

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FERTIONE

(Clomifene Tablets BP 50 mg)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Composition:

Each film coated tablet contains:

Clomifene Citrate BP.....50 mg

Excipients q.s.

Colour: Sunset Yellow Supra

Shelf Life: 36 months
Batch Size: 1,00,000 Tablets

S. No.	Approved Name of Ingredients	Specification	Claim	Qty. per tab. (in mg)	Qty. per batch (in kg)	Reason for Inclusion
Active Pharmaceutical Ingredient						
1.	Clomifene Citrate	BP	50 mg	50.00*	5.000*	Active
Excipients						
2.	Lactose	BP	-	88.150	8.815	Diluent
3.	Calcium Hydrogen Phosphate	BP	-	87.600	8.760	Diluent
4.	Colloidal Anhydrous Silica	BP	-	20.000	2.000	Anti-adherent
5.	Crospovidone	BP	-	15.000	1.500	Disintegrant
6.	Sucrose	BP	-	14.000	1.400	Sweetening agent
7.	Maize Starch	BP	-	15.250	1.525	Binder
8.	Magnesium Stearate	BP	-	7.500	0.750	Lubricant
9.	Purified Talc	BP	-	0.500	0.050	Lubricant
10.	Purified Water	BP	-	q.s.	q.s.	Solvent
Coating Materials						
11.	Hypromellose Phthalate	BP	-	4.500	0.450	Coating agent
12.	Titanium Dioxide	BP	-	4.000	0.400	Colouring agent
13.	Sunset Yellow Supra	IH	-	3.500	0.350	Colouring agent
14.	Isopropyl Alcohol#	BP	-	q.s.	q.s.	Solvent
15.	Dichloromethane#	BP	-	q.s.	q.s.	Solvent

*Quantity calculated on the basis of 100% Assay and 0% LOD.

Overages: Nil ; #Not exist in final product

Abbreviations: **BP:** British Pharmacopeia, **Qty:** Quantity, **mg:** Milligram, **Kg:** Kilogram

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

4. CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic Class: Ovulatory stimulants.

4.1 Therapeutic indications

FERTIONE (Clomifene Citrate BP) is indicated for the treatment of ovulatory failure in women desiring pregnancy. FERTIONE is indicated only for patients in whom ovulatory dysfunction is demonstrated. Other causes of infertility must be excluded or adequately treated before giving FERTIONE.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

The recommended dose for the first course of FERTIONE (Clomifene Citrate BP) is 50 mg (1 tablet) daily for 5 days. Therapy may be started at any time in the patient who has had no recent uterine bleeding. If progestin-induced bleeding is planned, or if spontaneous uterine bleeding occurs before therapy, the regimen of 50 mg daily for 5 days should be started on or about the fifth day of the cycle. When ovulation occurs at this dosage, there is no advantage to increasing the dose in subsequent cycles of treatment.

If ovulation appears not to have occurred after the first course of therapy, a second course of 100 mg daily (two 50 mg tablets given as a single daily dose) for 5 days should be given. This course may be started as early as 30 days after the previous one. Increase of the dosage or duration of therapy beyond 100 mg/day for 5 days should not be undertaken.

The majority of patients who are going to respond will respond to the first course of therapy, and 3 courses should constitute an adequate therapeutic trial. If ovulatory menses have not yet occurred, the diagnosis should be re-evaluated. Treatment beyond this is not recommended in the patient who does not exhibit evidence of ovulation.

Long-term cyclic therapy.

Not recommended.

Efficacy and safety of clomifene for more than 6 treatment cycles have not been demonstrated.

Special Populations

Special care with lower dosage or duration of treatment is particularly recommended if unusual sensitivity to pituitary gonadotrophin is suspected, such as in patients with polycystic ovary syndrome.

Method of administration:

Oral.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

4.3 Contraindications

Pregnancy: FERTIONE is not indicated during pregnancy. Although there is no evidence that FERTIONE has a harmful effect on the human fetus, there is evidence that FERTIONE has a deleterious effect on rat and rabbit fetuses when given in high doses to the pregnant animal. To avoid inadvertent FERTIONE administration during early pregnancy, appropriate tests should be utilized during each treatment cycle to determine whether ovulation occurs. The patient should have a pregnancy test before the next course of FERTIONE therapy.

Liver disease: FERTIONE (Clomifene Citrate BP) therapy is contraindicated in patients with liver disease or a history of liver dysfunction.

Hormone-Dependent Tumours or Abnormal uterine bleeding: FERTIONE is contraindicated in patients with hormone-dependent tumours or in patients with abnormal uterine bleeding of undetermined origin.

Ovarian cyst: FERTIONE should not be given in the presence of an ovarian cyst, except polycystic ovary, since further enlargement of the cyst may occur. Patients should be evaluated for the presence of ovarian cyst prior to each course of treatment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Warnings

General:

Good levels of endogenous oestrogen (as estimated from vaginal smears, endometrial biopsy, assay of urinary oestrogen, or endometrial bleeding in response to progesterone) provide a favourable prognosis for ovulatory response induced by FERTIONE. A low level of oestrogen, although clinically less favourable, does not preclude successful outcome of therapy. FERTIONE therapy is ineffective in patients with primary pituitary or primary ovarian failure. FERTIONE therapy cannot be expected to substitute for specific treatment of other causes of ovulatory failure, such as thyroid or adrenal disorders. For hyper prolactinaemia there is other preferred specific treatment. FERTIONE is not first line treatment for low weight related amenorrhoea, with infertility, and has no value if a high FSH blood level is observed following an early menopause.

Ovarian Hyperstimulation Syndrome:

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) has been reported in patients receiving FERTIONE therapy for ovulation induction. In some cases, OHSS occurred following the cyclic use of FERTIONE therapy or when FERTIONE was used in combination with gonadotropins. The following symptoms have been reported in association with this syndrome during FERTIONE therapy: pericardial effusion, anasarca, hydrothorax, acute abdomen, renal failure, pulmonary oedema, ovarian haemorrhage, deep venous thrombosis, torsion of the ovary and acute respiratory distress. If conception results, rapid progression to the severe form of the syndrome may occur.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

To minimise the hazard of the abnormal ovarian enlargement associated with FERTIONE therapy, the lowest dose consistent with expectation of good results should be used. The patient should be instructed to inform the physician of any abdominal or pelvic pain, weight gain, discomfort or distension after taking FERTIONE. Maximal enlargement of the ovary may not occur until several days after discontinuation of the course of FERTIONE. Some patients with polycystic ovary syndrome who are unusually sensitive to gonadotropin may have an exaggerated response to usual doses of FERTIONE.

The patient who complains of abdominal or pelvic pain, discomfort, or distension after taking FERTIONE should be examined because of the possible presence of an ovarian cyst or other cause. Due to fragility of enlarged ovaries in severe cases, abdominal and pelvic examination should be performed very cautiously. If abnormal enlargement occurs FERTIONE should not be given until the ovaries have returned to pre-treatment size. Ovarian enlargement and cyst formation associated with FERTIONE therapy usually regresses spontaneously within a few days or weeks after discontinuing treatment. Most of these patients should be managed conservatively. The dosage and/or duration of the next course of treatment should be reduced.

Visual Symptoms:

Patients should be advised that blurring or other visual symptoms such as spots or flashes (scintillating scotomata) may occasionally occur during or shortly after therapy with FERTIONE. These visual disturbances are usually reversible; however, cases of prolonged visual disturbance have been reported including after FERTIONE discontinuation. The visual disturbances may be irreversible especially with increased dosage or duration of therapy. The significance of these visual symptoms is not understood. If the patient has any visual symptoms, treatment should be discontinued, and ophthalmologic evaluation performed.

Patients should be warned that visual symptoms may render such activities as driving a car or operating machinery more hazardous than usual, particularly under conditions of variable lighting.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions including anaphylaxis and angioedema have been reported with FERTIONE use. In case of allergic reactions, treatment with FERTIONE must be discontinued and appropriate symptomatic treatment initiated.

Precautions:

Cases of hypertriglyceridemia have been reported in the post-marketing experience with FERTIONE. Pre-existing or family history of hyperlipidemia and use of higher than recommended dose and/or longer duration of treatment with FERTIONE are associated with risk of hyper-triglyceridemia. Periodic monitoring of plasma triglycerides maybe indicated in these patients.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

Multiple Pregnancy:

There is an increased chance of multiple pregnancies when conception occurs in relationship to FERTIONE therapy. The potential complications and hazards of multiple pregnancies should be discussed with the patient. During the clinical investigation studies, the incidence of multiple pregnancies was 7.9% (186 of 2369 FERTIONE an associated pregnancy on which outcome was reported). Among these 2369 pregnancies, 165 (6.9%) twin, 11 (0.5%) triplet, 7 (0.3%) quadruplet and 3 (0.13%) quintuplet. Of the 165 twin pregnancies for which sufficient information was available, the ratio of monozygotic twin was 1:5.

Ectopic Pregnancy:

There is an increased chance of ectopic pregnancy (including tubal and ovarian sites) in women who conceive following FERTIONE therapy. Multiple pregnancies, including simultaneous intrauterine and extra uterine pregnancies, have been reported.

Uterine Fibroids:

Caution should be exercised when using FERTIONE in patients with uterine fibroids due to potential for further enlargement of the fibroids.

Pregnancy Wastage and Birth Anomalies:

The overall incidence of reported birth anomalies from pregnancies associated with maternal FERTIONE ingestion (before or after conception) during the investigational studies was within the range of that reported in the published references for the general population. Among the birth anomalies spontaneously reported in the published literature as individual cases, the proportion of neural tube defects has been high among pregnancies associated with ovulation induced by FERTIONE, but this has not been supported by data from population-based studies.

The physician should explain so that the patient understands the assumed risk of any pregnancy whether the ovulation was induced with the aid of FERTIONE or occurred naturally.

The patient should be informed of the greater pregnancy risks associated with certain characteristics or conditions of any pregnant woman: e.g. age of female and male partner, history of spontaneous abortions, Rh genotype, abnormal menstrual history, infertility history (regardless of cause), organic heart disease, diabetes, exposure to infectious agents such as rubella, familial history of birth anomaly, and other risk factors that may be pertinent to the patient for whom FERTIONE is being considered. Based upon the evaluation of the patient, genetic counseling may be indicated.

Population based reports have been published on possible elevation of risk of Down's Syndrome in ovulation induction cases and of increase in trisomy defects among spontaneously aborted fetuses from sub-fertile women receiving ovulation inducing drugs (no women with FERTIONE alone and without additional inducing drug). However, as yet, the reported observations are too few to confirm or not confirm the presence of an increased risk that would justify amniocentesis other than for the usual indications because of age and family history.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

The experience from patients of all diagnosis during clinical investigation of FERTIONE shows a pregnancy (single and multiple) wastage or fetal loss rate of 21.4% (abortion rate of 19.0%), ectopic pregnancies, 1.18%, hydatidiform mole, 0.17%, fetus papyraceous, 0.04% and of pregnancies with one or more stillbirths, 1.01%.

FERTIONE therapy after conception was reported for 158 of the 2369 delivered and reported pregnancies in the clinical investigations. Of these 158 pregnancies, 8 infants (born of 7 pregnancies) were reported to have birth defects.

There was no difference in reported incidence of birth defects whether FERTIONE was given before the 19th day after conception or between the 20th and 35th day after conception. This incidence is within the anticipated range of general population.

Ovarian Cancer:

There have been rare reports of ovarian cancer with fertility drugs; infertility itself is a primary risk factor.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

None stated.

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Pregnancy

FERTIONE is not indicated during pregnancy. Although there is no evidence that FERTIONE has a harmful effect on the human fetus, there is evidence that FERTIONE has a deleterious effect on rat and rabbit fetuses when given in high doses to the pregnant animal. To avoid inadvertent FERTIONE administration during early pregnancy, appropriate tests should be utilized during each treatment cycle to determine whether ovulation occurs. The patient should have a pregnancy test before the next course of FERTIONE therapy.

Breast-feeding

It is not known whether Clomifene citrate is excreted in human milk. Clomifene may reduce lactation.

4.7 Effects on ability to drive and use of machines

Patients should be warned that visual symptoms may render such activities as driving a car or operating machinery more hazardous than usual, particularly under conditions of variable lighting.

4.8 Undesirable effects

Symptoms/Signs/Conditions:

Adverse effects appeared to be dose-related, occurring more frequently at the higher dose and with the longer courses of treatment used in investigational studies. At recommended dosage, adverse effects are not prominent and infrequently interfere with treatment.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

During the investigational studies, the more commonly reported adverse effects included ovarian enlargement (13.6%), vasomotor flushes (10.4%), abdominal--pelvic discomfort (distention, bloating) (5.5%), nausea and vomiting (2.2%), breast discomfort (2.1%), visual symptoms (1.5%), headache (1.3%) and inter-menstrual spotting or menorrhagia (1.3%).

Ovarian enlargement:

At recommended dosage, abnormal ovarian enlargement is infrequent although the usual cyclic variation in ovarian size may be exaggerated. Similarly, cyclic ovarian pain (mittelschmerz) may be accentuated. With higher or prolonged dosage, more frequent ovarian enlargement and cyst formation may occur, and the luteal phase of the cycle may be prolonged.

Rare instances of massive ovarian enlargement are recorded. Such an instance has been described in a patient with polycystic ovary syndrome whose FERTIONE therapy consisted of 100 mg daily for 14 days. Abnormal ovarian enlargement usually regresses spontaneously; most of the patients with this condition should be treated conservatively.

Immune system disorders

Not known: Hypersensitivity reactions including anaphylaxis and angioedema.

Eye/Visual Symptoms:

Symptoms described usually as “blurring” or spots or flashes (scintillating scotomata) increase in incidence with increasing total dose.

These symptoms appear to be due to intensification and prolongation of after-images. After-images as such have also been reported. Symptoms often first appear or are accentuated with exposure to bright-light environment. Ophthalmologically definable scotomata, phosphenes and reduced visual acuity have been reported.

There are rare reports of cataracts and optic neuritis.

These visual disturbances are usually reversible. However, cases of prolonged visual disturbance have been reported, including after FERTIONE have been discontinued. The visual disturbances may be irreversible, especially with increased dosage or duration of therapy.

Genitourinary:

There are reports of new cases of endometriosis and exacerbation of pre-existing endometriosis during FERTIONE therapy.

Multiple pregnancies, including simultaneous intrauterine and extra uterine pregnancies, have been reported. There is an increased chance of ectopic pregnancy in women who conceive following FERTIONE therapy.

Reduced endometrial thickness (frequency not known).

Tumours/neoplasms:

Isolated reports have been received on the occurrence of endocrine-related or dependent neoplasms or their aggravation.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

Central nervous system:

Convulsions have been reported; patients with a history of seizures may be predisposed, transient paraesthesia (frequency not known), dizziness (frequency not known). In investigational patients, CNS symptoms/signs, conditions of dizziness, light-headedness/vertigo (0.9%), nervous tension/insomnia (0.8%) and fatigue/depression (0.7%) were reported. After prescription availability, there were isolated additional reports of these conditions and also reports of other conditions such as syncope/fainting, cerebrovascular accident, cerebral thrombosis, psychotic reactions including paranoid psychosis, neurologic impairment, disorientation and speech disturbance.

Psychiatric disorders:

Anxiety (frequency not known), depression (frequency not known), mood disturbances (including mood altered, mood swings and irritability) (frequency not known), nervousness (frequency not known), insomnia (frequency not known).

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Dermatitis and rash were reported by investigational patients. Conditions such as rash and urticaria were the most common ones reported after prescription availability but also reported were conditions such as allergic reaction, ecchymosis and angioneurotic oedema. Hair thinning (alopecia) has been reported very rarely.

Liver function:

Bromsulphalein (BSP) retention of greater than 5% was reported in 32 of 141 patients in whom it was measured, including 5 of 43 patients who took approximately the dose of FERTIONE now recommended. Retention was usually minimal unless associated with prolonged continuous FERTIONE administration or with apparently unrelated liver disease. Other liver function tests were usually normal. In a later study in which patients were given 6 consecutive monthly courses of FERTIONE (50 mg or 100 mg daily for 3 days) or matching placebo, BSP tests were done on 94 patients. Values in excess of 5% retention were recorded in 11 patients, 6 of whom had taken drug and 5 placebos.

In a separate report, one patient taking 50 mg of FERTIONE daily developed jaundice on the 19th day of treatment; liver biopsy revealed bile stasis without evidence of hepatitis.

Metabolism disorders:

Hypertriglyceridemia (frequency not known), in some cases with pancreatitis, has been observed in patients with pre-existing or a family history of hypertriglyceridemia and/or with dose and duration of treatment exceeding the label recommendations.

Cardiac disorders:

Tachycardia, (frequency not known) palpitations (frequency not known).

FERTIONE (CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

Hepatobiliary disorders:

Increased Transaminases.

Gastrointestinal disorders:

Pancreatitis (frequency not known).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme.

4.9 Overdose

Toxic effects of acute overdosage of FERTIONE have not been reported but the number of overdose cases recorded is small. In the event of overdose, appropriate supportive measures should be employed.

5.0 Pharmacological Properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Ovulation stimulants, synthetic.

ATC Code:G03GB02.

Mechanism of action

The ovulatory response to cyclic FERTIONE therapy is mediated through increased output of pituitary gonadotrophins, which in turn stimulates the maturation and endocrine activity of the ovarian follicle.

Pharmacodynamic effects

FERTIONE is a triarylethylene compound (related to chlorotrianisene and triparanol). It is a non-steroidal agent which stimulates ovulation in a high percentage of appropriately selected an ovulatory women.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Orally administered ¹⁴C labeled Clomifene citrate was readily absorbed when administered to humans. Cumulative excretion of the ¹⁴C label by way of urine and feces averaged about 50% of the oral dose after 5 days in 6 subjects, with mean urinary excretion of 7.8% and mean fecal excretion of 42.4%. A mean rate of excretion of 0.73% per day of the ¹⁴C dose after 31 – 35 days and 0.45% per day of the ¹⁴C dose after 42 – 45 days was seen in fecal and urine samples collected from 6 subjects for 14 – 53 days after Clomifene citrate ¹⁴C administration.

The remaining drug/metabolites may be slowly excreted from a sequestered enterohepatic recirculation pool.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

5.3 Preclinical safety data

Long-term carcinogenicity studies have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of FERTIONE.

Clomifene citrate did not induce gene mutations in bacteria (Ames test) or chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes. Clomifene citrate at oral doses up to 2000 mg/kg/day did not induce genotoxic effects in rats. At the highest dose tested of 2000 mg/kg/day in rats, the ratios of exposure ranged from 2 – 232 for Z-clomifene and E-clomifene respectively, taking into account limited PK data available in humans.

6 Pharmaceutical Particulars

6.1 List of excipients

Lactose, Calcium Hydrogen Phosphate, Colloidal Anhydrous Silica, Crospovidone, Sucrose, Maize Starch, Magnesium Stearate, Purified Talc, Purified Water, Hypromellose Phthalate, Titanium Dioxide, Sunset Yellow Supra, Isopropyl Alcohol and Dichloromethane.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C. Protect from light and moisture.

Keep the medicine out of the reach of children.

6.5 Nature and contents of container

1 X 10 Tablets

10 tablets packed in Alu/Alu blister and such a blister is packed in unit carton along with pack insert.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

None.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Registered Office:

A-19, 1st floor, Gazipur village

Delhi- 110096, INDIA

Ph.:- +91-120-4516710

Email: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

FERTIONE
(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

8. MANUFACTURING SITE: -
ASMOH LABORATORIES LIMITED
440/3, Village Katha,
Baddi, Distt. Solan (H.P.) (India)
E-mail: info@asmohlab.com
Web: www.asmohlab.com

9. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
-----NA-----

10. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION
-----NA-----

11. DATE OF REVISION OF THE TEXT
06/2022

12. DOSIMETRY: Not Applicable.

13. CONDITION OF PRESCRIPTION AND DELIVERY: LIST I

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FERTIONE

(Clomifène Comprimés BP 50 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Citrate de clomifène BP.....50 mg

Excipients q.s.

Couleur : Jaune coucher de soleil Supra

Durée de conservation : 36 mois

Taille du lot : 1,00,000 comprimés

S. Non.	Nom approuvé des ingrédients	Spécification	Prétendre	Qté. par onglet. (en mg)	Qté. par lot (en kg)	Raison de l'inclusion
Ingrédient pharmaceutique actif						
1.	Citrate de clomifène	BP	50 mg	50,00*	5,000*	Actif
Excipients						
2.	Lactose	BP	-	88,150	8,815	Diluant
3.	Hydrogénophosphate de calcium	BP	-	87,600	8,760	Diluant
4.	Silice colloïdale anhydre	BP	-	20,000	2,000	Anti-adhérent
5.	Crospovidone	BP	-	15,000	1,500	désintégrant
6.	Saccharose	BP	-	14,000	1,400	Édulcorant
7.	Amidon de maïs	BP	-	15,250	1,525	Liant
8.	Stéarate de magnésium	BP	-	7,500	0,750	Lubrifiant
9.	Talc purifié	BP	-	0,500	0,050	Lubrifiant
10.	Eau purifiée	BP	-	q.s.	q.s.	Solvant
Matériaux de revêtement						
11.	Phtalate d'hypromellose	BP	-	4,500	0,450	Agent de revêtement
12.	Le dioxyde de titane	BP	-	4,000	0,400	Colorant
13.	Supra jaune coucher de soleil	IH	-	3,500	0,350	Colorant
14.	Alcool isopropylique#	BP	-	q.s.	q.s.	Solvant
15.	Dichlorométhane #	BP	-	q.s.	q.s.	Solvant
*Quantité calculée sur la base de 100 % de dosage et de 0 % de LOD.						
Excédents : Néant ; #N'existe pas dans le produit final						
Abréviations : BP : British Pharmacopeia, Qté : Quantité, mg : Milligramme, Kg : Kilogramme						

3. FORMULAIRE PHARMACEUTIQUE

Tablette

4. DONNÉES CLINIQUES

Classe thérapeutique : Stimulants ovulatoires.

4.1 Indications thérapeutiques

FERTIONE (citrate de clomifène BP) est indiqué pour le traitement de l'échec ovulatoire chez les femmes désirant une grossesse. FERTIONE est indiqué uniquement chez les patientes chez qui un dysfonctionnement ovulatoire est démontré. Les autres causes d'infertilité doivent être exclues ou traitées de manière adéquate avant de donner FERTIONE.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée pour la première cure de FERTIONE (Clomifène Citrate BP) est de 50 mg (1 comprimé) par jour pendant 5 jours. Le traitement peut être débuté à tout moment chez la patiente qui n'a pas eu de saignement utérin récent. Si un saignement provoqué par un progestatif est prévu ou si un saignement utérin spontané survient avant le traitement, le schéma posologique de 50 mg par jour pendant 5 jours doit être débuté le ou vers le cinquième jour du cycle. Lorsque l'ovulation se produit à ce dosage, il n'y a aucun avantage à augmenter la dose dans les cycles de traitement suivants.

Si l'ovulation ne semble pas s'être produite après le premier cycle de traitement, un deuxième cycle de 100 mg par jour (deux comprimés de 50 mg administrés en une seule dose quotidienne) pendant 5 jours doit être administré. Ce cours peut être commencé dès 30 jours après le précédent. Une augmentation de la posologie ou de la durée du traitement au-delà de 100 mg/jour pendant 5 jours ne doit pas être entreprise.

La majorité des patients qui vont répondre répondront au premier cours de thérapie, et 3 cours devraient constituer un essai thérapeutique adéquat. Si les règles ovulatoires ne se sont pas encore produites, le diagnostic doit être réévalué. Un traitement au-delà de cela n'est pas recommandé chez la patiente qui ne présente pas de signes d'ovulation.

Thérapie cyclique à long terme.

Non recommandé.

L'efficacité et l'innocuité du clomifène pendant plus de 6 cycles de traitement n'ont pas été démontrées.

Populations particulières

Une attention particulière avec une posologie ou une durée de traitement plus faible est particulièrement recommandée si une sensibilité inhabituelle à la gonadotrophine hypophysaire est suspectée, comme chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques.

Mode d'administration :

Oral.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

4.3 Contre-indications

Grossesse : FERTIONE n'est pas indiqué pendant la grossesse. Bien qu'il n'y ait aucune preuve que FERTIONE ait un effet nocif sur le fœtus humain, il existe des preuves que FERTIONE a un effet délétère sur les fœtus de rat et de lapin lorsqu'il est administré à fortes doses à l'animal gravide. Pour éviter l'administration accidentelle de FERTIONE au début de la grossesse, des tests appropriés doivent être utilisés au cours de chaque cycle de traitement pour déterminer si l'ovulation se produit. La patiente doit subir un test de grossesse avant la prochaine cure de FERTIONE.

Maladie du foie : le traitement par FERTIONE (citrate de clomifène BP) est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie du foie ou ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique.

Tumeurs hormono-dépendantes ou saignements utérins anormaux : FERTIONE est contre-indiqué chez les patientes atteintes de tumeurs hormono-dépendantes ou chez les patientes présentant des saignements utérins anormaux d'origine indéterminée.

Kyste ovarien : FERTIONE ne doit pas être administré en présence d'un kyste ovarien, à l'exception d'un ovaire polykystique, car un gonflement supplémentaire du kyste peut survenir. Les patients doivent être évalués pour la présence de kyste ovarien avant chaque cycle de traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avertissements

Général:

De bons niveaux d'œstrogène endogène (tels qu'estimés à partir de frottis vaginaux, d'une biopsie endométriale, d'un dosage d'œstrogène urinaire ou d'un saignement endométrial en réponse à la progestérone) fournissent un pronostic favorable pour la réponse ovulatoire induite par FERTIONE. Un faible taux d'œstrogène, bien que cliniquement moins favorable, n'empêche pas le succès du traitement. Le traitement par FERTIONE est inefficace chez les patientes présentant une insuffisance hypophysaire primaire ou une insuffisance ovarienne primaire. On ne peut pas s'attendre à ce que le traitement par FERTIONE se substitue au traitement spécifique d'autres causes d'échec ovulatoire, telles que les troubles de la thyroïde ou des surrénales. Pour l'hyperprolactinémie, il existe un autre traitement spécifique préféré. FERTIONE n'est pas un traitement de première intention des aménorrhées liées au petit poids, avec infertilité, et n'a pas d'intérêt si un taux sanguin élevé de FSH est observé suite à une ménopause précoce.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne :

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) a été signalé chez des patientes recevant un traitement par FERTIONE pour l'induction de l'ovulation. Dans certains cas, le SHO est survenu après l'utilisation cyclique du traitement par FERTIONE ou lorsque FERTIONE a été utilisé en association avec des gonadotrophines. Les symptômes suivants ont été rapportés en association

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

avec ce syndrome au cours du traitement par FERTIONE : épanchement péricardique, anasarque, hydrothorax, abdomen aigu, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion de l'ovaire et détresse respiratoire aiguë. En cas de conception, une progression rapide vers la forme sévère du syndrome peut survenir.

Pour minimiser le risque d'hypertrophie ovarienne anormale associée au traitement par FERTIONE, la dose la plus faible compatible avec l'attente de bons résultats doit être utilisée. Le patient doit être avisé d'informer le médecin de toute douleur abdominale ou pelvienne, prise de poids, inconfort ou distension après avoir pris FERTIONE. L'élargissement maximal de l'ovaire peut ne se produire que plusieurs jours après l'arrêt du traitement par FERTIONE. Certaines patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques qui sont inhabituellement sensibles à la gonadotrophine peuvent avoir une réponse exagérée aux doses habituelles de FERTIONE.

La patiente qui se plaint de douleurs abdominales ou pelviennes, d'inconfort ou de distension après avoir pris FERTIONE doit être examinée en raison de la présence possible d'un kyste ovarien ou d'une autre cause. En raison de la fragilité des ovaires hypertrophiés dans les cas graves, l'examen abdominal et pelvien doit être effectué avec beaucoup de prudence. En cas d'hypertrophie anormale, FERTIONE ne doit pas être administré tant que les ovaires n'ont pas retrouvé leur taille d'avant le traitement. L'hypertrophie ovarienne et la formation de kystes associées au traitement par FERTIONE régressent généralement spontanément en quelques jours ou quelques semaines après l'arrêt du traitement. La plupart de ces patients doivent être pris en charge de manière conservatrice. La posologie et/ou la durée de la prochaine cure de traitement doivent être réduites.

Symptômes visuels :

Les patients doivent être informés que des troubles visuels ou d'autres symptômes visuels tels que des taches ou des éclairs (scotomes scintillants) peuvent parfois survenir pendant ou peu après le traitement par FERTIONE. Ces troubles visuels sont généralement réversibles ; cependant, des cas de troubles visuels prolongés ont été rapportés y compris après l'arrêt de FERTIONE. Les troubles visuels peuvent être irréversibles, en particulier avec une augmentation de la posologie ou de la durée du traitement. La signification de ces symptômes visuels n'est pas comprise. Si le patient présente des symptômes visuels, le traitement doit être interrompu et une évaluation ophtalmologique doit être effectuée.

Les patients doivent être avertis que les 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.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke, ont été signalées avec l'utilisation de FERTIONE. En cas de réactions allergiques, le traitement par FERTIONE doit être interrompu et un traitement symptomatique approprié instauré.

FERTIONE (CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

Précautions:

Des cas d'hypertriglycéridémie ont été rapportés depuis la commercialisation de FERTIONE. Des antécédents préexistants ou familiaux d'hyperlipidémie et l'utilisation d'une dose supérieure à la dose recommandée et/ou d'une durée de traitement plus longue par FERTIONE sont associés à un risque d'hypertriglycéridémie. Une surveillance périodique des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patients.

Grossesse multiple :

il y a un risque accru de grossesses multiples lorsque la conception se produit en relation avec la thérapie FERTIONE. Les complications et les risques potentiels des grossesses multiples doivent être discutés avec la patiente. Au cours des études d'investigation clinique, l'incidence des grossesses multiples a été de 7,9% (186 sur 2369 FERTIONE une grossesse associée dont l'issue a été rapportée). Parmi ces 2369 grossesses, 165 (6,9%) gémellaires, 11 (0,5%) triplées, 7 (0,3%) quadruplées et 3 (0,13%) quintuplées. Sur les 165 grossesses gémellaires pour lesquelles des informations suffisantes étaient disponibles, le ratio de jumeaux monozygotes était de 1:5.

Grossesse extra-utérine:

Il existe un risque accru de grossesse extra-utérine (y compris les sites tubaires et ovariens) chez les femmes qui conçoivent après un traitement par FERTIONE. Des grossesses multiples, y compris des grossesses intra-utérines et extra-utérines simultanées, ont été rapportées.

Fibromes utérins:

La prudence s'impose lors de l'utilisation de FERTIONE chez les patientes présentant des fibromes utérins en raison du risque d'élargissement supplémentaire des fibromes.

Perte de grossesse et anomalies congénitales :

L'incidence globale des anomalies congénitales signalées lors de grossesses associées à l'ingestion maternelle de FERTIONE (avant ou après la conception) au cours des études expérimentales se situait dans la fourchette de celle signalée dans les références publiées pour la population générale. Parmi les anomalies congénitales signalées spontanément dans la littérature publiée en tant que cas individuels, la proportion d'anomalies du tube neural a été élevée parmi les grossesses associées à l'ovulation induite par FERTIONE, mais cela n'a pas été étayé par des données issues d'études basées sur la population.

Le médecin doit expliquer afin que la patiente comprenne le risque présumé de toute grossesse, que l'ovulation ait été induite à l'aide de FERTIONE ou qu'elle se soit produite naturellement.

La patiente doit être informée des risques de grossesse plus élevés associés à certaines caractéristiques ou conditions de toute femme enceinte : par ex. âge du partenaire féminin et masculin, antécédents d'avortements spontanés, génotype Rh, antécédents menstruels anormaux, antécédents d'infertilité (quelle qu'en soit la cause), maladie cardiaque organique, diabète, exposition à des agents infectieux tels que la rubéole, antécédents familiaux d'anomalie congénitale et autres risques facteurs pouvant être pertinents pour le patient pour lequel FERTIONE est envisagé. Sur la base de l'évaluation du patient, un conseil génétique peut être indiqué.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

Des rapports basés sur la population ont été publiés sur l'augmentation possible du risque de syndrome de Down dans les cas d'induction de l'ovulation et sur l'augmentation des défauts de trisomie chez les fœtus avortés spontanément de femmes hypofertiles recevant des médicaments induisant l'ovulation (pas de femmes avec FERTIONE seul et sans médicament inducteur supplémentaire). Cependant, à ce jour, les observations rapportées sont trop peu nombreuses pour confirmer ou non la présence d'un risque accru qui justifierait une amniocentèse autre que pour les indications habituelles en raison de l'âge et des antécédents familiaux.

L'expérience des patients de tous les diagnostics au cours de l'investigation clinique de FERTIONE montre un taux de perte ou de perte fœtale de grossesse (simple et multiple) de 21,4 % (taux d'avortement de 19,0 %), grossesses extra-utérines, 1,18 %, môle hydatiforme, 0,17 %, fœtus papyracé, 0,04 % et des grossesses avec un ou plusieurs mort-nés, 1,01 %.

Le traitement par FERTIONE après la conception a été rapporté pour 158 des 2369 grossesses accouchées et rapportées dans les investigations cliniques. Sur ces 158 grossesses, 8 nourrissons (nés de 7 grossesses) présentaient des malformations congénitales.

Il n'y avait aucune différence dans l'incidence rapportée des malformations congénitales, que FERTIONE ait été administré avant le 19^e jour après la conception ou entre le 20^e et le 35^e jour après la conception. Cette incidence se situe dans la fourchette prévue pour la population générale.

Cancer des ovaires:

De rares cas de cancer de l'ovaire ont été signalés avec des médicaments contre la fertilité ; l'infertilité elle-même est un facteur de risque primaire.

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

Aucun indiqué.

4.6 Fertilité, Grossesse et allaitement

Grossesse

FERTIONE n'est pas indiqué pendant la grossesse. Bien qu'il n'y ait aucune preuve que FERTIONE ait un effet nocif sur le fœtus humain, il existe des preuves que FERTIONE a un effet délétère sur les fœtus de rat et de lapin lorsqu'il est administré à fortes doses à l'animal gravide. Pour éviter l'administration accidentelle de FERTIONE au début de la grossesse, des tests appropriés doivent être utilisés au cours de chaque cycle de traitement pour déterminer si l'ovulation se produit. La patiente doit subir un test de grossesse avant la prochaine cure de FERTIONE.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le citrate de clomifène est excrété dans le lait maternel. Le clomifène peut réduire la lactation.

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

Les patients doivent être avertis que les 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.

4.8 Effets indésirables

Symptômes/Signes/Conditions :

Les effets indésirables semblaient être liés à la dose, survenant plus fréquemment à la dose la plus élevée et avec les cycles de traitement plus longs utilisés dans les études expérimentales. Aux doses recommandées, les effets indésirables ne sont pas importants et interfèrent rarement avec le traitement.

Au cours des études expérimentales, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés comprenaient une hypertrophie ovarienne (13,6 %), des bouffées vasomotrices (10,4 %), une gêne abdomino-pelvienne (distension, ballonnement) (5,5 %), des nausées et des vomissements (2,2 %), des inconfort (2,1 %), symptômes visuels (1,5 %), maux de tête (1,3 %) et saignotements intermenstruels ou ménorragies (1,3 %).

Élargissement ovarien :

À la posologie recommandée, l'hypertrophie ovarienne anormale est peu fréquente, bien que la variation cyclique habituelle de la taille des ovaires puisse être exagérée. De même, les douleurs ovariennes cycliques (mittelschmerz) peuvent être accentuées. Avec une dose plus élevée ou prolongée, une hypertrophie ovarienne et une formation de kystes plus fréquentes peuvent se produire, et la phase lutéale du cycle peut être prolongée.

De rares cas d'hypertrophie ovarienne massive sont enregistrés. Un tel cas a été décrit chez une patiente atteinte du syndrome des ovaires polykystiques dont le traitement par FERTIONE consistait en 100 mg par jour pendant 14 jours. L'hypertrophie ovarienne anormale régresse généralement spontanément; la plupart des patients atteints de cette maladie doivent être traités de manière conservatrice.

Troubles du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie et œdème de Quincke.

Symptômes oculaires/visuels :

Les symptômes généralement décrits comme des « flous » ou des taches ou des éclairs (scotomes scintillants) augmentent en incidence avec l'augmentation de la dose totale.

Ces symptômes semblent être dus à l'intensification et à la prolongation des images rémanentes. Des images rémanentes en tant que telles ont également été signalées. Les symptômes apparaissent souvent pour la première fois ou sont accentués par l'exposition à un environnement lumineux. Des scotomes ophtalmologiquement définissables, des phosphènes et une acuité visuelle réduite ont été rapportés.

De rares cas de cataractes et de névrite optique ont été signalés.

Ces troubles visuels sont généralement réversibles. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés ont été rapportés, y compris après l'arrêt de FERTIONE. Les troubles visuels peuvent être irréversibles, en particulier avec l'augmentation de la posologie ou de la durée du traitement.

FERTIONE (CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

Génito-urinaire :

De nouveaux cas d'endométriose et d'exacerbation d'endométriose préexistante ont été signalés pendant le traitement par FERTIONE.

Des grossesses multiples, y compris des grossesses intra-utérines et extra-utérines simultanées, ont été rapportées. Il existe un risque accru de grossesse extra-utérine chez les femmes qui conçoivent après un traitement par FERTIONE.

Épaisseur réduite de l'endomètre (fréquence indéterminée).

Tumeurs/néoplasmes :

Des rapports isolés ont été reçus sur la survenue de néoplasmes endocriniens ou dépendants ou sur leur aggravation.

Système nerveux central:

Des convulsions ont été signalées; les patients ayant des antécédents de convulsions peuvent être prédisposés, paresthésies transitoires (fréquence indéterminée), vertiges (fréquence indéterminée). Chez les patients expérimentaux, des symptômes/signes du système nerveux central, des étourdissements, des étourdissements/vertiges (0,9 %), de la tension nerveuse/insomnie (0,8 %) et de la fatigue/dépression (0,7 %) ont été signalés. Après la disponibilité de la prescription, il y a eu des rapports supplémentaires isolés de ces conditions et également des rapports d'autres conditions telles que syncope/évanouissement, accident vasculaire cérébral, thrombose cérébrale, réactions psychotiques, y compris psychose paranoïaque, troubles neurologiques, désorientation et troubles de la parole.

Troubles psychiatriques:

Anxiété (fréquence indéterminée), dépression (fréquence indéterminée), troubles de l'humeur (y compris altération de l'humeur, sautes d'humeur et irritabilité) (fréquence indéterminée), nervosité (fréquence indéterminée), insomnie (fréquence indéterminée).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des dermatites et des éruptions cutanées ont été signalées par des patients expérimentaux. Des conditions telles que les éruptions cutanées et l'urticaire étaient les plus fréquemment signalées après la disponibilité de la prescription, mais également des conditions telles que la réaction allergique, l'ecchymose et l'œdème de Quincke. L'amincissement des cheveux (alopécie) a été signalé très rarement.

La fonction hépatique:

Une rétention de bromsulfaléine (BSP) supérieure à 5 % a été signalée chez 32 des 141 patients chez lesquels elle a été mesurée, dont 5 des 43 patients qui ont pris approximativement la dose de FERTIONE actuellement recommandée. La rétention était généralement minimale sauf si elle était associée à une administration continue prolongée de FERTIONE ou à une maladie hépatique apparemment sans rapport. Les autres tests de la fonction hépatique étaient généralement normaux. Dans une étude ultérieure dans laquelle les patients ont reçu 6 cycles mensuels

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

consécutifs de FERTIONE (50 mg ou 100 mg par jour pendant 3 jours) ou un placebo correspondant, des tests BSP ont été effectués sur 94 patients. Des valeurs supérieures à 5 % de rétention ont été enregistrées chez 11 patients, dont 6 avaient pris du médicament et 5 des placebos.

Dans un rapport séparé, un patient prenant 50 mg de FERTIONE par jour a développé une jaunisse le 19^{ème} jour de traitement ; la biopsie du foie a révélé une stase biliaire sans signe d'hépatite.

Troubles du métabolisme :

Une hypertriglycéridémie (fréquence indéterminée), dans certains cas avec pancréatite, a été observée chez des patients ayant des antécédents ou des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie et/ou avec une dose et une durée de traitement dépassant les recommandations de l'étiquette.

Troubles cardiaques :

Tachycardie, (fréquence indéterminée) palpitations (fréquence indéterminée).

Affections hépatobiliaires :

Augmentation des transaminases.

Problèmes gastro-intestinaux:

Pancréatite (fréquence indéterminée).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un suivi continu du rapport bénéfice/risqué

4.9 Surdosage

Aucun effet toxique de surdosage aigu de FERTIONE n'a été rapporté mais le nombre de cas de surdosage enregistrés est faible. En cas de surdosage, des mesures de soutien appropriées doivent être prises.

5.0 Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Stimulants de l'ovulation, synthétiques.

Code ATC : G03GB02.

Mécanisme d'action

La réponse ovulatoire à la thérapie cyclique FERTIONE est médiée par une production accrue de gonadotrophines hypophysaires, qui à son tour stimule la maturation et l'activité endocrinienne du follicule ovarien.

FERTIONE

(CLOMIFENE TABLETS BP 50 MG)

Effets pharmacodynamiques

FERTIONE est un composé triaryléthylène (apparenté au chlorotrianisène et au triparanol). C'est un agent non stéroïdien qui stimule l'ovulation chez un pourcentage élevé de femmes ovulatoires sélectionnées de manière appropriée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Administré par voie orale, le citrate de clomifène marqué au 14C a été facilement absorbé lorsqu'il a été administré à l'homme. L'excrétion cumulée du marqueur 14C dans l'urine et les fèces représentait en moyenne environ 50 % de la dose orale après 5 jours chez 6 sujets, avec une excrétion urinaire moyenne de 7,8 % et une excrétion fécale moyenne de 42,4 %. Un taux moyen d'excrétion de 0,73 % par jour de la dose de 14C après 31 à 35 jours et de 0,45 % par jour de la dose de 14C après 42 à 45 jours a été observé dans des échantillons de selles et d'urine prélevés sur 6 sujets pendant 14 à 53 jours après Clomifène administration de citrate 14C.

Le médicament/les métabolites restants peuvent être lentement excrétés à partir d'un pool de recirculation entérohépatique séquestré.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène de FERTIONE.

Le citrate de clomifène n'a pas induit de mutations génétiques chez les bactéries (test d'Ames) ni d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique humain en culture. Le citrate de clomifène à des doses orales allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour n'a pas induit d'effets génotoxiques chez le rat. À la dose la plus élevée testée de 2000 mg/kg/jour chez le rat, les rapports d'exposition variaient 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 Détails pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Lactose, hydrogénophosphate de calcium, silice colloïdale anhydre, crospovidone, saccharose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, talc purifié, eau purifiée, phtalate d'hypromellose, dioxyde de titane, jaune orangé supra, alcool isopropylique et dichlorométhane.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C. Protégez de la lumière et de l'humidité.

Gardez le médicament hors de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du récipient

1 x 10 Comprimés

10 comprimés emballés dans un blister Alu/Alu et un tel blister est emballé dans un carton unitaire avec une notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucun.

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

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Bureau d'inscription:

A-19, 1st Floor, Gazipur Village

Delhi - 110096, INDIA

Tel:- +91-120-4516710

Email: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

8. SITE DE MANUFACTURE: -

ASMOH LABORATORIES LIMITED

440/3, Village Katha,

Baddi, Distt. Solan (H.P.) (India)

E-mail: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

9. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

-----N / A-----

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

-----N / A-----

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE: 06/2022

12. DOSIMETRY: N'est pas applicable.

13. CONDITION OF PRESCRIPTION AND DELIVERY: LISTE I