

MONOGRAPHIE

SEROPHENE®

Comprimés de Citrate de Clomifène USP 50 mg

AGENT OVULATOIRE

EMD SERONO CANADA INC.
2695 North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga, Ontario L5K 2N6
Canada

Date de préparation:
Juin 1997

Date de révision :
Avril 2007

NOM

SEROPHENE®
Comprimés de Citrate de Clomifène USP 50mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE AGENT OVULATOIRE

ACTIONS

Serophene® (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 est attribuable aux propriétés anti-oestrogènes de ce médicament. En entrant en concurrence avec l'oestrogène 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 se traduit par l'augmentation de l'excrétion urinaire de gonodotrophines et par la réponse de l'ovaire, réponse qui se manifeste par l'augmentation de l'excrétion urinaire d'oestrogène.

Les signes qui, à la suite du traitement avec Serophene, 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'oestrogène endogène sur la muqueuse du col et du vagin.

Parmi les signes indicateurs de l'ovulation à la suite de l'administration de Serophene, on révèle un sommet ovulatoire d'excrétion d'oestrogène, une courbe thermique diphasique, un niveau d'excrétion urinaire du prégnandiol au moins aussi élevé qu'au stade postovulatoire et des altérations histologiques de l'endomètre semblables à celles qui caractérisent la phase lutéinique. 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.

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 (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'oestrogène 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 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 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, 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 du prégnandiol.
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. Le taux d'oestrogène endogène déterminé à l'aide des frottis vaginaux, la glaire cervicale, la biopsie de l'endomètre ou du dosage de l'oestrogène urinaire permet d'évaluer la fonction ovarienne et, indirectement, la fonction hypophysaire. S'il y a pertes sanguines après administration de progestérone (seule, sans oestrogène), c'est que le taux d'oestrogène endogène est satisfaisant et que le traitement avec Serophene a de bonnes chances de réussir. Par ailleurs, même si le taux d'oestrogène 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, 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.
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 ne peut servir de substitut au traitement spécifique de ces affections.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse

Serophene (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 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, 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 en présence des états pathologiques suivants (raisons mentionnées si approprié).

Maladie du foie - Le traitement avec Serophene 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 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 n'est pas indiqué dans le traitement des troubles menstruels.

Fibromes utérins

Kyste ovarien - Serophene ne doit pas être administré si la patiente présente un kyste ovarien car il peut accentuer la dilatation de l'ovaire.

Dépression mentale

Thrombophlébite

MISE EN GARDE

Symptômes visuels

Il faut informer la patiente qu'au cours du traitement avec Serophene (citrates 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 (citrates de clomifène)

Chez la candidate traitée au Serophene (citrates 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 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. Donc, chez ces patientes, avant de débiter le traitement avec Serophene, il faut procéder à une dilatation et à un curetage pour exclure toute possibilité de cancer de l'endomètre. 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

On doit utiliser la dose constante de Serophene 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 (voir "EFFETS ADVERSES"). 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. 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. Si une patiente se plaint de douleurs au bassin après avoir pris Serophene, 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. 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 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.

Grossesse multiple

On a observé, lorsqu'il y a conception pendant un traitement au citrate de clomifène, un décuplement de la fréquence des grossesses multiples (comprenant des triplés, des quadruplés et des quintuplés). Au cours d'études cliniques, il y a eu 353 nouveau-nés provenant de 163 grossesses multiples. Parmi ces nouveau-nés, 293 ont survécu, dont 27 sur 62 provenant de triples, quadruples et de quintuples grossesses. Avant le traitement, il faut prévenir le couple de la fréquence et des risques possibles d'une grossesse multiple.

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

Excrétion urinaire du prégnandiol (pendant ou après un cycle de traitement au clomifène pour déterminer si une ovulation s'est produite)

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 ADVERSES

N.B: Aux doses recommandées, les effets adverses sont habituellement rares. Leur fréquence et leur gravité ont tendance à être liées à la dose et à la durée du traitement et ils sont habituellement réversibles après interruption du traitement au clomifène.

L'utilisation du clomifène est associée avec une fréquence accrue de grossesses multiples et, conséquent, des accouchements précoces possibles.

Le clomifène peut provoquer une diminution de la glaire cervicale qui risquerait d'entraver la réponse.

Les effets adverses ci-dessous ont été choisis en fonction de leur importance potentielle du point de vue clinique (cause possible entre parenthèses si approprié - pas nécessairement inclusivement).

Effets indiquant le besoin de soins médicaux

Fréquence plus élevée que 5%

- Malaises abdominaux (distension, douleur à l'estomac ou au bassin) pouvant être le plus souvent liés au phénomène prémenstruel ou ovulatoire à une hypertrophie des ovaires ou à un élargissement des myomes.

À la posologie recommandée, l'hypertrophie ovarienne anormale (voir aussi "PRÉCAUTIONS") est peu fréquente, bien que la variation cyclique du volume des ovaires s'accroisse parfois. La douleur ovarienne cyclique (crise intermenstruelle) peut aussi s'accroître. Si la dose est plus forte ou que le traitement est prolongé, l'hypertrophie ovarienne et la formation de kystes (habituellement lutéinique) peuvent devenir plus fréquentes et la phase lutéinique du cycle peut se prolonger. On a signalé de rares cas d'hypertrophie ovarienne massive. Southam et Janovski signalent le cas d'une femme présentant le syndrome de Stein-Leventhal qui avait pris 100 mg de citrate de clomifène quotidiennement, pendant 14 jours. L'hypertrophie ovarienne anormale connaît habituellement une régression spontanée. Bien qu'en plusieurs cas on ait procédé à une laparotomie, les chercheurs estiment qu'on aurait dû opter pour un traitement conservateur chez la plupart de ces patientes.

N.B: L'hypertrophie ovarienne maximale se produit plusieurs jours après l'interruption du traitement au citrate de clomifène.

- Vision brouillée (toxicité oculaire)
- Diplopie, photopsie, sensibilité des yeux à la lumière, baisse de la vue (toxicité oculaire).

Les symptômes visuels (pour de plus amples recommandations voir "MISE EN GARDE"), dont la vue brouillée, la photopsie, ou l'impression de voir des "mouches volantes" devant ses yeux

disparaissent quelques jours ou quelques semaines après la cessation du traitement au Serophene. Il semble qu'il soient attribuables à l'intensité et à la prolongation d'images consécutives. Très souvent, c'est l'exposition à une lumière plus intense qui les occasionne ou les intensifie. L'acuité visuelle mesurable n'est généralement pas affectée. On a relevé, toutefois, le cas d'une patiente qui, prenant une dose quotidienne de 200 mg, a présenté le septième jour du traitement, une vue brouillée qui s'est accentuée au point qu'au dixième jour, son acuité visuelle avait fortement diminué. On a observé, chez elle, aucune autre anomalie et, trois jours après la cessation du traitement, son acuité visuelle était redevenue normale. Chez une autre patiente traitée au cours d'études cliniques, l'administration prolongée de Serophene a produit des scotomes qui ont disparu lorsqu'on a remplacé le médicament par un placebo. Chez une patiente en train de compléter un troisième cycle de traitement au citrate de clomifène, on a observé une exophtalmie monolatérale associée à un hyperthyroïdisme vérifié en laboratoire. Chez une femme de 34 ans qui avait suivi 3 cycles de traitement au citrate de clomifène, un examen microscopique à la lampe à fente a révélé une légère opacité corticale postérieure souscapsulaire à chaque oeil. L'examen ophtalmoscopique a donné des résultats normaux. On a diagnostiqué, à l'examen oculaire, des cataractes séniles corticales postérieures.

- Jaunissement des yeux et de la peau (hépatotoxicité).

Effets indiquant le besoin de soins médicaux s'ils se prolongent ou s'ils deviennent gênants

Fréquence plus élevée que 10%

- Bouffées de chaleur - Les symptômes vasomoteurs, semblables aux bouffées de chaleur de la ménopause, sont habituellement bénins et disparaissent très rapidement après la cessation du traitement.

Fréquence moins élevée ou rare: de 1 à 2%

- Sensibilité des seins
- Étourdissements
- Céphalée
- Hyperménorrhée ou pertes intermenstruelles
- Dépression mentale, nervosité, instabilité psychomotrice, insomnie ou fatigue
- Nausées ou vomissements

Au nombre des symptômes qui se sont manifestés plus rarement au cours du traitement, on relève: urticaire ou eczéma allergique, augmentation du poids, pollakiurie ou polyurie, constipation ou diarrhée. On a signalé, chez quelques patientes, une légère chute des cheveux, phénomène d'ailleurs réversible, qui se produisait surtout lors d'un traitement prolongé.

On ne possède aucun rapport à l'effet que Serophene ait provoqué des anomalies appréciables du système hématologique ou rénal, de l'iode protéique sanguin ni du cholestérol sérique. L'analyse par chromatographie gazeuse (GLC) des stérols sériques chez des patients qui prennent Serophene de façon ininterrompue et prolongée, révèle une somme compatible avec un niveau élevé du desmostérol, ce qui donne lieu de croire que le médicament interfère avec la synthèse du cholestérol. Cependant, la chromatographie gazeuse des stérols chez les patientes qui prennent Serophene aux doses recommandées ne révèle aucun changement appréciable.

La rétention de sulfobromophtaléine (BSP) a dépassé les 5% chez 32 des 141 patientes soumises à l'analyse, y compris 5 des 43 patientes qui avaient reçu la dose approximative de citrate de clomifène actuellement recommandée. La rétention était habituellement minimale, sauf dans les cas d'administration ininterrompue et prolongée de citrate de clomifène ou dans le cas de maladie du foie qui n'avait rien à voir avec le traitement. Chez certaines patientes, la rétention préexistante de BSP a diminué même lorsque l'on continuait de leur donner du citrate de clomifène. Les autres épreuves de la fonction hépatique produisaient habituellement des résultats normaux. Dans une étude subséquente au cours de laquelle on a donné aux patientes 6 cycles de traitement mensuels consécutifs de citrate de clomifène (100 mg quotidiennement pendant 3 jours) ou d'un placebo d'apparence identique, on a fait subir à 94 d'entre elles l'analyse de la BSP. On a enregistré des valeurs supérieures à 5% de rétention chez 11 sujets, dont 6 avaient pris le médicament et 5 le placebo. Une patiente a été atteinte de jaunisse au dix-neuvième jour du traitement (50 mg quotidiennement): la biopsie du foie a révélé une stase biliaire sans indice d'hépatite. Un prisonnier qui prenait 200 mg par jour depuis 77 jours, a présenté un tableau clinique d'hépatite infectieuse. On a découvert que son compagnon de cellule avait souffert d'hépatite infectieuse quatre mois plus tôt.

Des cas de cancer des ovaires ont été signalés chez un petit nombre de femmes infécondes qui avaient reçu un traitement fécondostimulant. Cependant, aucun rapport de cause à effet n'a été établi entre les fécondostimulants et le cancer ovarien.

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

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 un 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 aduerses

-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 (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.

Chez les patientes qui présentent une hypo-oestrogénie pendant des périodes prolongées, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer avant le traitement une thérapie à l'oestrogène afin que la structure de l'endomètre favorise l'implantation de l'ovule. Le traitement à l'oestrogène 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 administrée pendant 5 jours amène une réponse (voir "POSOLOGIE RECOMMANDÉE"). Au moment de déterminer la schéma posologique d'attaque, on doit tenir compte, d'une part, de l'efficacité et, d'autre part, des effets aduerses 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 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 à tous les deux jours et en commençant dans les 48 heures avant l'ovulation.

Si un traitement avec Serophene est suivi d'une courbe diphasée de la température basale et qu'il ne survient aucune menstruation, le prochain traitement avec Serophene 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 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, 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 augmente la possibilité d'une grossesse multiple avec les risques que cela comporte.

POSOLOGIE RECOMMANDÉE

Comprimés de Serophene (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. Chez certaines patientes, il est nécessaire d'administrer 250 mg/jour afin de provoquer l'ovulation.

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.

Dose habituelle maximale pour adulte: Des doses supérieures à 100 mg par jour pendant cinq jours ont été associées à une fréquence plus élevée d'effets adverses. Les patientes qui prennent de telles doses doivent être étroitement surveillées.

PRÉSENTATION

Serophene (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.