Clomiphene citrate: Its uses and observations on probable action. Amer. J. Obstet. Gynec. 90:355, 1964.
21. Zandler, J. and Buntru, G.: Stimulation of ovarian function by clomiphene in patients without natural ovulation. Geburtsh, Frauenheik, 23:871, 1963.
22. Radwanska, E.: Induction of ovulation. Obstet. Gynec. Annu. 1983, 12:227-257.

23. Pepperell, R.J.: A rational approach to ovulation induction, *Fertil. Steril.* 40:1-14, 1983.
24. Lobo, R.A., Granger, L.R., Davajan, V., and Mishell, D.R.: An extended regimen of clomiphene citrate in women unresponsive to standard therapy, *Fertil. Steril.* 37:762-766, 1982.
25. Gysler, M., March, C.M., Mishell, D.R., and Bailey, E.J.: A decade's experience with individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test, *Fertil. Steril.* 37:161-167, 1982.
26. O'Herlihy, C., Pepperell, R.J., Brown, Y.B., Smith, M.A., Sandri, L., and McBain, J.: Incremental Clomiphene Therapy: A new method for treating persistent anovulation, (*J. of the Am. College of Obstetrics & Gyn.*, 58:535-542, 1981.
27. Hammond, M., Halme, J.K., and Talbert, L.: Factors Affecting the Pregnancy Rate in Clomiphene Citrate Induction of Ovulation, *Obstetrics & Gynecology*, 62:196-202, 1983.
28. Southam, A.L. and Janovski, N.A.: Massive ovarian hyperstimulation with clomiphene citrate, *J.A.M.A.* 181:443, 1962.
29. Roch, L.M., II, Gordon, D.L., Barr, A.B., and Paulsen, C.A.: Visual changes associated with clomiphene citrate therapy. *Arch. Ophthalmol. (Chicago)* 77:14 (Jan.) 1967.
30. Alexander, N.B. and Contanch, P.H.: The Endocrine Basis of Infertility in Women, *Nursing Clinics of North America*, 15:511-524, 1980.
31. Holtkamp, D.E., Greslin, J.G., Root, C.A. and Lerner, L.J.: Gonadotrophin inhibiting and antifecundity effects of chloramiphene. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105:197, 1960.
32. Holtkamp, D.E. Stamples, R.E., Greslin, J.G., and Davis, R.H.: Pharmacodynamics of clomiphene in animals. *Proc. 5th World Congr. Fertil, Steril.*, Stockholm, 1966, pp. 68- 73.
33. Newberne, J.W., Kuhn, W.L. and Elsea, J.R.: Toxicologic studies on clomiphene, *Toxic. Appl. Pharmacol.* 9:44, 1966.
34. Bioavailability report on file, Serono Canada Inc.
35. Adashi EY, Rock JA, Sapp KC, Martin EJ, Wentz AC, Jones GS. Gestational outcome of clomiphene-related conceptions. *Fertil Steril.* 31:620-6, 1979.
36. Kauppi-Sahla M, Rintala H, Makinen J. Bilateral tubal pregnancy: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 40:145-7, 1991.
37. Rossing MA, Daling JR, Weiss HS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 331:771-6, 1994.
38. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Clomiphene (Clomid, Serophene): possible association with ovarian cancer. *Current Problems in Pharmacovigilance.* 21:7 1995.
39. Felmingham JE, Corcoran R: Rapid enlargement of a uterine fibroid after clomiphene therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 82:431-2, 1975.
40. Pritts EA. Treatment of the infertile patient with polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 57:587-97, 2002.
41. McClamrock HD, Katz E, Adashi EY. Clomiphene citrate: a 1990 update. *Infertil Reprod Med Clin North Am.* 1:37-58, 1990.
42. Kistner RW. The use of clomiphene citrate in the treatment of anovulation. *Semin Drug Treat.* 1973;3:159-76.