

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 mars 2014

CLOMID 50mg, comprimé

B/5 (CIP : 3400932623389)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Citrate de clomiphène
Code ATC (2012)	G03GB02 (stimulants synthétiques de l'ovulation)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • stérilité par anovulation • stérilité par dysovulation : <ul style="list-style-type: none"> ○ "corps jaune inadéquat" ○ phase lutéale courte ○ syndrome des ovaires polykystiques. <p>Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire • dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal). <p>Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intrautérine, FIV). »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	03 février 1998 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	(2014) G système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03G gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation G03GB stimulants synthétiques de l'ovulation G03GB02 clomiphène

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 12/05/2009).

Lors du précédent renouvellement d'inscription (avis du 4 février 2009) la Commission de la transparence a attribué un SMR important à cette spécialité dans l'indication « Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intrautérine, FIV). ». Elle a confirmé le SMR important de cette spécialité dans ses autres indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :

- stérilité par anovulation
- stérilité par dysovulation :
 - "corps jaune inadéquat"
 - phase lutéale courte
 - syndrome des ovaires polykystiques.

Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :

- dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire
- dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal).

Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intrautérine, FIV). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une publication concernant l'efficacité du clomiphène en association avec la FSH purifiée comparée au clomiphène seul chez des femmes ayant des ovaires polykystiques¹. Cette publication ne sera pas prise en compte. En effet le RCP de CLOMID ne mentionne l'association avec des gonadotrophines (hMG) qu'afin d'obtenir la maturation de plusieurs follicules, dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation telles que la Fécondation In Vitro (FIV).

Données de la littérature

Une étude randomisée en ouvert a comparé l'efficacité du clomiphène (100 mg/j) (n=93) et de la r-FSH (PUREGON) (n=96) au cours de cycles d'inséminations intra-utérines². Les couples inclus avaient une stérilité inexplicée ou une hypofertilité masculine. Le critère principal de jugement était le pourcentage de grossesses évolutives. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe traité par CLOMID (9,6%) et celui traité par r-FSH (15,6%).

Une revue Cochrane³ a étudié l'efficacité du clomiphène associé aux gonadotrophines (avec ou sans administration à mi-cycle d'un antagoniste de la Gn-RH) à celles des gonadotrophines associées à un agoniste de la Gn-RH pour la stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de la FIV avec ou sans ICSI.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux types de traitements en termes de naissances vivantes (5 études randomisées, n=1 079, OR= 0,93 [0,69 ; 1,24]) ni de grossesses cliniques (11 études randomisées, n=1 864, OR= 1,07 [0,85 ; 1,33]).

Le risque d'hyperstimulation était significativement plus faible sous traitement comprenant du clomiphène (5 études randomisées, n=1 559, OR=0.23 [0,10 ; 0,52]).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : Elles ont notamment concerné les sections suivantes :

Posologie :

- limitation de la dose quotidienne à 100 mg par jour pendant 5 jours et limitation du nombre de cures à 3 en cas d'échec à obtenir une ovulation à la dose de 100 mg par jour et à 6 cycles en cas d'ovulation sans obtention de grossesse à la dose de 50 ou 100 mg par jour.

Contre-indications :

- hypersensibilité au clomiphène ou à l'un de ses excipients

Mises en garde et précautions d'emploi :

- ajout, lors de l'utilisation du clomiphène seul ou en association avec des gonadotrophines, de rares cas d'hyperstimulation ovariennes sévère lors de l'apparition des symptômes suivants : épanchement péricardique, anasarque, hydrothorax, abdomen aigu, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion de l'ovaire et détresse respiratoire aiguë. Si une grossesse intervient chez une femme présentant un

¹ Hashim H A et al. Minimal stimulation or clomiphene citrate as first line therapy in women with polycystic ovary syndrome : a randomized controlled trial. *Gynecological endocrinology*. 2012; 2 : 87-90

² Berker B et al. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination : a randomized trial. *Arch Gynecol.Obstet*. 2011; 284: 1561-66

³ Gibreel A et al. Clomiphene citrate in combination with gonadotrophin for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane database of systematic reviews* 2012, issue11.

syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une progression rapide vers une forme sévère du syndrome peut se produire,

- nécessité d'avertir les patientes de la possibilité de symptômes visuels pouvant apparaître pendant ou après le traitement, d'arrêter le traitement et de réaliser un examen ophtalmologique dans ce cas. Ces symptômes visuels sont habituellement réversibles. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés, après l'arrêt de Clomid, ont été rapportés. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles, notamment si la posologie et /ou la durée de traitement sont supérieures à celles recommandées,
- recommandation d'une surveillance particulière chez les patientes présentant un fibrome utérin en raison du risque d'hypertrophie du fibrome,

Effets indésirables

- augmentation du risque de grossesse extra-utérine,
- cas de troubles visuels prolongés pouvant être irréversibles surtout en cas d'augmentation des doses et/ou de la durée du traitement,
- cas d'alopecie, d'apparition ou d'aggravation de certaines tumeurs, le plus souvent hormono-dépendantes, de convulsions.

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2013), CLOMID 50 mg a fait l'objet de 69 777 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémique d'origine haute, les aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire, les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal) et l'induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV) et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}. Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 4 février 2009, la place de CLOMID dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ Recommandations pour la pratique Clinique : La prise en charge du couple infertile – CNGOF – décembre 2010.

⁵ Assessment and treatment for people with fertility problems - Issued: February 2013 – NICE - clinical guideline 156

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 février 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :

- ▶ La stérilité entraîne une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/ effet indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLOMID reste important dans l'indication « Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle ».

Test à visée diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire, dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale :

- ▶ L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLOMID reste important dans l'indication « Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire, dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal) ».

Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation :

- ▮ La stérilité entraîne une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/ effet indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLOMID reste **important** dans l'indication « Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV). »

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1

RCP Actuel (dernier rectificatif clinique du 03/02/1998)	Rectificatif RCP du 05.04.2013 (suite DMIs oct 2009 & mai 2010)
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stérilité par anovulation - stérilité par dysovulation : <ul style="list-style-type: none"> o « corps jaune inadéquat » o phase lutéale courte <p>La posologie est de 2 comprimés par jour (soit 100 mg) pendant 5 jours.</p> <ul style="list-style-type: none"> o syndrome des ovaires polykystiques : <p>La posologie initiale est de 1 comprimé par jour (soit 50 mg) pendant 5 jours.</p> <p><i>Le traitement débutera 2 à 5 jours après le début d'une hémorragie de privation, naturelle ou induite par un progestatif, ou bien, en l'absence de cycle, un jour arbitrairement choisi par le médecin traitant.</i></p> <p><i>Lorsque cette posologie aura permis d'obtenir une ovulation, il est préférable de prescrire le traitement un cycle sur deux car une ovulation survient souvent spontanément lors du cycle non traité.</i></p> <p><i>En cas d'ovulation, il n'y a aucun avantage à augmenter la posologie dans les cycles suivants.</i></p> <p><i>Dans le cas contraire (pas de décalage thermique, progestérone plasmatique au 20^e-26^e jour du cycle < 3 ng/ml), on prescrira au cours du second cycle de traitement 100 mg par jour pendant 5 jours (2 comprimés en une seule prise quotidienne).</i></p> <p><i>Si l'anovulation persiste, la posologie sera augmentée à 3 comprimés par jour pendant 5 jours le cycle suivant.</i></p> <p><i>L'essai thérapeutique avec CLOMID ne doit pas excéder 6 à 9 cycles.</i></p> <p><i>Lorsqu'on aura obtenu une ovulation, sans que celle-ci soit suivie de grossesse, on pourra en effet persévérer jusqu'à un total de 6 cycles de traitement, à la posologie efficace.</i></p> <p><i>Si aucune ou trop peu (≤ 50 % des cycles) d'ovulation n'est obtenue à la posologie maximale, la patiente doit être considérée comme résistante au CLOMID et il convient alors de réenvisager la stratégie thérapeutique.</i></p> <p><i>Certaines patientes avec ovaires polymicrokystiques peuvent être hypersensibles au CLOMID, même à la posologie initiale (50 mg/jour).</i></p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Clomid s'administre par voie orale et ne peut être employé que sous surveillance médicale spécialisée.</p> <p>Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> — stérilité par anovulation — stérilité par dysovulation : <ul style="list-style-type: none"> o « corps jaune inadéquat » o phase lutéale courte <p>La posologie est de 2 comprimés par jour (soit 100 mg) pendant 5 jours.</p> <ul style="list-style-type: none"> o syndrome des ovaires polykystiques : <p>La posologie initiale est de 1 comprimé par jour (soit 50 mg) pendant 5 jours.</p> <p>Le traitement débutera 2 à 5 jours après le début d'une hémorragie de privation, naturelle ou induite par un progestatif, ou bien, en l'absence de cycle, un jour arbitrairement choisi par le médecin traitant.</p> <p>Lorsque cette posologie aura permis d'obtenir une ovulation, il est préférable de prescrire le traitement un cycle sur deux car une ovulation survient souvent spontanément lors du cycle non traité.</p> <p>En cas d'ovulation il n'y a aucun avantage à augmenter la posologie dans les cycles suivants. Dans le cas contraire, (pas de décalage thermique, progestérone plasmatique au 20e-26e jour du cycle < 3 ng/ml), on prescrira au cours du second cycle de traitement 100 mg par jour pendant 5 jours (2 comprimés en une seule prise quotidienne).</p> <p>Si l'anovulation persiste, la posologie sera augmentée à 3 comprimés par jour pendant 5 jours le cycle suivant.</p> <p>L'essai thérapeutique avec CLOMID ne doit pas excéder 6 à 9 cycles.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose quotidienne et la durée des traitements au-delà de 100 mg/jour, pendant 5 jours. Si, à cette posologie, trois cures n'ont pas permis d'obtenir une ovulation, on considérera l'épreuve thérapeutique comme terminée. Lorsque, à la dose de 50 ou 100 mg, on aura obtenu une ovulation sans que celle-ci soit suivie de grossesse, on pourra persévérer jusqu'à un total de six cycles de traitement.</p> <p>Certaines patientes avec ovaires polymicrokystiques peuvent être hypersensibles au Clomid, même à la posologie initiale (50 mg/jour).</p>

<p>En ce cas, la posologie pour les cycles suivants peut être diminuée à ½ comprimé par jour (25 mg/jour). Il est important de rappeler au couple la nécessité de rapports sexuels réguliers lors de la période de fécondité présumée.</p> <p>Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique : Ce test est utilisé pour le diagnostic des insuffisances gonadotropes s'il y a un désir de grossesse. La posologie est de 2 comprimés/jour (soit 100 mg) pendant 5 jours consécutifs et pendant un seul cycle.</p> <p>Induction de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées (FIV, ...) : Certains protocoles de stimulation ovarienne utilisent le CLOMID (2 comprimés par jour du 2^e au 6^e jour du cycle) suivi d'hMG pendant plusieurs jours afin d'entraîner la maturation de plusieurs follicules.</p>	<p>En ce cas, la posologie pour les cycles suivants peut être diminuée à ½ comprimé par jour (25 mg/jour). Il est important de rappeler au couple la nécessité de rapports sexuels réguliers lors de la période de fécondité présumée. Clomid n'est pas indiqué chez les femmes qui ovulent.</p> <p>Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique Ce test est utilisé pour le diagnostic des insuffisances gonadotropes s'il y a un désir de grossesse. La posologie est de 2 comprimés/jour (soit 100 mg) pendant 5 jours consécutifs et pendant un seul cycle.</p> <p>Induction de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées (FIV,...). Certains protocoles de stimulation ovarienne utilisent le Clomid (2 comprimés par jour du 2^e au 6^e jour du cycle) suivi d'hMG pendant plusieurs jours afin d'entraîner la maturation de plusieurs follicules.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p>	<p>4.3. Contre-indications</p>
<ul style="list-style-type: none"> - affections hépatiques sévères ou récentes, - hémorragies gynécologiques d'étiologies non diagnostiquées, - tumeurs hormono-dépendantes, - kystes organiques de l'ovaire, - troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au clomifène ou à l'un des excipients. • Affections hépatiques sévères ou récentes. • Hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée. • Tumeurs « hormono-dépendantes ». • Kystes organiques de l'ovaire. • Troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>
<p>Mises en garde : Avant l'administration de CLOMID :</p> <ul style="list-style-type: none"> - s'assurer que la femme n'est pas enceinte avant l'administration de CLOMID. En cas de doute, faire pratiquer un test de grossesse sensible et fiable (revoir la patiente avant chaque cure), - s'assurer que la cause de l'infécondité n'est pas due à : <ul style="list-style-type: none"> o une insuffisance ovarienne primitive, o une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'origine organique, - rechercher également et éventuellement traiter de façon appropriée les autres causes possibles de stérilité, féminines et masculines, - le couple doit être prévenu de la probabilité plus importante d'une grossesse multiple et de ses complications éventuelles, - il a été rapporté dans la littérature que des médicaments utilisés dans le traitement de l'infertilité pourraient augmenter le risque de survenue de cancers 	<p>Mises en garde: <i>Avant l'administration de Clomid :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • s'assurer que la femme n'est pas enceinte avant l'administration de CLOMID. En cas de doute, faire pratiquer un test de grossesse sensible et fiable (revoir la patiente avant chaque cure), • s'assurer que la cause de l'infécondité n'est pas due à : <ul style="list-style-type: none"> o une insuffisance ovarienne primitive, o une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'origine organique, • rechercher également et éventuellement, traiter de façon appropriée les autres causes possibles de stérilité, féminines et masculines, • le couple doit être prévenu de la probabilité plus importante d'une grossesse multiple et de ses complications éventuelles. • il a été rapporté dans certaines études publiées dans la littérature que des médicaments utilisés dans le traitement de l'infertilité pourraient augmenter le risque de survenue de certaines tumeurs, bénignes ou malignes, en particulier

de l'ovaire. Toutefois, cette éventualité repose actuellement sur des bases épidémiologiques insuffisantes.

Au cours du traitement :

CLOMID peut entraîner une hyperstimulation ovarienne, le plus souvent modérée, exceptionnellement sévère. L'hyperstimulation ovarienne apparaît quelques jours après la fin du traitement par CLOMID. On sera particulièrement attentif lorsque la patiente se plaint de douleurs pelviennes en cours de traitement, d'une augmentation de poids, d'une sensation de gonflement généralisé. Il convient alors de rechercher une augmentation de volume des ovaires par l'échographie. Une nouvelle séquence thérapeutique par CLOMID ne sera reprise qu'après retour à la normale du volume ovarien. La posologie du traitement sera alors réduite.

L'hyperstimulation ovarienne sous CLOMID se complique très rarement.

hormono-dépendantes. Toutefois, l'ensemble des données de la littérature ne permet pas de conclure avec certitude sur la présence ou l'absence d'un sur-risque de développer certaines tumeurs, en particulier hormono-dépendantes, chez les patientes traitées par inducteurs de l'ovulation.

Au cours du traitement :

- CLOMID, seul ou en association avec des gonadotrophines, peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, le plus souvent modéré, exceptionnellement sévère. De rares cas de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère ont été rapportés lors de l'apparition des symptômes suivants : épanchement péricardique, anasarque, hydrothorax, abdomen aigu, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion de l'ovaire et détresse respiratoire aiguë. Si une grossesse intervient chez une femme présentant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une progression rapide vers une forme sévère du syndrome peut se produire.

- L'hyperstimulation ovarienne apparaît quelques jours après la fin du traitement par CLOMID.

- On sera particulièrement attentif lorsque la patiente se plaint de douleurs pelviennes en cours de traitement, d'une augmentation de poids, d'une sensation de gonflement généralisé. Il convient alors de rechercher une augmentation de volume des ovaires par l'échographie. Une nouvelle séquence thérapeutique par Clomid ne sera reprise qu'après retour à la normale du volume ovarien. La posologie du traitement sera alors réduite.

L'hyperstimulation ovarienne sous CLOMID se complique très rarement.

- Symptômes visuels :

La patiente doit être avertie du risque de survenue de symptômes visuels, du type vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants. Ces symptômes peuvent apparaître pendant ou après le traitement par Clomid et sont habituellement réversibles. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés, même après l'arrêt de Clomid, ont été rapportés. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles, notamment si la posologie et/ou la durée de traitement sont supérieures à celles recommandées. En cas d'apparition de troubles visuels, le traitement devra être arrêté et un examen ophtalmologique complet réalisé. Quelques rares cas de cataractes capsulaires postérieures ont été rapportés chez des patientes prenant CLOMID, sans qu'une relation de cause à effet puisse être écartée ou retenue.

Précautions d'emploi

<p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patientes obèses, des mesures diététiques appropriées sont recommandées tout au long du traitement, afin d'obtenir un amaigrissement significatif. Comme pour tout traitement inducteur de l'ovulation, une obésité importante doit faire différer le début du traitement et envisager en priorité des mesures diététiques. - CLOMID ne doit être employé que sous surveillance médicale spécialisée. - Le suivi doit être clinique (signes fonctionnels, ménotherme) et éventuellement biologique avec dosage de la progestérone plasmatique, à faire réaliser entre le 20^e et le 26^e jour du cycle. - Lors d'un cycle induit par CLOMID, un éventuel traitement progestatif ne doit pas être prescrit avant le 20^e jour du cycle, afin de ne pas modifier la glaire cervicale, surtout lorsque l'ovulation est un peu tardive. Au terme d'un cycle anovulatoire, l'obtention d'une hémorragie de privation par une séquence progestative permet d'envisager sans délai une nouvelle cure thérapeutique à posologie plus élevée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Chez les patientes obèses, des mesures diététiques appropriées sont recommandées tout au long du traitement, afin d'obtenir un amaigrissement significatif. Comme pour tout traitement inducteur de l'ovulation, une obésité importante doit faire différer le début du traitement et envisager en priorité des mesures diététiques. • Clomid ne doit être employé que sous surveillance médicale spécialisée. • Le suivi doit être clinique (signes fonctionnels, ménotherme) et éventuellement biologique avec dosage de la progestérone plasmatique, à faire réaliser entre le 20^e et le 26^e jour du cycle. • Lors d'un cycle induit par Clomid, un éventuel traitement progestatif ne doit pas être prescrit avant le 20^e jour du cycle, afin de ne pas modifier la glaire cervicale, surtout lorsque l'ovulation est un peu tardive. Au terme d'un cycle anovulatoire, l'obtention d'une hémorragie de privation par une séquence progestative permet d'envisager sans délai une nouvelle cure thérapeutique à posologie plus élevée. • Une surveillance particulière est recommandée chez les patientes présentant un fibrome utérin en raison du risque d'hypertrophie du fibrome. • Bien que des cas isolés d'anomalies congénitales aient été (observés après traitement par Clomid, il n'a pas été montré que Clomid modifiait la fréquence de survenue de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant des problèmes de fertilité. L'âge de la mère et les grossesses multiples sont des facteurs de risque d'anomalies fœtales ou néonatales. • Une insuffisance de glaire cervicale du fait l'action antiœstrogénique de Clomid peut justifier une œstrogénothérapie locale associée. • Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. • Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p>
<ul style="list-style-type: none"> - hyperstimulation ovarienne (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). - insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action antiœstrogénique de Clomid pouvant justifier une œstrogénothérapie locale associée, - quelques cas d'aggravation d'une endométriose préexistante ont été signalés, - hyperménorrhées, saignement inter-menstruel, pollakiurie, 	<p>Affections des organes de reproduction et du sein :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hyperstimulation ovarienne (voir rubrique 4.4), - insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action antiœstrogénique de Clomid pouvant justifier une œstrogénothérapie locale associée. <p>Quelques cas d'apparition d'endométriose ou d'aggravation d'une endométriose</p>

<p>- risque modéré de grossesse multiple.</p> <p>Troubles visuels :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une sensation de vision trouble, une persistance des images lumineuses, des tâches et des phosphènes (scotomes scintillants) sont observés dans environ 2 % des cas (fréquence augmentant avec la dose totale reçue). Ces signes disparaissent habituellement en quelques jours à quelques semaines à l'arrêt du traitement. Leur apparition lors de toute cure contre-indique les cures ultérieures. Quelques cas rares de cataractes sous-capsulaires postérieures ont été rapportés, <p>- urticaire ou dermatite allergique.</p> <p>- Céphalées, vertiges, étourdissements et sensations ébrieuses.</p> <ul style="list-style-type: none"> - quelques cas d'aggravation d'une psychose préexistante ont été signalés, - ont été signalés également : troubles asthéo-dépressifs, nervosité, insomnie. - bouffées de chaleur, - intolérance digestive. 	<p>préexistante ont été signalés</p> <ul style="list-style-type: none"> - hyperménorrhées, saignement intermenstruel, - sensibilité mammaire, - gêne pelvienne. <p>Affections du rein et des voies urinaires :</p> <p>-pollakiurie,</p> <p>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque modéré de grossesse multiple incluant des grossesses simultanément intra et extra-utérine : le risque d'une grossesse extra-utérine (tubaire ou ovarienne) est augmenté après une cure par Clomid. <p>Affections oculaires :</p> <p>Troubles de la vision: sensation de vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants sont observés dans environ 2 % des cas (fréquence augmentant avec la dose totale reçue).</p> <p>Ces troubles visuels disparaissent habituellement en quelques jours, voire quelques semaines, après l'arrêt du traitement. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés ont été rapportés, même après l'arrêt du traitement. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles surtout après une augmentation des doses et/ou de la durée du traitement. Leur apparition lors de toute cure nécessite l'arrêt immédiat de Clomid et contre-indique toute cure ultérieure. Quelques cas rares de cataractes sous-capsulaires postérieures ont été rapportés.</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</p> <ul style="list-style-type: none"> - urticaire ou dermatite allergique, alopecie <p>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des cas isolés d'apparition ou d'aggravation de certaines tumeurs, le plus souvent hormono-dépendantes ont été rapportés. <p>Affections du système nerveux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Céphalées, vertiges, étourdissements et sensations ébrieuses. - Des cas de convulsions ont été rapportés.
--	--

	<p>Affections psychiatriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - quelques cas d'aggravation d'une psychose préexistante ont été signalés, - ont été signalés également : troubles asthéo-dépressifs, nervosité, insomnie. <p>Affections vasculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bouffées de chaleur, <p>Affections gastro-intestinales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - intolérance digestive. - nausées, vomissements. - gêne abdominale (distension, ballonnement)
RCP actuel	Projet de rectificatif RCP du 05.07.2012
<p>4.9. Surdosage</p> <p>Aucun cas d'intoxication aigue n'a été rapporté.</p> <p>En cas de surdosage, on peut observer nausées, vomissements, bouffées de chaleur, troubles visuels, hypertrophie ovarienne avec douleurs abdominales et pelviennes.</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>Aucun cas d'intoxication aigue n'a été rapporté.</p> <p>En cas de surdosage, on peut observer nausées, vomissements, bouffées de chaleur, troubles visuels potentiellement irréversibles, hypertrophie ovarienne avec douleurs abdominales et pelviennes.</p>