

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **NOLVADEX®-D**

citrate de tamoxifène

Comprimés à 20 mg, voie orale

British Pharmacopoeia (BP)

Antinéoplasique

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga (Ontario)  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date d'autorisation initiale :  
17 mai 1985

Date de révision :  
8 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 254849

NOLVADEX®-D et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	12/2021
2 CONTRE-INDICATIONS	03/2021

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ<sup>4</sup>

<b>1</b>	<b>INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1	Enfants.....	4
<b>2</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1	Considérations posologiques .....	5
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4	Administration .....	6
4.5	Dose omise .....	6
<b>5</b>	<b>SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6</b>	<b>FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
7.1	Populations particulières .....	10
7.1.1	Femmes enceintes .....	10
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	10
7.1.3	Enfants .....	10
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	11
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	13
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>16</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	16
9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>17</b>
10.1	Mode d'action .....	17
10.2	Pharmacodynamie .....	17
10.3	Pharmacocinétique .....	18
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT</b> .....	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>19</b>

<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES</b> .....	<b>19</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	19
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>19</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b> .....	<b>25</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

NOLVADEX-D (citrate de tamoxifène) est indiqué :

- dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce chez les femmes dont les tumeurs expriment les récepteurs des œstrogènes positifs.
- comme traitement chez les femmes dont le cancer du sein hormonosensible est localement avancé ou métastatique.

#### 1.1 Enfants

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'emploi de NOLVADEX-D n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de NOLVADEX-D (citrate de tamoxifène) est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

NOLVADEX-D ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Un petit nombre d'avortements spontanés, de malformations congénitales et de morts fœtales ont été signalés chez des femmes ayant pris NOLVADEX-D, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Les femmes doivent être avisées de ne pas devenir enceintes pendant qu'elles prennent NOLVADEX-D ni au cours des neuf mois qui suivent la fin du traitement et d'utiliser une méthode de barrière ou d'autres méthodes de contraception non hormonales si elles sont actives sur le plan sexuel. Les patientes non ménopausées doivent subir un examen minutieux avant le traitement afin d'écartier toute possibilité de grossesse. Les femmes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus si elles deviennent enceintes pendant qu'elles prennent NOLVADEX-D ou dans les neuf mois qui suivent la fin du traitement.

Dans le cadre de la prévention (indication non approuvée au Canada), NOLVADEX-D est contre-indiqué chez les patientes ayant des antécédents d'AVC, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, de même que chez les patientes qui courent un risque accru de cancer de l'endomètre.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

NOLVADEX-D (citrates de tamoxifène) a été associé à des événements graves menaçant le pronostic vital; il s'agissait notamment de malignité utérine, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, lors de l'essai NSABP P-1 portant sur la prévention du cancer du sein. L'emploi de NOLVADEX-D pour la prévention du cancer du sein n'est pas une indication approuvée au Canada. Dans l'essai NSABP P-1, le risque relatif à l'emploi de citrate de tamoxifène par rapport au placebo était de 3,1 pour le cancer de l'endomètre, de 4,0 pour le sarcome utérin, de 1,6 pour l'AVC, de 3,0 pour l'embolie pulmonaire et de 1,6 pour la thrombose veineuse profonde. Ces événements étaient mortels dans certains cas. Il incombe aux professionnels de la santé de prendre connaissance des risques possibles associés au traitement par NOLVADEX-D et d'en discuter avec leurs patientes.

LES BIENFAITS DU TRAITEMENT PAR NOLVADEX-D L'EMPORTENT SUR LES RISQUES CHEZ LA PLUPART DES FEMMES TRAITÉES CONFORMÉMENT À L'INDICATION APPROUVÉE AU CANADA POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

La durée du traitement par NOLVADEX-D (citrates de tamoxifène) dépend de la réponse de la patiente. Le traitement devrait être poursuivi tant que la réponse est favorable.

En présence d'une progression évidente de la maladie, il convient d'arrêter le traitement. Toutefois, comme il peut arriver qu'une patiente présente une poussée locale de la maladie ou une intensification de la douleur osseuse peu de temps après le début du traitement par le citrate de tamoxifène, il est parfois difficile, pendant les premières semaines de traitement, de déterminer si la maladie progresse, se stabilise ou répond au traitement continu (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). D'après certaines données, il semble qu'il soit préférable de ne pas interrompre le traitement, dans la mesure du possible, avant un minimum de trois ou quatre semaines.

Lors des études cliniques, la durée médiane du traitement avant l'apparition d'une réponse objective certaine a été de deux mois. Cependant, environ 25 % des patientes qui ont finalement répondu au médicament ont dû être traitées pendant quatre mois ou plus avant que l'on puisse noter une réponse objective certaine.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose quotidienne recommandée pour NOLVADEX-D varie entre 20 et 40 mg, en une ou deux prises. On doit utiliser la dose efficace la plus faible. On recommande un traitement de 5 ans pour un cancer de stade précoce. La durée optimale du traitement reste à déterminer.

**Enfants et adolescents** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

#### 4.4 Administration

NOLVADEX-D est destiné à une utilisation par voie orale seulement.

#### 4.5 Dose omise

Si une patiente oublie de prendre une dose, elle doit prendre une dose dès qu'elle se rend compte de son oubli. Elle ne doit pas prendre deux doses en même temps.

### 5 SURDOSAGE

Jusqu'à maintenant, aucun cas de surdosage aigu n'a été relevé. Les effets possibles d'une surdose seraient probablement des bouffées de chaleur, des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux. Comme il n'existe pas de mesures thérapeutiques spécifiques connues en cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique.

Dans le cas d'ingestion accidentelle par un enfant, le lavage gastrique est recommandé.

Selon des observations rapportées dans la littérature médicale, l'administration d'une quantité de citrate de tamoxifène équivalant à plusieurs fois la dose standard peut entraîner un allongement de l'intervalle QT de l'ECG.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés à 20 mg	Amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, lactose, macrogol 300, méthylhydroxypropylcellulose et stéarate de magnésium

Chaque comprimé NOLVADEX-D (citrate de tamoxifène) à 20 mg, de couleur blanc à blanc cassé, octogonal, biconvexe et pelliculé, contient 30,4 mg de citrate de tamoxifène équivalant à 20 mg de tamoxifène et porte l'inscription «NOLVADEX D» sur une face et aucune particularité sur l'autre. NOLVADEX-D à 20 mg est offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

## Généralités

NOLVADEX-D (citrate de tamoxifène) ne doit être employé que dans les cas mentionnés dans la section [1 INDICATIONS](#).

On a signalé une efficacité réduite du citrate de tamoxifène lors de l'emploi concomitant de certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. la paroxétine, un inhibiteur du CYP2D6 connu) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## Cancérogenèse et mutagenèse

Une hausse de l'incidence des tumeurs malignes utérines a été signalée en association avec le traitement par le citrate de tamoxifène. Le mécanisme sous-jacent en est inconnu, mais pourrait être relié aux effets œstrogéniques de NOLVADEX-D. La plupart des malignités utérines observées en association avec le citrate de tamoxifène se classent parmi les adénocarcinomes de l'endomètre. Toutefois, de rares cas de sarcome utérin, y compris des tumeurs mullériennes mixtes malignes, ont aussi été signalés. Les sarcomes utérins sont généralement à un stade FIGO élevé (III/IV) lors du diagnostic, que l'on associe à un pronostic plus sombre et à une survie écourtée. Les sarcomes utérins ont été rapportés comme étant plus fréquents chez les personnes qui prennent du citrate de tamoxifène depuis longtemps (deux ans et plus) par rapport à celles qui ne le prennent pas.

Une incidence accrue du cancer de l'endomètre et du sarcome utérin (en grande partie des tumeurs mullériennes mixtes malignes) a été associée à un traitement par le citrate de tamoxifène. L'incidence et les caractéristiques de cette augmentation laissent croire que le mécanisme sous-jacent pourrait être lié aux propriétés œstrogéniques du citrate de tamoxifène. Toute patiente recevant ou ayant déjà reçu NOLVADEX-D, qui présente des symptômes gynécologiques anormaux, notamment un saignement vaginal, doit être examinée sans délai.

Les taux d'incidence des événements suivants ont été estimés à partir d'une étude clinique à long terme appelée essai NSABP P-1 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention*). Dans cet essai clinique, les patientes à haut risque ont été randomisées pour recevoir soit du citrate de tamoxifène, soit un placebo pour la prévention du cancer du sein. Les cas de malignité utérine ont été séparés en adénocarcinomes de l'endomètre et en sarcomes utérins. Le risque relatif à l'emploi du citrate de tamoxifène par rapport au placebo était de 3,1 pour le cancer de l'endomètre, de 4,0 pour le sarcome utérin, de 1,6 pour l'AVC, de 3,0 pour l'embolie pulmonaire et de 1,6 pour la thrombose veineuse profonde.

Lors d'une étude d'oncogénicité de deux ans, on a rapporté des carcinomes hépatocellulaires chez les rats traités par le citrate de tamoxifène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). En outre, on a signalé des cas de tumeurs gonadiques chez les souris traitées par le citrate de tamoxifène dans des études à long terme (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La pertinence clinique de ces données n'a pu être établie.

Un certain nombre de secondes tumeurs primitives, survenant ailleurs que dans l'endomètre ou l'autre sein, ont été signalées au cours d'essais cliniques après le traitement du cancer du sein par le citrate de tamoxifène. Aucune relation causale n'a été établie, et la signification clinique de ces observations demeure obscure.

### **Appareil cardiovasculaire**

Un risque accru d'AVC s'est avéré relié à l'administration de citrate de tamoxifène chez des patientes à haut risque traitées pour la prévention du cancer du sein. L'emploi de NOLVADEX-D pour la prévention du cancer du sein n'est pas une indication approuvée au Canada.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que NOLVADEX-D affaiblisse la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Toutefois, on a rapporté des cas de fatigue et d'asthénie à l'emploi de NOLVADEX-D, et les patientes qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence si elles conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Comme dans le cas d'autres hormonothérapies additives (œstrogènes et androgènes), on a observé des cas d'hypercalcémie chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein et porteuses de métastases osseuses, et ce, quelques semaines après le début du traitement par le citrate de tamoxifène. On doit évaluer au plus tôt tout symptôme d'hypercalcémie. Il faut effectuer des dosages périodiques du calcium sérique chez les patientes porteuses de métastases osseuses, et ce, au cours des premières semaines du traitement par le citrate de tamoxifène. En cas d'hypercalcémie, il faut prendre les mesures appropriées et, si celle-ci est marquée, arrêter le traitement par NOLVADEX-D.

Le premier examen de suivi de la patiente doit avoir lieu moins d'un mois après le début du traitement. Par la suite, l'intervalle entre les suivis peut être d'un à deux mois.

La douleur osseuse, si elle survient, peut nécessiter l'emploi d'analgésiques.

### **Système sanguin et lymphatique**

NOLVADEX-D doit être employé avec prudence chez les patientes présentant de la thrombocytopénie ou de la leucopénie. On a observé occasionnellement des baisses du nombre de plaquettes, celui-ci se situant généralement entre 80 000 et 90 000/mm<sup>3</sup>, rarement moins, pendant le traitement par le citrate de tamoxifène. Cependant, on n'a pas rapporté de tendance à l'hémorragie, et le nombre de plaquettes est redevenu normal même avec la poursuite du traitement par le citrate de tamoxifène.

Des cas peu fréquents de leucopénie et/ou de thrombocytopénie, parfois en association avec de l'anémie, ont été signalés. Des cas de neutropénie, y compris des cas d'agranulocytose, ont été également signalés en de rares occasions. Des formules sanguines complètes, dont des numérations plaquettaires, doivent être effectuées périodiquement.

Une augmentation de l'incidence de thromboembolies, y compris de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, a été notée fréquemment à l'emploi du citrate de tamoxifène (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Lorsque le citrate de tamoxifène est administré en concomitance avec la chimiothérapie, l'incidence des effets thromboemboliques s'en trouve parfois accrue (voir [Interactions médicament-médicament INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Pour le traitement du cancer du sein, les risques et les bienfaits de NOLVADEX-D doivent être considérés soigneusement chez les femmes ayant des antécédents de thromboembolie.

Étant donné que le citrate de tamoxifène a été associé à des taux accrus d'événements thromboemboliques, NOLVADEX-D peut augmenter le risque de complications après une reconstruction mammaire microvasculaire. Une étude rétrospective a révélé que les femmes traitées par le citrate de tamoxifène dans les 28 jours précédant une reconstruction mammaire différée avaient un taux plus élevé de complications (21,5 %), y compris la perte totale du lambeau (3,9 %), que les femmes qui n'avaient pas reçu de citrate de tamoxifène dans les 28 jours précédant l'intervention chirurgicale (15 % et 0,4 %, respectivement). En ce qui concerne les pertes totales du lambeau, 90 % d'entre elles étaient dues à une thrombose veineuse ou artérielle. Il convient d'envisager l'arrêt temporaire de l'administration de NOLVADEX-D avant de procéder à une reconstruction mammaire microvasculaire différée après une évaluation minutieuse du rapport risques/avantages de chaque patiente.

L'emploi concomitant de NOLVADEX-D et d'anticoagulants coumariniques pourrait provoquer un surcroît notable de l'effet anticoagulant (voir [Interactions médicament-médicament INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) a été signalée fréquemment au cours du traitement par le citrate de tamoxifène. À l'occasion, de graves maladies hépatiques sont survenues, provoquant le décès de certaines patientes traitées par le tamoxifène. Les anomalies hépatiques rapportées incluaient la stéatose hépatique, le cholestase et l'hépatite, l'insuffisance hépatique, la cirrhose et des lésions hépatocellulaires (y compris la nécrose hépatique). À l'occasion, des cas de kystes hépatiques et de péliose hépatique ont également été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé de surveiller les tests de la fonction hépatique durant le traitement par NOLVADEX-D.

### **Système immunitaire**

Des réactions d'hypersensibilité, y compris de rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de vascularite cutanée, de pemphigoïde bulleuse et d'œdème de Quincke ont été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez les patients ayant un œdème de Quincke héréditaire, NOLVADEX-D pourrait provoquer ou exacerber les symptômes d'œdème de Quincke (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Le statut des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone doit être établi au moyen d'une épreuve de laboratoire validée.

### **Appareil locomoteur**

La myalgie a été fréquemment rapportée chez les patientes traitées par le citrate de tamoxifène. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Fonction visuelle**

Des cataractes ont aussi été signalées lors de l'étude d'oncogénicité de deux ans sur des rats. Depuis lors, il a été établi que la prise de citrate de tamoxifène est associée à une hausse de l'incidence de cataractes.

Les troubles visuels comprennent des cristaux rétiens, de l'œdème maculaire et de la kératopathie, et de rares cas de modifications de la cornée ont été signalés. On a signalé de rares cas de neuropathie et de névrite optiques chez des patientes recevant du tamoxifène et, dans un petit nombre de cas, la cécité est survenue (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut aviser les patientes d'obtenir des soins médicaux si elles éprouvent tout trouble visuel.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

Des troubles de la fonction menstruelle, notamment des cas d'oligoménorrhée et d'aménorrhée, ont été observés chez une proportion de femmes non ménopausées traitées par le citrate de tamoxifène pour un cancer du sein. Les données disponibles indiquent que le cycle menstruel retourne à la normale après l'arrêt du traitement chez un pourcentage de femmes qui ont reçu du citrate de tamoxifène pour un cancer du sein de stade précoce pendant une période pouvant atteindre deux ans et qui ont manifesté des troubles de la fonction menstruelle au cours du traitement.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

NOLVADEX-D ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Un petit nombre d'avortements spontanés, de malformations congénitales et de morts fœtales ont été signalés chez des femmes ayant pris NOLVADEX-D, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si le citrate de tamoxifène est excrété dans le lait maternel et en conséquence, on ne peut en recommander l'usage au cours de l'allaitement. La décision d'interrompre l'allaitement ou l'emploi de NOLVADEX-D devrait être fondée sur l'importance du médicament pour la mère.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'emploi de NOLVADEX-D n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets secondaires peuvent être classés en deux catégories, ceux qui sont dus à l'action pharmacologique du médicament, par exemple les bouffées de chaleur, l'écoulement vaginal, le prurit vulvaire, et ceux qui nécessitent un examen plus approfondi, par exemple le saignement vaginal (pour exclure la présence d'un cancer de l'endomètre) et la poussée tumorale (pour exclure une progression de la maladie). Certains effets secondaires peuvent également être considérés comme plus généraux, par exemple l'intolérance gastro-intestinale (incluant des troubles tels que nausées, vomissements, constipation et diarrhée), les céphalées, la sensation de tête légère et, à l'occasion, la rétention aqueuse et l'alopécie. Lorsque de tels effets secondaires sont intenses, il peut être possible d'en venir à bout en réduisant simplement la dose (à l'intérieur de l'éventail posologique recommandé) sans pour autant perdre la maîtrise de la maladie.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Sauf indication contraire, les catégories de fréquence suivantes ont été calculées à partir du nombre de manifestations indésirables signalées dans le groupe témoin d'une vaste étude de phase III au cours de laquelle 3094 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable ont été traitées pendant 5 ans par le citrate de tamoxifène et où le lien de causalité avec le médicament à l'étude selon le chercheur n'a pas été pris en compte.

**Tableau 2 Effets indésirables associés au citrate de tamoxifène\***

Fréquence	Classe de système ou d'organe	Effet indésirable
<b>Très fréquents</b> (≥ 10 %)	Appareil digestif	• Nausées
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	• Fatigue/asthénie
	Métabolisme et nutrition	• Rétention aqueuse
	Troubles psychiatriques	• Dépression
	Appareil reproducteur et seins	• Saignement vaginal • Écoulement vaginal
	Peau et tissu sous-cutané	• Éruption cutanée
	Système vasculaire	• Bouffées de chaleur
<b>Fréquents</b> (≥ 1 % et < 10 %)	Sang et système lymphatique	• Anémie
	Yeux	• Cataractes • Rétinopathie
	Système immunitaire	• Réactions d'hypersensibilité
	Constantes biologiques	• Hausse des triglycérides
	Appareil locomoteur et tissu conjonctif	• Crampes dans les jambes • Myalgie
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés	• Fibromes utérins
		• Poussée tumorale <sup>a</sup>

**Tableau 2 Effets indésirables associés au citrate de tamoxifène\***

Fréquence	Classe de système ou d'organe	Effet indésirable
	Système nerveux	<ul style="list-style-type: none"><li>• Événements cérébrovasculaires ischémiques</li><li>• Céphalées</li><li>• Sensation de tête légère</li><li>• Paresthésie</li></ul>
	Appareil reproducteur et seins	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prurit vulvaire</li><li>• Altérations de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)</li></ul>
	Peau et tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alopécie</li></ul>
	Appareil digestif	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vomissements</li><li>• Diarrhée</li><li>• Constipation</li></ul>
	Appareil hépatique et biliaire	<ul style="list-style-type: none"><li>• Altérations des enzymes hépatiques</li><li>• Stéatose hépatique</li></ul>
	Multiplés systèmes/organes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thromboembolie (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose microvasculaire et embolie pulmonaire)</li></ul>

\* Les fréquences d'effets indésirables ne s'appliquent pas nécessairement aux femmes non ménopausées ou aux femmes traitées pour une maladie localement avancée ou métastatique.

<sup>a</sup> La fréquence exacte est inconnue, mais on sait que ces effets sont survenus chez  $\leq 0,1$  % des participantes à l'étude ATAC (*A Randomized, Double-Blind Trial Comparing ARIMIDEX to NOLVADEX-D*).

On a observé des éruptions cutanées et, fréquemment, des réactions d'hypersensibilité.

Des cas de cataractes et de rétinopathie ont souvent été rapportés à l'emploi du citrate de tamoxifène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Une paresthésie (picotements, sensations de piqûre et engourdissement de la peau) a été fréquemment rapportée par les patientes recevant NOLVADEX-D (citrate de tamoxifène).

Des données probantes indiquent une hausse de l'incidence et la survenue fréquente des événements cérébrovasculaires ischémiques et des thromboembolies, y compris des cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, pendant le traitement par le citrate de tamoxifène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une incidence accrue de thromboses microvasculaires a également été rapportée chez les femmes traitées par le citrate de tamoxifène qui subissaient une reconstruction mammaire microvasculaire différée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cadre de la prévention, le traitement par le citrate de tamoxifène a été associé à une augmentation du risque d'AVC (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Lorsque le citrate de tamoxifène est pris en association avec des agents cytotoxiques, il y a un risque accru de thromboembolie.

La myalgie a été fréquemment rapportée chez les patientes traitées par le citrate de tamoxifène. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes. L'emploi de certains agents hormonaux dans le traitement du cancer du sein a été associé à la myalgie, laquelle a été signalée chez les patientes sous NOLVADEX-D durant les essais cliniques. Dans les essais cliniques, la fréquence des cas de myalgie était comparable chez les patientes sous tamoxifène et celles sous un inhibiteur de l'aromatase connu pour être associé à cet événement.

Une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) a été signalée fréquemment au cours du traitement par le citrate de tamoxifène. À l'occasion, de graves maladies hépatiques sont survenues, provoquant le décès de certaines patientes traitées par le tamoxifène. Les anomalies hépatiques rapportées incluaient la stéatose hépatique.

Des cas de fatigue et d'asthénie ont été signalés très fréquemment chez les patientes sous NOLVADEX-D.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

**Tableau 3 Effets indésirables associés au citrate de tamoxifène\***

Fréquence	Classe de système ou d'organe	Effet indésirable
<b>Peu fréquents</b> (≥ 0,1 % et < 1 %)	Sang et système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytopénie</li> <li>• Leucopénie</li> <li>• Pancytopénie</li> </ul>
	Yeux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles visuels</li> </ul>
	Appareil digestif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancréatite</li> </ul>
	Métabolisme et nutrition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcémie (chez les patientes présentant des métastases osseuses)</li> </ul>
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de l'endomètre</li> </ul>
	Système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysgueusie</li> </ul>

**Tableau 3 Effets indésirables associés au citrate de tamoxifène\***

Fréquence	Classe de système ou d'organe	Effet indésirable
	Appareil respiratoire, thorax et médiastin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie interstitielle</li> </ul>
	Appareil hépatique et biliaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrhose du foie</li> </ul>
<b>Rares</b> (≥ 0,01 % et < 0,1 %)	Sang et système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie<sup>a</sup></li> </ul>
	Yeux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agranulocytose<sup>a</sup></li> <li>• Altérations de la cornée</li> <li>• Neuropathie optique<sup>a</sup></li> </ul>
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcome utérin (surtout tumeurs mullériennes mixtes malignes)<sup>a</sup></li> </ul>
	Appareil reproducteur et seins	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polypes vaginaux<sup>a</sup></li> <li>• Endométriose<sup>a</sup></li> <li>• Gonflement de kystes ovariens<sup>a</sup></li> </ul>
	Système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Névrite optique</li> </ul>
	Appareil hépatique et biliaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatite</li> <li>• Cholestase<sup>a</sup></li> <li>• Insuffisance hépatique<sup>a</sup></li> <li>• Lésions hépatocellulaires<sup>a</sup></li> <li>• Nécrose hépatique<sup>a</sup></li> </ul>
	Peau et tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème de Quincke</li> <li>• Syndrome de Stevens-Johnson<sup>a</sup></li> <li>• Vascularite cutanée<sup>a</sup></li> <li>• Pemphigoïde bulleuse<sup>a</sup></li> <li>• Érythème polymorphe<sup>a</sup></li> <li>• Lupus érythémateux cutané<sup>b</sup></li> </ul>
	Troubles congénitaux, familiaux et héréditaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porphyrie cutanée tardive<sup>b</sup></li> </ul>

\* Les fréquences d'effets indésirables ne s'appliquent pas nécessairement aux femmes non ménopausées ou aux femmes traitées pour une maladie localement avancée ou métastatique.

<sup>a</sup> La fréquence exacte est inconnue, mais on sait que ces effets sont survenus chez ≤ 0,1 % des participantes à l'étude ATAC (*A Randomized, Double-Blind Trial Comparing ARIMIDEX to NOLVADEX-D*).

- <sup>b</sup> La manifestation n'a pas été observée dans d'autres études cliniques d'envergure. La fréquence a été calculée à l'aide de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation (basé sur 3/X, où X représente l'échantillon total de 13 357 patientes dans les études cliniques d'envergure). Le calcul est donc 3/13 357, ce qui correspond à la catégorie de fréquence «rare».

De rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, de vascularite cutanée, de pemphigoïde bulleuse et d'œdème de Quincke ont été signalés.

Une intensification de la douleur osseuse ou tumorale, ainsi qu'une poussée locale de la maladie, ont également été notées. Elles sont parfois associées à une bonne réponse de la tumeur. Les patientes dont les tissus mous sont touchés peuvent constater l'apparition de nouvelles lésions ou encore la progression soudaine de l'étendue des lésions préexistantes, parfois accompagnées d'un érythème marqué sur les lésions ou en périphérie. Lorsqu'elles se produisent, la douleur osseuse ou la poussée de la maladie surviennent peu après le début du traitement par le citrate de tamoxifène et, en général, disparaissent rapidement. Des patientes atteintes de métastases osseuses ont présenté peu fréquemment une hypercalcémie au début du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les troubles visuels comprennent des cristaux rétiens, de l'œdème maculaire, de la kératopathie et de rares cas de modifications de la cornée. On a signalé de rares cas de neuropathie et de névrite optiques chez des patientes prenant du tamoxifène et, dans un petit nombre de cas, la cécité est survenue.

Une dysgueusie (perte ou altération du goût) a été peu fréquemment rapportée chez les patientes recevant NOLVADEX-D.

Des cas de baisse du nombre de plaquettes ont été rapportés peu fréquemment, celui-ci se situant généralement entre 80 000 et 90 000/mm<sup>3</sup>, mais parfois moins, chez les patientes prenant du citrate de tamoxifène.

Des cas peu fréquents de leucopénie et/ou de thrombocytopénie, parfois en association avec de l'anémie, ont été signalés. Des cas de neutropénie, y compris d'agranulocytose, ont également été signalés en de rares occasions (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les anomalies hépatiques rapportées incluaient la cholestase et l'hépatite, l'insuffisance hépatique, la cirrhose et des lésions hépatocellulaires (y compris la nécrose hépatique). À l'occasion, des cas de kystes hépatiques et de péliose hépatique ont également été signalés.

Des cas peu fréquents de cancer de l'endomètre et de rares cas de sarcomes utérins (principalement des tumeurs mullériennes mixtes malignes) ont été signalés en rapport avec le traitement par le citrate de tamoxifène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Un dégoût pour la nourriture a été observé de manière peu fréquente chez les patients recevant NOLVADEX-D.

Des cas de lupus érythémateux cutané et de porphyrie cutanée tardive ont été observés, quoique rarement, chez les patientes sous NOLVADEX-D. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes.

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'approbation de NOLVADEX-D :

**Systeme immunitaire** : Cas d'exacerbation de l'œdème de Quincke chez les patients ayant un œdème de Quincke héréditaire

**Appareil locomoteur** : Myalgie

**Fonctions mentale et psychique** : Dépression

**Peau et tissu sous-cutané** : Nécrolyse épidermique toxique

Des cas de rappel d'effets radiothérapeutiques ont été observés chez les patientes recevant NOLVADEX-D après la commercialisation du produit. Cette réaction est habituellement réversible à l'arrêt temporaire du traitement et la réinstauration de ce dernier pourrait entraîner une réaction plus bénigne. Dans la plupart des cas, le traitement par NOLVADEX-D a été poursuivi.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On sait que la déméthylation, catalysée par le CYP 3A4, est en grande partie responsable du métabolisme du citrate de tamoxifène chez l'humain. Une interaction pharmacocinétique avec la rifampicine, inducteur du CYP 3A4, comportant une réduction des taux plasmatiques de citrate de tamoxifène a été mentionnée dans la littérature médicale. On ne connaît pas la pertinence clinique de cette observation.

Dans la littérature médicale, on a signalé une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP 2D6, entraînant une réduction du taux plasmatique d'un métabolite actif du citrate de tamoxifène, le 4-N-hydroxy-desméthyltamoxifène (endoxifène). L'emploi à long terme d'inhibiteurs du CYP 2D6 peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites d'un métabolite actif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

NOLVADEX-D (citrate de tamoxifène) est un promédicament qui nécessite une activation métabolique par le CYP 2D6. On note une faible activité du CYP 2D6 chez les patientes porteuses de certains allèles du CYP 2D6 (c.-à-d. \*4) ou à la suite de l'emploi à long terme d'inhibiteurs du CYP 2D6; cette faible activité peut mener à des réductions persistantes des concentrations plasmatiques d'un métabolite actif du citrate de tamoxifène (endoxifène). On a signalé une efficacité réduite du citrate de tamoxifène lors de l'emploi concomitant de certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. la paroxétine, un inhibiteur connu du CYP 2D6). Par conséquent, l'emploi concomitant et à long terme d'inhibiteurs du CYP 2D6 pouvant nuire à l'efficacité du citrate de tamoxifène doit être évité, si possible (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les interactions mentionnées ci-dessous ont été observées lors d'études d'interactions médicamenteuses ou signalées dans des rapports de cas, ou constituent d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

L'emploi concomitant de citrate de tamoxifène et d'anticoagulants coumariniques peut provoquer un surcroît notable de l'effet anticoagulant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En pareil cas, on recommande de surveiller de près le temps de Quick.

Lorsque le citrate de tamoxifène est administré en association avec des agents cytotoxiques, le risque de thromboembolie est plus élevé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'emploi concomitant du citrate de tamoxifène et d'un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant n'a pas démontré une efficacité supérieure comparativement au citrate de tamoxifène en monothérapie. L'administration concomitante d'anastrozole et de citrate de tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein a réduit la concentration plasmatique d'anastrozole de 27 % par comparaison à l'administration de l'anastrozole seul. Toutefois, on ne connaît pas la signification clinique de cette réduction.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le citrate de tamoxifène, l'ingrédient actif, est un agent non stéroïdien qui, lors de tests sur des animaux, a manifesté de puissantes propriétés anti-œstrogènes. Ses effets anti-œstrogènes tiennent à sa capacité d'entrer en compétition avec les œstrogènes au niveau des sites de liaison dans des tissus cibles, comme le sein et l'utérus. Le citrate de tamoxifène inhibe l'induction du carcinome mammaire du rat par le diméthylbenzanthracène (DMBA) et entraîne la régression de tumeurs déjà provoquées par le DMBA. Dans ce modèle chez le rat, le citrate de tamoxifène semble exercer ses effets antitumoraux en se liant aux récepteurs d'œstrogènes.

Dans des cytosols provenant d'adénocarcinomes utérins et mammaires humains ainsi que d'endomètres humains, le tamoxifène entre en compétition avec l'œstradiol pour se lier aux protéines réceptrices des œstrogènes.

### **10.2 Pharmacodynamie**

On a montré, dans les cas de tumeurs mammaires avec récepteurs d'œstrogènes positifs ou de statut inconnu quant à ces récepteurs chez la femme, qu'un traitement adjuvant par le citrate de tamoxifène réduisait significativement la récurrence du cancer et améliorait la survie à 10 ans; l'effet est significativement plus évident après un traitement de cinq ans qu'après un traitement de un ou de deux ans. Dans une large mesure, ces avantages ne semblent pas liés à l'âge, au statut ménopausique, à la dose de citrate de tamoxifène ni à la chimiothérapie additionnelle.

Lors de l'analyse d'échantillons prélevés d'une même tumeur et comparables du point de vue histologique, les résultats variaient parfois entre 0 et 300 fmol/mg de protéines, un écart considérable. De plus, le prélèvement, le transport et l'entreposage des échantillons peuvent avoir une influence sur la validité des dosages des récepteurs d'œstrogènes selon les méthodes actuelles.

Le manque apparent de corrélation entre la présence de récepteurs d'œstrogènes et la réponse clinique peut également s'expliquer par les récentes données *in vitro* indiquant que les effets d'inhibition tumorale du citrate de tamoxifène n'interviennent pas tous au niveau des récepteurs d'œstrogènes. On a montré que le citrate de tamoxifène a une faible affinité pour les récepteurs d'androgènes et agit sur un site de liaison distinct des récepteurs d'œstrogènes. On a également soulevé la possibilité que le citrate de tamoxifène gêne l'action des stéroïdes hormonaux sur la croissance des cellules, qu'il module l'action des hormones peptidiques au niveau de leurs récepteurs en agissant sur les membranes cellulaires, et qu'il inhibe la prostaglandine synthétase, ce qui lui donnerait le pouvoir de limiter la croissance tumorale. Il est reconnu que le citrate de tamoxifène a également des effets semblables à ceux des œstrogènes sur plusieurs composantes du corps, y compris l'endomètre, les os et les lipides sanguins.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Métabolisme :** Des tests pharmacocinétiques préliminaires effectués chez des femmes recevant du citrate de tamoxifène radiomarqué ont montré que la plus grande partie de la radioactivité est excrétée lentement dans les fèces et qu'une faible proportion seulement apparaît dans l'urine. Le médicament est excrété surtout sous forme de substances conjuguées, dont 30 % se retrouve sous forme inchangée ou sous forme de métabolites hydroxylés. Après des doses orales uniques d'environ 0,3 mg/kg, la radioactivité totale dans le sang a atteint des concentrations maximales de 0,06 à 0,14 µg/mL, de 3 à 7 heures après l'administration. Il ne restait plus que 20 à 30 % du médicament sous forme de citrate de tamoxifène. On a constaté une demi-vie initiale de 7 à 14 heures avec des pics secondaires au bout de 4 jours ou plus. Il semble que la persistance de la radioactivité dans le sang et l'excrétion fécale soient dues à la présence d'un cycle entéro-hépatique.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver NOLVADEX-D (citrate de tamoxifène) à la température ambiante (15 à 30 °C) et à l'abri de la lumière.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : citrate de tamoxifène

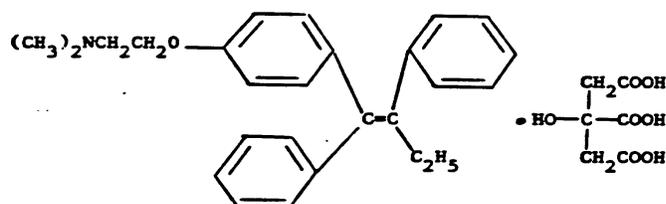
Nom chimique : (Z)-2-[4-(1,2-diphényl-1-butényl)phénoxy]-N,N-diméthyléthanamine-2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{32}H_{37}NO_8$

563,62 daltons

Formule développée :



NOLVADEX-D est l'isomère trans d'un dérivé de triphényléthylène.

Propriétés physicochimiques : Le citrate de tamoxifène est une fine poudre cristalline, blanche, essentiellement inodore, dont le point de fusion se situe entre 142,0 et 144,5 °C. Il est hygroscopique et photosensible.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

Les données originales sur lesquelles l'approbation des indications est fondée ne sont pas disponibles.

### 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

#### Toxicologie générale

##### Toxicité aiguë

Le citrate de tamoxifène a entraîné une faible toxicité aiguë chez toutes les espèces animales étudiées, soit la souris, le rat, le lapin et le marmouset. La  $DL_{50}$  orale aiguë est supérieure à 1 g/kg chez tous ces animaux.

### Études sur la toxicité de doses multiples

On a effectué des études de toxicité chronique sur des rats, des chiens et des marmousets. Dans l'étude de trois mois chez les rats, le citrate de tamoxifène a été administré à des doses quotidiennes de 2, 20 et 100 mg/kg, sous forme d'un mélange contenant approximativement 10 % de l'isomère cis correspondant, lequel est un œstrogène. Les changements observés ont été une diminution du poids des ovaires, des testicules, des vésicules séminales et de la prostate ventrale, par rapport au poids du corps. On a également noté une diminution du nombre de kystes du corps jaune et de kystes folliculaires, ainsi qu'une réduction de la taille de l'utérus.

Sur l'endomètre de toutes les rates traitées, on a noté une absence totale de glandes, l'épithélium consistant en une seule couche de cellules cylindriques comportant de petites aires d'aplatissement et une métaplasie squameuse occasionnelle. Le stroma endométrial était quelque peu condensé, ce qui lui donnait un aspect plus fibreux.

Chez les rats traités à doses élevées, la maturation des spermatozoïdes a cessé et on a pu voir des cellules nécrosées dispersées dans l'épithélium séminifère. On a noté des changements semblables, mais à un degré moindre, chez les rats ayant reçu une dose intermédiaire. Dans les testicules des rats ayant reçu de faibles doses, on a observé une réduction du nombre de spermatocytes et une atrophie de certains tubes séminifères.

Un certain nombre de rats traités ont présenté un léger épaissement de l'épithélium thyroïdien et, chez tous, on pouvait observer une mince zone de congestion et d'œdème du cortex surrénal.

Dans une étude de six mois, on a administré à des rats des doses orales de citrate de tamoxifène de 0,05 mg, 0,8 mg, 2,4 mg, 4,8 mg et 9,6 mg/kg. Des changements produits par le citrate de tamoxifène ont été principalement observés chez les rats ayant reçu des doses de 2,4, 4,8 et 9,6 mg/kg. Les organes reproducteurs de ces animaux ont présenté une atrophie grave qui s'accroissait avec la dose (de 2,4 à 9,6 mg/kg). Les concentrations sériques de phosphatase alcaline et de sodium ont monté, tandis que les taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase et d'albumine ont baissé.

Le foie n'a présenté aucun changement histologique appréciable.

Des chiens traités pendant trois mois ont reçu des doses de 1, de 10 et de 50 mg/kg par voie orale. On a utilisé le même mélange cis-trans que pour l'étude de trois mois chez le rat. Chez les chiens mâles de tous les groupes de traitement, on a noté une diminution du poids des testicules et de l'hypophyse. Chez les chiennes, on a constaté une augmentation du poids de l'utérus.

L'examen histologique a révélé une atrophie des testicules chez tous les chiens traités. L'épithélium de la plupart des tubes séminifères ne comprenait qu'une couche de spermatogonies et de cellules de Sertoli. Il y avait augmentation considérable du stroma fibreux entourant les tubes séminifères à cause de la condensation de tissu interstitiel normal résultant de l'atrophie. On attribue ce changement à l'effet «œstrogénique» du mélange cis-trans.

Les ovaires des chiennes traitées présentaient des nombres réduits de follicules, un arrêt de l'ovulation et une hyperplasie de l'épithélium germinatif. Ce dernier changement constitue une amplification des phénomènes physiologiques du métœstrus. Ces changements étaient moins marqués chez les chiennes soumises à des doses plus faibles.

L'utérus de toutes les femelles traitées était atteint de métaplasie squameuse de l'endomètre accompagnée d'endométrite grave. Le myomètre montrait une séparation du faisceau musculaire par du tissu conjonctif fortement œdémateux, de sorte que le muscle paraissait réduit. Cependant, il est peu probable qu'il y ait eu modification de la masse musculaire globale.

Le foie de trois mâles et d'une femelle du groupe prenant la dose la plus élevée présentait des bouchons de bile dans les canalicules biliaires et des pigments dans les cellules de Kupffer. Le foie était normal sauf qu'on notait un léger amincissement des travées de Remak. Ces constatations concordent avec l'observation biochimique d'une hausse de la phosphatase alcaline sérique. Il faut se rappeler que la dose utilisée dans ce cas était de 500 fois supérieure à celle qui est nécessaire pour empêcher l'implantation chez le chien. L'état de tous les autres organes était normal.

Une étude de six mois a permis d'évaluer les effets de l'administration prolongée de citrate de tamoxifène chez le marmouset auquel on a administré par voie orale des doses de 0,8, 4,0 et 8,0 mg/kg. Le seul effet pathologique significatif relié au traitement et lié à la dose a été la formation de follicules kystiques dans les ovaires des femelles du groupe ayant reçu 8,0 mg/kg.

### **Cancérogénicité**

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité de deux ans, on a administré du citrate de tamoxifène par gavage à des rats à raison de 5, 20 et 35 mg/kg (toutes ces doses représentent des multiples élevés des doses recommandées chez l'humain, soit 20 à 40 mg/jour). On a signalé la présence d'hépatomes à toutes les doses. L'incidence de ces tumeurs était toutefois plus élevée chez les rats qui ont reçu des doses de 20 ou de 35 mg/kg/jour (69 %) que chez ceux qui ont reçu 5 mg/kg/jour (14 %). En outre, il semble y avoir une hausse de l'incidence des cataractes reliée à la dose.

Les études comparatives entre le citrate de tamoxifène et les œstrogènes classiques chez la souris ont révélé que l'activité œstrogénique du tamoxifène provoquait des tumeurs gonadiques. On a commencé par une étude de 15 mois au cours de laquelle le mélange cis-trans décrit ci-dessus a été administré par voie orale à des doses de 5 et de 50 mg/kg par jour. Puis, on a fait une étude de 13 mois où on a comparé les formes pures cis et trans avec le mélange cis-trans à une dose de 20 mg/kg et avec le stilbœstrol et l'éthinylœstradiol. Au cours d'une étude subséquente de 14 mois, on a administré une dose de 0,1 mg/kg dans le but de comparer les effets de faibles doses des formes cis et trans et du mélange cis-trans de citrate de tamoxifène avec le stilbœstrol et l'éthinylœstradiol. On a constaté la présence de tumeurs des cellules interstitielles des testicules et de tumeurs de la granulosa des ovaires attribuables au produit. Après six mois de traitement, les souris ont subi une déformation rachidienne avec cyphose. La lésion était caractérisée par une élongation des vertèbres. De plus, il y avait opacification des os longs causée par l'ossification de la cavité médullaire. Quelques-uns de ces effets peuvent être attribués à l'activité œstrogénique; d'autres sont de cause inconnue et ne se sont pas produits lorsqu'on a administré des doses plus faibles.

### **Génotoxicité**

Le citrate de tamoxifène a présenté des effets génotoxiques au cours de certains essais *in vitro* et d'essais de génotoxicité *in vivo* chez des rongeurs.

### **Mutagénicité**

Une série d'études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indique que le citrate de tamoxifène n'est pas mutagène.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Des études de toxicité pour la reproduction effectuées chez les rats, les lapins et les singes n'ont montré aucun potentiel tératogène.

Chez des modèles de rongeurs où on a étudié le développement fœtal du système reproducteur, le tamoxifène a été associé à des changements semblables à ceux causés par l'œstradiol, l'éthinylœstradiol, le clomifène et le diéthylstilbœstrol (DES). Bien que la pertinence clinique de ces changements n'ait pas été établie, quelques-uns d'entre eux, particulièrement l'adénose vaginale, sont semblables à ceux qui ont été observés chez des jeunes femmes exposées au DES *in utero* et qui ont une chance sur 1000 de présenter un adénocarcinome à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus. Un petit nombre de femmes enceintes ont été exposées au citrate de tamoxifène. Aucun rapport n'a signalé qu'une telle exposition causait une adénose vaginale ou un adénocarcinome à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus subséquents chez des jeunes femmes exposées *in utero* au citrate de tamoxifène.

On a entrepris des études de tératogénicité chez des rats et des lapins. Cependant, comme le citrate de tamoxifène arrête les implantations, certaines difficultés ont été éprouvées au cours de ces travaux. Chez les rates, on a utilisé une dose de 0,02 à 4,0 mg/kg par voie orale et, chez les lapines, une dose de 0,01 à 2,0 mg/kg (mélangée à la nourriture). La seule anomalie décelable due au produit a été constatée chez les rats et consistait en une difformité réversible des côtes dont l'incidence, dans certaines conditions, pouvait atteindre 50 %. Il semble qu'il s'agisse d'un trouble mécanique dû à un défaut de croissance utérine attribuable à la propriété anti-œstrogènes du produit.

### **Toxicologie particulière**

On a effectué une autre étude de deux mois sur les rats afin de comparer l'action du tamoxifène avec celle de l'isomère cis pur et celle de l'isomère trans pur, à une dose de 20 mg/kg par voie orale. Dans tous les groupes traités, les changements produits au niveau des tissus des organes reproducteurs étaient semblables à ceux qui ont été énumérés précédemment, mais on n'a noté des lésions des surrénales et de la thyroïde que chez les rats ayant reçu l'isomère cis.

On a pratiqué un test de réversibilité sur des rates auxquelles on a administré du citrate de tamoxifène à des doses quotidiennes de 0,5 et de 2,0 mg/kg par voie orale pendant trois mois. Chez le tiers de ces rates, on a cessé l'administration du médicament pendant trois mois additionnels. Après les trois mois de traitement, on a observé des changements dans les ovaires et l'utérus semblables à ceux qu'on a décrits plus haut. Ces changements n'apparaissaient pas chez les rates non traitées avec du citrate de tamoxifène pendant les trois mois additionnels.

On a effectué sur des chiennes une étude de réversibilité au cours de laquelle on a comparé le citrate de tamoxifène avec le stilbœstrol et le clomifène. On a administré du citrate de tamoxifène à une dose quotidienne de 0,1 mg/kg pendant trois mois, puis on a suspendu le traitement chez un animal sur quatre pendant un autre mois pour les besoins de l'épreuve de réversibilité.

Il y avait absence de métaplasie squameuse dans les utérus des chiennes traitées au citrate de tamoxifène. On a noté une diminution du collagène dans le myomètre ainsi qu'une fragmentation des faisceaux. Une zone œdémateuse séparait les faisceaux musculaires. L'arrêt du traitement au citrate de tamoxifène a entraîné un effet semblable à un léger changement œstrogénique, avec augmentation du collagène dans les faisceaux épais. Dans les ovaires, on a remarqué un arrêt de l'ovulation et une légère hyperplasie de l'épithélium germinatif.

On a effectué une série de trois tests pour évaluer la toxicité oculaire du citrate de tamoxifène comparativement à celle de produits de structure chimique similaire entraînant des lésions oculaires, tels le clomifène et le triparanol. Dans les deux premiers tests, des rates ont été accouplées et traitées au citrate de tamoxifène, au clomifène ou au clomifène B, le 11<sup>e</sup> jour de la gestation, puis sacrifiées le 19<sup>e</sup> ou le 20<sup>e</sup> jour. On a ensuite fait l'examen histologique des yeux des fœtus, en plus de l'évaluation des changements survenus dans l'utérus et dans le fœtus. Lors de la troisième expérience, on a administré du clomifène le 11<sup>e</sup> jour de la gestation et retiré les fœtus par césarienne le 22<sup>e</sup> jour. Les petits ont immédiatement été confiés à des animaux-témoins jusqu'à la période de sevrage, puis on les a sacrifiés et examinés pour vérifier s'ils avaient des cataractes. Les résultats des deux premiers tests n'ont indiqué aucune augmentation importante de la mortalité embryonnaire ou fœtale dans les groupes traités. On a remarqué de l'hydramnios chez les rates traitées ainsi qu'une hausse du poids du placenta et une baisse du poids de l'utérus. On a constaté des cataractes chez les fœtus dans le cas du clomifène et du clomifène B, mais non dans le cas du citrate de tamoxifène. Chez les nouveau-nés du troisième groupe mis en nourrice, la fréquence des cataractes causées par le clomifène était de 9,5 %.

### **Effets anti-œstrogènes**

Chez les espèces où le citrate de tamoxifène exerce une activité anti-œstrogènes, cette propriété se manifeste de diverses façons. Ainsi, chez les rates castrées, on peut empêcher la kératinisation du vagin qu'entraîne l'injection sous-cutanée quotidienne d'œstradiol par l'administration orale concomitante de citrate de tamoxifène et on peut, de la même manière, inhiber l'effet utéro-trophique des œstrogènes chez les jeunes rates.

Chez les rates également, le citrate de tamoxifène peut mettre fin à un début de gestation en empêchant l'implantation des blastocystes. On sait que, chez ces animaux, les œstrogènes sécrétés par les ovaires le quatrième jour de la gestation amorcent l'implantation le cinquième jour. Il a été prouvé qu'à la dose la plus faible permettant d'empêcher l'implantation, le citrate de tamoxifène exerce une activité anti-œstrogènes. Chez les rates normales dont les cycles œstraux sont réguliers, on peut retarder l'ovulation par l'administration d'une seule dose de citrate de tamoxifène le jour du diœstrus ou le jour précédent. Chez la rate (et autres espèces à ovulation spontanée), il semble que la libération, au moment de l'ovulation, de l'hormone lutéinisante par l'hypophyse soit «déclenchée» par l'action des œstrogènes sur l'hypothalamus et/ou l'hypophyse. La sécrétion d'œstrogènes par les ovaires atteint un maximum avant cette libération de l'hormone lutéinisante. L'effet inhibiteur du citrate de tamoxifène sur l'ovulation est attribué à son intervention dans la rétroaction des œstrogènes au niveau hypothalamique ou hypophysaire.

Chez le macaque à queue de cochon (*M. nemestrina*), l'action anti-œstrogènes du citrate de tamoxifène est mise en évidence par la réponse de la région périnéale («peau sexuelle») aux œstrogènes. Les femelles adultes de cette espèce sont menstruées régulièrement à des intervalles d'environ 28 jours. Au cours de la phase folliculaire du cycle, il se forme un gonflement œdémateux de la «peau sexuelle», lequel se résorbe au moment prévu pour l'ovulation en moins de temps qu'il n'a fallu pour se former. Ce gonflement est dû aux œstrogènes endogènes et ne se rencontre pas chez les animaux ovariectomisés, à moins qu'on ne leur administre des œstrogènes. Chez la femelle macaque à queue de cochon ovariectomisée, l'administration quotidienne de fortes doses de citrate de tamoxifène n'a pas provoqué ce gonflement de la «peau sexuelle». Par ailleurs, le gonflement provoqué par l'injection quotidienne d'œstradiol a été presque complètement inhibé par l'administration concomitante de faibles doses de citrate de tamoxifène par voie orale.

Bien que la propriété du citrate de tamoxifène (mise en évidence chez les guenons et les rates castrées) d'inhiber la réponse aux œstrogènes suffise à expliquer les effets mentionnés ci-dessus chez les animaux non castrés de ces espèces, on ne peut encore exclure la possibilité que le tamoxifène inhibe également la production endogène d'œstrogènes.

À des doses très élevées, le citrate de tamoxifène entraîne chez les rates castrées une certaine augmentation du poids de l'utérus et une kératinisation partielle du vagin, ce qui indique qu'il exerce une certaine activité œstrogénique. Chez une autre espèce, la souris, il joue un rôle œstrogénique, sans aucune activité anti-œstrogènes démontrable, quelle que soit la dose.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **NOLVADEX®-D** citrate de tamoxifène en comprimés

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **NOLVADEX-D** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **NOLVADEX-D** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- NOLVADEX-D a été associé à des événements graves menaçant le pronostic vital dans une étude portant sur la prévention du cancer du sein. Ces événements comprenaient ce qui suit : cancer utérin, accident vasculaire cérébral (AVC), blocage d'un vaisseau sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire) et formation de caillots de sang dans des veines profondes comme celles des jambes (thrombose veineuse profonde). Ces événements étaient mortels dans certains cas. **NOLVADEX-D n'est pas approuvé pour la prévention du cancer du sein au Canada.**
- Les bienfaits de NOLVADEX-D l'emportent sur les risques chez la plupart des femmes qui reçoivent NOLVADEX-D pour le traitement de leur cancer du sein. Au Canada, NOLVADEX-D est approuvé pour le traitement du cancer du sein (voir «Pourquoi utilise-t-on NOLVADEX-D?»).
- Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions au sujet de votre traitement par NOLVADEX-D et de tout effet secondaire potentiel.

#### Pourquoi utilise-t-on NOLVADEX-D?

NOLVADEX-D est utilisé chez les femmes pour traiter ce qui suit :

- Cancer du sein de stade précoce après une chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie chez les patientes dont les tumeurs présentent des récepteurs d'œstrogènes.
- Cancer du sein hormonosensible localement avancé ou métastatique.

NOLVADEX-D doit seulement être utilisé pour les maladies susmentionnées.

#### Comment NOLVADEX-D agit-il?

NOLVADEX-D bloque les effets des hormones œstrogènes dans l'organisme.

Le mode d'action exact du tamoxifène dans le cancer reste inconnu. Il pourrait être lié à la façon dont le tamoxifène bloque les effets des œstrogènes dans l'organisme.

### **Quels sont les ingrédients de NOLVADEX-D?**

Ingrédient médicamenteux : citrate de tamoxifène

Ingrédients non médicamenteux : amidon de maïs, croscarmellose sodique, gélatine, lactose, macrogol 300, stéarate de magnésium, méthylhydroxypropylcellulose et dioxyde de titane

### **NOLVADEX-D se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés, 20 mg

### **N'utilisez pas NOLVADEX-D dans les cas suivants :**

- Si vous êtes allergique au citrate de tamoxifène ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou à une partie quelconque du contenant.
- Si vous êtes enceinte.
- Si vous avez moins de 18 ans.
- Si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) dans le passé.
- Si vous avez déjà eu une embolie pulmonaire dans le passé, c'est-à-dire lorsqu'un vaisseau sanguin dans vos poumons est obstrué.
- Si vous avez déjà eu des caillots de sang dans le passé, notamment une thrombose veineuse profonde, c'est-à-dire lorsqu'il y a formation de caillots de sang dans des veines profondes, comme celles des jambes.
- Si vous prenez des médicaments appelés anticoagulants qui sont utilisés pour prévenir les caillots de sang, comme la warfarine.
- Si vous avez été avisée par votre professionnel de la santé que vous présentez un risque accru d'avoir un cancer de l'endomètre.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir NOLVADEX-D, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.
- Si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments antidépresseurs tels que la paroxétine utilisée pour améliorer l'humeur ou atténuer les symptômes de bouffées de chaleur.
- Si vous avez des cataractes ou d'autres problèmes avec vos yeux.
- Si vous présentez une baisse du nombre de globules blancs ou de plaquettes dans votre sang.
- Si vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de l'aromatase et utilisés pour l'hormonothérapie, comme l'anastrozole, le létrozole ou l'exémestane.
- Si vous prenez des médicaments appelés agents cytotoxiques et utilisés pour détruire les cellules cancéreuses.
- Si vous présentez des métastases osseuses ou un taux élevé de calcium (hypercalcémie).
- Si vous avez des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire. Il s'agit d'une maladie héréditaire où du liquide s'accumule en dehors des vaisseaux sanguins. La prise de NOLVADEX-D pourrait causer des symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou les aggraver.

## **Autres mises en garde**

### **Grossesse**

Avisez votre professionnel de la santé si vous avez l'intention de devenir enceinte ou si vous pensez être tombée enceinte. Vous ne devez pas prendre NOLVADEX-D si vous êtes enceinte. Ce produit pourrait être nocif pour le bébé à naître. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace lorsque vous prenez NOLVADEX-D et au cours des neuf mois qui suivent l'arrêt du traitement. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception efficaces.

### **Opération de reconstruction du sein**

Avisez votre professionnel de la santé si vous avez l'intention de subir une opération de reconstruction du sein appelée reconstruction microvasculaire du sein. Il s'agit d'une opération dans laquelle votre propre tissu est utilisé pour modeler un nouveau sein. Elle peut avoir lieu des semaines ou des années après votre première opération pour le cancer. La prise de NOLVADEX-D lorsque vous subissez une opération de reconstruction microvasculaire du sein peut augmenter votre risque de complications.

### **Cancer utérin et endométrial et fibromes utérins**

La prise de NOLVADEX-D peut augmenter votre risque de présenter un cancer utérin ou endométrial, ou des fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses dans votre utérus). Avisez sans tarder votre professionnel de la santé si vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou d'autres symptômes gynécologiques (comme de la pression ou de la douleur dans le bassin) pendant le traitement par NOLVADEX-D ou par la suite. En effet, plusieurs changements peuvent survenir dans la paroi interne de l'utérus et de l'endomètre, dont certains risquent d'être graves et pourraient aller jusqu'au cancer.

Si vous êtes hospitalisée, avisez le personnel médical que vous prenez NOLVADEX-D.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

NOLVADEX-D pourrait entraîner de la fatigue et de la faiblesse. Cela pourrait réduire votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines. Avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines, il vaut mieux attendre de se sentir bien à nouveau.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec NOLVADEX-D :**

- Médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) utilisés pour traiter la dépression comme la paroxétine, un inhibiteur connu du CYP2D6.
- Médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins comme la warfarine.
- Agents cytotoxiques.
- Médicaments appelés inhibiteurs de l'aromatase utilisés pour traiter le cancer du sein et comprenant l'anastrozole, le létrozole ou l'exémestane.

### **Comment NOLVADEX-D s'administre-t-il?**

- Prenez NOLVADEX-D exactement selon les directives de votre professionnel de la santé.
- Il est important de continuer à prendre NOLVADEX-D même si vous ne vous sentez pas bien. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Continuez à recevoir les soins de votre professionnel de la santé lorsque vous prenez NOLVADEX-D.

### **Dose habituelle**

La dose quotidienne recommandée pour NOLVADEX-D (citrate de tamoxifène) varie entre 20 et 40 mg, en une ou deux prises. On doit utiliser la dose efficace la plus faible. Votre professionnel de la santé vous indiquera quelle dose de NOLVADEX-D vous devez prendre et quand la prendre.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de NOLVADEX-D, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NOLVADEX-D?**

Lorsque vous prenez ou recevez NOLVADEX-D, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Bouffées de chaleur
- Démangeaisons dans la région du vagin
- Pertes vaginales
- Nausées, vomissements, diarrhée et constipation
- Mauvais goût dans la bouche, perte du goût ou dégoût pour la nourriture
- Maux de tête
- Sensation de tête légère
- Modifications sensorielles (y compris altération du goût et engourdissement ou picotements de la peau)
- Chute des cheveux ou des poils
- Crampes dans les jambes
- Picotements ou engourdissement de la peau
- Douleur musculaire
- Fatigue et faiblesse
- Troubles de la fonction menstruelle, menstruations irrégulières ou absentes
- Taux accru de matières grasses dans le sang, parfois accompagné de douleur ou de sensibilité dans le haut de l'abdomen

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Dépression</b> : Sensation de tristesse, dormir beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude, changements dans le poids, retrait des situations sociales, des réunions de famille et des activités avec les amis, baisse de la libido.		✓	
<b>Rétention liquidienne</b> (accumulation excessive de liquide à l'intérieur du corps) : Enflure des mains, des pieds ou des chevilles.	✓		
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Anémie</b> (baisse du nombre de globules rouges) : Étourdissements, sensation de fatigue et de faiblesse, perte d'énergie, essoufflement.		✓	
<b>Cataractes</b> (modifications de la cornée ou maladie de la rétine) : Troubles de la vision ou difficulté à voir correctement.		✓	
<b>Altérations de l'endomètre</b> (masse non cancéreuse dans la paroi interne du vagin) : Saignements vaginaux, menstruations irrégulières avec saignements abondants.		✓	
<b>Stéatose hépatique</b> (accumulation de lipides dans les cellules du foie) : Fatigue, malaise, gêne dans le haut de l'abdomen, impression générale de ne pas se sentir bien, avec ou sans jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux).		✓	
<b>Réactions d'hypersensibilité</b> (réactions allergiques) : Apparition d'urticaire.			✓
<b>Événements cérébrovasculaires ischémiques</b> (accident vasculaire cérébral) : Engourdissement, paralysie ou faiblesse des bras ou des jambes, étourdissements ou confusion, troubles/perte de l'élocution, difficulté soudaine à			✓

marcher, difficulté à tenir des objets.			
<b>Anomalies des tests de la fonction hépatique</b> (tests sanguins montrant une élévation des enzymes du foie) : Douleur abdominale, nausées, vomissements, distension abdominale, avec ou sans jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux).		✓	
<b>Rappel d'effets radiothérapeutiques</b> (inflammation de la peau causée par la radiation) : Rougeur, peau qui pèle, enflure et/ou formation d'ampoules sur la peau dans les régions exposées antérieurement à la radiothérapie.		✓	
<b>Événements thromboemboliques, y compris thrombose veineuse profonde, thrombose microvasculaire et embolie pulmonaire</b> (caillot dans les vaisseaux sanguins) : Douleur, enflure ou rougeur du mollet ou de la jambe pouvant indiquer la présence d'un caillot de sang dans les veines profondes de la jambe. Douleur à la poitrine ou essoufflement pouvant indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.			✓
<b>Poussée tumorale</b> (inflammation de la tumeur visible) : Intensification de la douleur osseuse ou tumorale.		✓	
<b>Fibromes utérins</b> (tumeurs non cancéreuses dans l'utérus) : Saignements vaginaux, gêne au niveau du pelvis ou menstruations irrégulières avec saignements abondants.		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Cancer de l'endomètre</b> (cancer de la paroi interne de l'endomètre) : Saignements vaginaux, gêne au niveau du pelvis, menstruations irrégulières avec saignements abondants.		✓	
<b>Hypercalcémie</b> (hausse du taux de calcium dans le sang) : Nausées, vomissements ou soif excessifs.		✓	
<b>Pneumonite interstitielle</b>		✓	

(inflammation des poumons) : Essoufflement et toux.			
<b>Leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs) : Courbatures, sensation de fatigue, fièvre, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, infection.		✓	
<b>Cirrhose du foie</b> (lésions au foie) : Impression générale de ne pas se sentir bien, avec ou sans jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux).		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale intense et persistante avec ou sans vomissements, douleur pouvant irradier vers le dos, douleur ou sensibilité dans le haut de l'abdomen.		✓	
<b>Thrombocytopénie</b> (baisse du nombre de plaquettes dans le sang) : Saignements, ecchymoses («bleus»), fatigue, faiblesse.		✓	
<b>Troubles visuels, y compris cristaux réiniens, œdème maculaire, kératopathie</b> (vision anormale, yeux rouges et dommages à la rétine) : Changement de couleur des yeux, difficulté à voir le soir/la nuit ou dans de mauvaises conditions d'éclairage, douleur aux yeux, enflure et rougeur des yeux, larmolement, altérations de la vision et sensibilité à la lumière.		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Agranulocytose</b> (baisse du nombre de globules blancs) <b>et neutropénie</b> (baisse du nombre de neutrophiles) : Courbatures, sensation de fatigue, fièvre, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, infection.		✓	
<b>Œdème de Quincke</b> (enflure causée par une réaction allergique) : Difficulté à respirer avec ou sans enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge et/ou enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge qui fait en sorte que vous avez du mal à avaler.			✓
<b>Pemphigoïde bulleuse</b> (grosses ampoules remplies de liquide sur la peau) : Rougeur, démangeaisons			✓

de la peau et/ou formation d'ampoules sur la peau, les lèvres, les yeux ou la bouche.			
<b>Lupus érythémateux cutané</b> (inflammation de la peau) : Éruption cutanée ou rougeur dans les régions exposées à la lumière.		✓	
<b>Vascularite cutanée</b> (inflammation des vaisseaux sanguins) : Taches rouges sur la peau qui ne changent pas de couleur quand on appuie dessus, marques ressemblant à des ecchymoses («bleus») sur la peau, boursouflures.		✓	
<b>Endométriose</b> (croissance anormale de la paroi de l'utérus) : Menstruations douloureuses avec saignements excessifs, douleur en urinant ou gêne/douleur au niveau du pelvis.		✓	
<b>Érythème polymorphe</b> (réaction allergique de la peau) : Plaques rouges ou pourpres surélevées sur la peau, présence possible d'une ampoule ou d'une croûte dans le centre, possiblement accompagnées de légères démangeaisons ou de sensation de brûlure, possiblement accompagnées de lèvres enflées.			✓
<b>Anomalies hépatiques, notamment cholestase, hépatite, insuffisance hépatique, lésion hépatocellulaire, nécrose hépatique</b> (lésions au foie) : Impression générale de ne pas se sentir bien, avec ou sans jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), nausées, vomissements.		✓	
<b>Maladies du nerf optique, notamment neuropathie optique, neurite optique</b> (dommages au nerf optique) : Vision trouble, cécité.		✓	
<b>Kystes ovariens</b> (grossissement des ovaires) : Pression, ballonnement, enflure ou douleur dans le bas de l'abdomen du côté du kyste.		✓	
<b>Porphyrie cutanée tardive</b> (lésions de la peau) : Ampoules sur la peau dans les régions exposées à la lumière.		✓	
<b>Réactions graves de la peau, y compris syndrome de Stevens-</b>			✓

<b>Johnson et nécrolyse épidermique toxique</b> : Fièvre, rougeur, formation d'ampoules et/ou peau qui pèle à l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des passages nasaux ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des glandes.			
<b>Cancer utérin</b> (cancer de l'utérus) : Saignements vaginaux, gêne au niveau du pelvis, menstruations irrégulières avec saignements abondants.		✓	
<b>Polypes vaginaux</b> (masse non cancéreuse dans la paroi interne du vagin) : Saignements vaginaux, menstruations irrégulières avec saignements abondants.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

- Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C). Protégez de la lumière.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

**Pour en savoir plus sur NOLVADEX-D :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patientes présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au [www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca).

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

NOLVADEX®-D et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 1995 – 2021

Dernière révision : 8 décembre 2021