ANSM - Mis à jour le : 21/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLOMID 50 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate de clomifène..... 50,000 mg

Pour un comprime de 320 mg.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- stérilité par anovulation
- stérilité par dysovulalion :
  - « 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)

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

La posologie initiale est de 1 comprimé par jour (soit 50 mg) pendant 5 jours.

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.

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 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).

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 maximal de six cycles de traitement. L'efficacité et la sécurité du clomifène pendant plus de 6 cycles de traitement n'ont pas été démontrées.

Certaines patientes avec ovaires polymicrokystiques peuvent être hypersensibles au CLOMID, même à la posologie initiale (50 mg/jour). 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.

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.

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 $2^{ème}$ au $6^{ème}$ jour du cycle) suivi d'hMG pendant plusieurs jours afin d'entraîner la maturation de plusieurs follicules.

Mode d'administration

CLOMID s'administre par voie orale et ne peut être employé que sous surveillance médicale spécialisée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affections hépatiques sévères ou récentes.
- Hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée.
- Tumeurs « hormono-dépendantes ».

- Kystes organiques de l'ovaire.

- Antécédents de troubles visuels importants liés à l'utilisation de CLOMID et médicalement confirmés (traitement antérieur ou en cours) (Voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

Avant l'administration de CLOMID :

- 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 :

  - une insuffisance ovarienne primitive,

  - une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'origine organique,

- rechercher et traiter éventuellement 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 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 aigüe. 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 :

Les patientes doivent être informées que des troubles visuels tels que des troubles de l'accommodation, une vision floue, des phosphènes, des taches ou des éclairs (scotomes scintillants), peuvent parfois survenir pendant ou peu de temps après le traitement par CLOMID. Ces troubles visuels sont généralement réversibles ; cependant, des cas de troubles visuels prolongés ou irréversibles parfois associés à une déficience visuelle partielle ou complète (cécité) ont été rapportés y compris après l'arrêt de CLOMID.

Ces troubles visuels surviennent surtout lors d'une augmentation de la posologie ou de la durée du traitement (voir rubrique 4.7 et 4.8).

La patiente doit être avertie d'arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition de symptômes visuels inhabituels et d'en informer le médecin. Dans de tels cas, un examen ophtalmologique complet est nécessaire et le traitement doit être arrêté définitivement si aucune autre cause de trouble visuel n'a été déterminée.

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.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie et angio-œdème ont été rapportées avec l'utilisation de CLOMID. En cas de réactions allergiques, le traitement par CLOMID doit être interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Précautions d'emploi

- 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 20ème 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 de l'action antiœstrogénique de CLOMID peut justifier une œstrogénothérapie locale associée.

- Des cas d'hypertriglycéridémie ont été rapportés (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Une hypertriglycéridémie familiale ou préexistante, et une utilisation à dose supérieure et/ou sur une durée de traitement plus longue que recommandées sont associés à un risque d'hypertriglycéridémie. Une surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patientes.

- CLOMID peut interférer sur la synthèse du cholestérol lorsqu'il est administré pendant de longues périodes. Les patientes qui ont un traitement prolongé peuvent présenter des taux élevés de desmostérol.

- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes 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 patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions médicamenteuses avec le clomifène n'ont pas été décrites.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament lorsqu'il est administré pendant, la grossesse.

Il n'y a pas d'indication pour ce médicament pendant la grossesse. Toutefois, en cas d'exposition fortuite, il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CLOMID a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes doivent être averties qu'une sensation de vision floue ou d'autres symptômes visuels peuvent survenir occasionnellement pendant le traitement par CLOMID ou immédiatement après son arrêt. Ces symptômes visuels peuvent rendre des activités telles que la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines plus dangereuses que d'habitude, en particulier dans des conditions d'éclairage variable (voir rubrique 4.4).

4.8. Effets indésirables

Affections des organes de reproduction et du sein :

- hyperstimulation ovarienne (voir rubrique 4.4).

- insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action anti-estrogénique de CLOMID pouvant justifier une estrogénothérapie locale associée.

Quelques cas d'apparition d'endométriose ou d'aggravation d'une endométriose préexistante ont été signalés.

- hyperménorrhées, saignement intermenstruel

- sensibilité mammaire

- gêne pelvienne

- réduction de l'épaisseur de l'endomètre

Affections du rein et des voies urinaires :

- pollakiurie

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

- risque modéré de grossesse multiple incluant des grossesses simultanément intra et extra-utérines : le risque d'une grossesse extra-utérine est augmenté après une cure de CLOMID.

Affections oculaires :

Fréquent

- Scotomes scintillants (spots ou flashs) ;

- Phosphènes ;

Rare

Névrite optique

Fréquence indéterminée

- Acuité visuelle réduite ;
- Diplopie ;
- Douleur oculaire ;
- Troubles de l'accommodation ;
- Neuropathie ischémique optique ;
- Décollement de la rétine ;
- Occlusion de la veine centrale de la rétine ;

- Décollement du vitré ;

Depuis la commercialisation, les effets indésirables mentionnés ci-dessus ont été rapportés, associés dans certains cas à une déficience visuelle réversible ou irréversible, partielle ou totale (cécité), en particulier avec une augmentation de la posologie ou de la durée du traitement (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.9).

Troubles cardiaques :

- Tachycardie, palpitations ;

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- urticaire ou dermatite allergique, alopécie

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :

Des cas isolés d'apparition ou d'aggravation de certaines tumeurs, le plus souvent hormono-dépendantes ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

- Céphalées, vertiges, étourdissements et sensations ébrieuses, paresthésies transitoires.

- Des cas de convulsions ont été rapportés.

Affections psychiatriques :

- quelques cas d'aggravation d'une psychose préexistante ont été signalés,

- ont été signalés également : anxiété, dépression, troubles de l'humeur (incluant modification de l'humeur, sautes d'humeur et irritabilité), nervosité, insomnie.

Affections vasculaires :

- bouffées de chaleur.

Affections hépatobiliaires :

- augmentation des transaminases.

Affections gastro-intestinales :

- nausées, vomissements,

- gêne abdominale (distension, ballonnement),

- pancréatite.

Troubles métaboliques :

Une hypertriglycéridémie associée parfois à une pancréatite a été observée chez des patientes ayant une hypertriglycéridémie familiale ou préexistante, et/ ou lors d'une utilisation à dose et durée supérieures à celles recommandées. Une surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patientes.

Affections du système immunitaire :

Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie et angio-œdème (Fréquence indéterminée).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Aucun cas d'intoxication aigue n'a été rapporté.

En cas de surdosage, on peut observer nausées, vomissements, bouffées de chaleur, troubles visuels potentiellement irréversibles, hypertrophie ovarienne avec douleurs abdominales et pelviennes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inducteurs de l'ovulation, code ATC : G03GB02.

Action d'inhibition compétitive, du rétro-contrôle des estrogènes au niveau hypothalamique qui entraîne une élévation de FSH responsable de la maturation folliculaire. La maturation folliculaire s'accompagne elle-même d'une montée de la sécrétion d'estradiol qui favorise la survenue d'un pic de LH qui déclenche l'ovulation et la formation d'un corps jaune sécrétant.

Chez 5413 patientes présentant des troubles de l'ovulation, le traitement par CLOMID a permis d'obtenir l'ovulation dans plus de 70 % des cas.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le produit est bien absorbé, l'élimination est principalement fécale, le produit et ses métabolites sont lentement éliminés par le biais d'un cycle entéro-hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité de reproduction

Un effet délétère (inhibition du développement fœtal et possibles anomalies fœtales) chez les foetus de rat et de lapin a été mis en évidence lors de l'administration de fortes doses de clomiphène chez des animaux en gestation.

Carcinogénicité – Mutagénicité

Aucune étude de carcinogénicité à long terme n’a été conduite pour évaluer le potentiel carcinogène de CLOMID.

Le citrate de clomifène n'a induit aucune mutation génétique chez les bactéries (test d'Ames) ni aucune aberration chromosomique dans des lymphocytes de sang périphérique humains en culture. Le citrate de clomifène administré à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour n'a pas induit d'effet génotoxique chez le rat.

À la plus forte dose testée de 2000 mg/kg/jour chez le rat, les ratios d'exposition allaient de 2 à 232 pour le Z-clomifène et l'E-clomifène respectivement, en tenant compte des données pharmacocinétiques limitées disponibles chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose, lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon soluble, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière, de l'humidité et d'une chaleur excessive.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ou 10 comprimés sous plaquette en PVC/Aluminium

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES FIDIA
1 PARVIS DE LA DEFENSE
IMMEUBLE PAROI NORD DE LA GRANDE ARCHE
92800 PUTEAUX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 380 0 4 : comprimé sous plaquette (PVC/Aluminium), boîte de 10
- 34009 326 233 8 9 : comprimé sous plaquette (PVC/Aluminium). boîte de 5

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I