



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

*tamoxifène*

**NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 320 593 2 4)

**NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé**

B/30 (CIP : 34009 328 652 8 4)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	<b>L02BA01 (Antiestrogènes)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement du carcinome mammaire : - soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences), - soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : NOLVADEX 10 mg : 23/11/1976 (visa) 02/06/1997 (validation) NOLVADEX 20 mg : 14/03/1986 Rectificatif du 26/04/2013 (modifications du RCP)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	L L02 L02B L02BA L02BA01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Thérapeutique endocrine Antihormones et apparentés Antiestrogènes tamoxifène

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 01/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de NOLVADEX était important dans les indications de l'AMM.

Il est rappelé que cet examen concerne uniquement les indications et posologies validées par l'AMM de NOLVADEX. Pour les usages hors AMM cités dans les recommandations cliniques en vigueur (notamment ceux avec une durée de traitement supérieure à celle recommandée par l'AMM), la commission de la Transparence n'est pas habilitée à se prononcer.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement du carcinome mammaire :

- soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récives),
- soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone. »

### 03.2 Posologie

« Dans l'indication traitement adjuvant, la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises. Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

Dans le traitement des formes évoluées, des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison d'une ou deux prises par jour. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 En traitement adjuvant du carcinome mammaire

A l'issue d'une recherche bibliographique, le laboratoire a fourni 14 publications relatives au traitement adjuvant du carcinome mammaire.

Parmi les 14 publications, 10 n'ont pas été détaillées par le laboratoire pour plusieurs raisons :

- l'une porte sur l'actualisation de la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)<sup>1</sup> évaluant notamment l'intérêt d'un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 5 ans en termes de récurrence et de mortalité ;
- des publications concernant des études qui ont établi la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase (letrozole ou FEMARA<sup>2,3,4</sup>, anastrozole ou ARIMIDEX<sup>5,6,7</sup>) par rapport au tamoxifène chez des patientes ménopausées ;
- des publications ne reflètent plus la pratique actuelle<sup>8,9,10</sup>,

Parmi les 14 publications citées, le laboratoire en a décrit 4 qui portent sur :

- l'étude TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational)<sup>11</sup> comparant un traitement adjuvant séquentiel par tamoxifène puis exemestane à un traitement par exemestane seul pendant 5 ans. Elle n'est pas prise en compte dans la mesure où la comparaison a été réalisée versus un schéma d'administration non validé par l'AMM de l'exemestane (exemestane seul pendant 5 ans, se reporter à l'avis du 11 octobre 2017 de la Commission de la Transparence relatif à AROMASINE<sup>12</sup>) ;
- l'étude ATLAS<sup>13</sup> « Adjuvant Tamoxifen : Longer Against Shorter » dont l'objectif était d'évaluer le bénéfice de la poursuite d'un traitement adjuvant par tamoxifène pendant une durée de 10 ans par rapport à une durée de 5 ans chez des femmes présentant un cancer du sein non

<sup>1</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C et col. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011 ; 378 (9793) : 771-84

<sup>2</sup> Regan M et al. Evaluating letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomized clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet Oncol 2012; 12: 1101-08

<sup>3</sup> Colleoni M et col. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. J Clin Oncol 2011 ; 29 (9) : 1117-24

<sup>4</sup> Phillips KA et col. Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. Breast Cancer Res Treat 2011 ; 126 (1) : 221-6

<sup>5</sup> Boccardo F et coll. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. Eur J Cancer. 2013 ; 49 : 1546-54

<sup>6</sup> Dubsy PC et coll. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012 ; 30 :722-8

<sup>7</sup> Cuzick J et coll. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2010 ; 11 : 1135-41

<sup>8</sup> Johnston SJ et col. A randomised trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with invasive breast carcinoma of high oestrogen receptor content: long-term results at 20 years of follow-up. Ann Oncol 2012 ; 23 (9) : 2296-300

<sup>9</sup> Boccardo F et col. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, oestrogen receptor-positive breast cancer patients. Very late results of the 'gruppo di ricerca per la chemio-ormonoterapia adiuvante (GROCTA)' 01-Trial in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011 ; 126 (3) : 653-61

<sup>10</sup> Hackshaw A et col. Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. J Clin Oncol 2011 ; 29 (13) : 1657-63

<sup>11</sup> van de Velde CJ et col. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomized phase 3 trial. Lancet 2011 ; 377 (9762) : 321-31

<sup>12</sup> « Aromasine est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène. »

<sup>13</sup> Davies C et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013 ; 381 (9869) : 805-16

métastatique. Elle n'est également pas prise en compte dans la mesure où la poursuite du traitement par tamoxifène jusqu'à 10 ans n'est pas validée par l'AMM du NOLVADEX (la durée de traitement recommandée par l'AMM est de 5 ans) ;

- les résultats à long terme de l'étude UK-ANZ DCIS<sup>14</sup> réalisée dans les années 90 chez des femmes (dont 90% étaient âgées de 50 ans ou plus) présentant un carcinome canalaire *in situ* traité par exérèse totale, ainsi qu'une méta-analyse<sup>15,16</sup> des études UK-ANZ DCIS (citée ci-dessus) et NSABP B-24. Une autre méta-analyse<sup>17</sup> moins récente portant sur ces deux études a également été publiée. Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle, avec l'utilisation préférentielle des inhibiteurs non stéroïdien de l'aromatase chez les femmes ménopausées, ces résultats actualisés apportent peu d'informations pertinentes.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

#### 4.1.2 En traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique du carcinome mammaire

A l'issue d'une recherche bibliographique, le laboratoire a fourni deux publications :

- la première<sup>18</sup> présente les résultats d'une méta-analyse de 6 études ayant comparé les inhibiteurs de l'aromatase (exemestane, létrozole et anastrozole) au tamoxifène, en traitement de première ligne chez les patientes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé. Cette publication ne sera pas détaillée dans la mesure où :
  - o cette méta-analyse inclut deux études<sup>19,20</sup> portant sur l'exemestane et réalisées en première ligne de traitement, c'est-à-dire dans une situation hors du champ de l'AMM de AROMASINE (exemestane) qui restreint son indication à la deuxième ligne, après échec des antiestrogènes ;
  - o la supériorité des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase (letrozole ou anastrozole) a été démontrée par rapport au tamoxifène en termes de taux de réponse et de survie sans progression ;
- la deuxième<sup>21</sup> concerne une méta-analyse d'études comparant le tamoxifène à un autre antioestrogène, le torémifène. Cette méta-analyse ainsi que celle de Chi et al. de 2013<sup>22</sup> n'ont pas mis en évidence de différence entre le tamoxifène et le torémifène (cf. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité FARESTON en date du 21 septembre 2016).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

---

<sup>14</sup> Cuzick J et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 (1) : 21-9.

<sup>15</sup> Staley H et col. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 10 : CD007847

<sup>16</sup> Staley H et al. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014 ; 23 (5) : 546-51

<sup>17</sup> Petrelli F et col. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol* 2011 ; 100 (2) : 195-9

<sup>18</sup> Xu HB et col. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2011 ; 11 (4) : 246-51

<sup>19</sup> Paridaens R J., Dirix L Y., Beex L V. et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2008;26, 30:4883-90

<sup>20</sup> Paridaens RJ, Dirix LY, Lohrisch C, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14:1391-8

<sup>21</sup> Mao C et col. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 7

<sup>22</sup> Chi F et al. Effects of toremifene versus tamoxifen on breast cancer patients: a meta-analysis. 2013 ; 20 :111-22

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR ou PBRER couvrant la période du 30 avril 2010 au 29 avril 2015).

Au cours de cette période, 6 signaux de sécurité ont été détectés et ont fait l'objet d'ajouts dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » :

- Porphyrie cutanée tardive
- Polypes vaginaux
- Fatigue
- Complications microvasculaires au niveau du lambeau de reconstruction
- Résurgence des réactions radiques
- Troubles sensoriels

Les troubles cognitifs constituent un autre signal qui est sous étroite surveillance par le laboratoire.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, plusieurs rubriques du RCP ont été modifiées (cf. Annexe). Concernant la rubrique « Effets indésirables », les effets indésirables sont désormais présentés sous forme de tableau. Les effets indésirables fréquents (de > 1/100 à < 1/10) et très fréquents ( $\geq 1/10$ ) suivants ont été inclus :

- « Fibromes utérins (fréquent) »,
- « Troubles sensoriels (incluant paresthésie et dysgueusie) (fréquent) »,
- « Paresthésies, dysesthésies, dysgueusies, neuropathies périphériques sensitives (fréquent) »,
- « Crampes des membres inférieurs (fréquent) »,
- « Événements vasculaires cérébraux ischémiques, céphalées, sensations vertigineuses (fréquent) »,
- « Thrombose microvasculaire (fréquent) »,
- « Vomissement, diarrhée, constipation (fréquent) »,
- « Fatigue (très fréquent) ».

## 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions des spécialités à base de tamoxifène est estimé à 86 061, dont 7 106 prescriptions concernant la spécialité NOLVADEX. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la pathologie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte (références bas de page<sup>23,24,25,26</sup>).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 septembre 2011<sup>27</sup>, la place de NOLVADEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>23</sup> Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015

<sup>24</sup> 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) Annals of Oncology 28: 16–33, 2017

<sup>25</sup> Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice – St-Paul-de-Vence. 2015

<sup>26</sup> National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. 2018.

<sup>27</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 07/09/2011 relatif à NOLVADEX

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 En traitement adjuvant du carcinome mammaire

- ▮ Le cancer du sein est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention ou deuxième intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NOLVADEX reste important dans le traitement adjuvant du carcinome mammaire.**

#### 5.1.2 En traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique du carcinome mammaire

- ▮ Le cancer du sein est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention ou deuxième intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NOLVADEX reste important dans le traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique du carcinome mammaire.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

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

**▮ Taux de remboursement proposé : 100 %**

#### **▮ Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE

RCP Version Juin 2011	RCP actuellement en vigueur (ANSM - Mis à jour le : 08/12/2017)
<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></p> <p>- Dans l'indication traitement adjuvant, la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises. Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.</p> <p>- Dans le traitement des formes évoluées, des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison de une ou deux prises par jour.</p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>- Dans l'indication traitement adjuvant, la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises. Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.</p> <p>- Dans le traitement des formes évoluées, des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison d'une ou deux prises par jour.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>La tolérance et l'efficacité de Nolvadex n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.</p>
<p><u>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</u></p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>Le risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre et d'un sarcome utérin (principalement des tumeurs malignes Mullériennes mixtes) est augmenté dans la population traitée par tamoxifène, comparativement à une population témoin non traitée, et justifie une surveillance gynécologique attentive (cf. Précautions d'emploi).</p> <p>La prévention PRIMAIRE du cancer du sein par le tamoxifène (c'est à dire l'administration du produit à des femmes non atteintes) ne se justifie pas en l'absence d'efficacité démontrée à ce jour.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>Le risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre et d'un sarcome utérin (principalement des tumeurs malignes Mullériennes mixtes) est augmenté dans la population traitée par tamoxifène, comparativement à une population témoin non traitée, et justifie une surveillance gynécologique attentive (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi).</p> <p>La prévention PRIMAIRE du cancer du sein par le tamoxifène (c'est-à dire l'administration du produit à des femmes non atteintes) ne se justifie pas en l'absence d'efficacité démontrée à ce jour.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>Dans la littérature, il a été montré que les individus métaboliseurs lents du CYP2D6 ont un taux plasmatique plus faible en endoxifène, un des métabolites actifs les plus importants du tamoxifène (voir rubrique 5.2)</p>



## Précautions d'emploi

### *Chez l'ensemble des patientes traitées :*

- une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant un risque d'accidents thrombo-emboliques.- en raison du risque de survenue d'hypertriglycéridémie et de pancréatite, une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant une hypertriglycéridémie.
- la détermination des taux de récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone dans la tumeur ou dans ses métastases, avant de débiter le traitement, a une valeur pronostique (cf. Indications thérapeutiques).
- un examen gynécologique complet, à la recherche d'une anomalie endométriale pré-existante, est nécessaire avant la mise en route du traitement, associé ensuite à une surveillance au moins annuelle.
- en outre, la patiente sera avertie de la nécessité d'une consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal : des examens approfondis doivent être pratiqués. En effet, un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (hyperplasies, polypes, cancer - cf. Mises en garde et Effets indésirables) a été observé, vraisemblablement, lié à l'activité estrogénique du tamoxifène sur l'endomètre.
- effectuer une surveillance de la fonction hépatique au cours des traitements de longue durée (supérieure à deux ans) ( cf. Données de sécurité précliniques).

Des traitements concomitants qui inhibent le CYP2D6 peuvent conduire à des concentrations réduites du métabolite actif, l'endoxifène. De ce fait les inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet ou bupropion) doivent être chaque fois que possible évités pendant le traitement par tamoxifène (voir rubriques 4.5 et 5.2).

## Précautions d'emploi

### *Chez l'ensemble des patientes traitées :*

- Une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant un risque d'accidents thromboemboliques.
- En raison du risque de survenue d'hypertriglycéridémie et de pancréatite, une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant une hypertriglycéridémie.
- La détermination des taux de récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone dans la tumeur ou dans ses métastases, avant de débiter le traitement, a une valeur pronostique (voir rubrique 4.1).
- Un examen gynécologique complet, à la recherche d'une anomalie endométriale pré-existante, est nécessaire avant la mise en route du traitement, associé ensuite à une surveillance au moins annuelle.
- En outre, la patiente sera avertie de la nécessité d'une consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal : des examens approfondis doivent être pratiqués. En effet, un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (hyperplasies, polypes, cancer - voir rubriques 4.4 et 4.8) a été observé, vraisemblablement lié à l'activité estrogénique du tamoxifène sur l'endomètre.
- En cas de reconstruction microchirurgicale mammaire différée, Nolvadex peut augmenter le risque de complications au niveau microvasculaire du lambeau.
- Effectuer une surveillance de la fonction hépatique au cours des traitements de longue durée (supérieure à deux ans) (voir rubrique 5.3).

## Population pédiatrique

L'utilisation de Nolvadex n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients.



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

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :

##### **+ Anticoagulants oraux**

Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral.

##### **+ Agents cytotoxiques**

Risque d'augmentation des accidents thrombo-emboliques

#### 4.8 Effets indésirables

Chez l'ensemble des patientes traitées, il peut être observé :

- un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (atrophies pseudo-hyperplasiques, hypertrophies, polypes, cancer) imposant une exploration rapide et approfondie de toute patiente signalant des métrorragies (voir rubrique 4.4);
- un accroissement de la fréquence des sarcomes utérins (cancer de l'endomètre et notamment des tumeurs malignes Mullériennes mixtes) ;
- une augmentation du risque d'accidents thrombo-emboliques, incluant thrombose profonde et embolie pulmonaire. Ce risque est augmenté en cas d'association aux agents cytotoxiques ;
- des troubles visuels incluant des cataractes, des modifications cornéennes et/ou des rétinopathies dans un petit nombre de cas, et pour lesquels un suivi ophtalmologique est recommandé ;
- des cas de neuropathies et de névrites optiques ont été rapportés chez des patientes recevant du tamoxifène pouvant se compliquer par une cécité uni ou bilatérale.)
- des bouffées de chaleur et un prurit vulvaire en rapport avec l'effet anti-estrogène;
- des phénomènes nauséux rares cédant au fractionnement de la thérapeutique ;

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

##### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

##### **- Antivitamines K**

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

##### **- Agents cytotoxiques**

Risque d'augmentation des accidents thrombo-emboliques.

Une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, montrant une réduction de 65-75% des taux plasmatiques de l'endoxifène, l'une des formes les plus actives du médicament, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS - inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine - (ex : paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doit être évitée chaque fois que possible (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### 4.8. Effets indésirables

##### Chez l'ensemble des patientes traitées, il peut être observé :

- Un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (atrophies pseudo-hyperplasiques, hypertrophies, polypes, cancer) imposant une exploration rapide et approfondie de toute patiente signalant des métrorragies (voir rubrique 4.4).
- Des incidences peu fréquentes des cancers de l'endomètre et des cas rares de sarcomes utérins (principalement des tumeurs malignes Mullériennes mixtes) ont été rapportées.
- Accidents cérébraux vasculaires ischémiques et accidents thrombo-emboliques fréquents, incluant thrombose profonde et embolie pulmonaire. Le risque thrombo-embolique est augmenté en cas d'association aux agents cytotoxiques.
- Des troubles visuels incluant des cataractes fréquentes, des modifications cornéennes rares et/ou des rétinopathies fréquentes, et pour lesquels un suivi ophtalmologique est recommandé.
- Des cas de neuropathies et de névrites optiques ont été rapportés chez des patientes recevant du tamoxifène pouvant se compliquer par une cécité uni ou bilatérale.)
- Fréquemment : Des paresthésies, des dysesthésies, des dysgueusies et des neuropathies périphériques sensibles.
- Des bouffées de chaleur et un prurit vulvaire en rapport avec l'effet anti-estrogène.
- Des phénomènes nauséux rares cédant au fractionnement de la thérapeutique.

- des leucorrhées peu importantes ;
- des manifestations cutanées : éruptions cutanées, urticaire. De rares cas de manifestations cutanées sévères, tels que érythème polymorphe, pemphigus bulleux, syndrome de Stevens-Johnson, vascularites cutanées ont été décrits ;
- rarement, des réactions allergiques dont quelques cas d'œdème de Quincke ;
- une alopecie ;
- des céphalées ;
- en début de traitement sont possibles mais rares une aggravation transitoire des symptômes du cancer (douleur et/ou augmentation du volume apparent de la tumeur), une hypercalcémie chez quelques patientes présentant des métastases osseuses ;
- une leucopénie parfois associée à une anémie et/ou une thrombocytopénie, exceptionnellement une neutropénie sévère ; des cas d'agranulocytose ont été rapportés ;
- des modifications des enzymes hépatiques et, dans de rares cas, des anomalies hépatiques de type stéatose, cholestase et hépatite ;
- rarement des douleurs au niveau de la tumeur et très rarement une rétention hydrosodée ;
- de rares cas d'hypertriglycéridémie ou de pancréatite ont été rapportés (voir rubrique 4.4) ;
- des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été signalés ;
- des cas fréquents d'arthralgie et des cas très fréquents de myalgie ont été rapportés.

*Chez la femme non ménopausée, certains effets indésirables sont plus spécifiquement rapportés :*

- une aménorrhée ou des irrégularités du cycle ;
- une élévation éventuellement importante des taux d'estradiol circulant, associée à des kystes ovariens et/ou des ménométrorragies - cf. Précautions d'emploi.

- Des leucorrhées peu importantes.
- Des manifestations cutanées : éruptions cutanées, urticaire. De rares cas de manifestations cutanées sévères, tels que érythème polymorphe, pemphigus bulleux, syndrome de Stevens-Johnson, vascularites cutanées ont été décrits.
- **Fréquemment** des réactions allergiques **dont des angioedèmes.**
- Une alopecie.
- Des céphalées.
- En début de traitement sont possibles mais rares une aggravation transitoire des symptômes du cancer (douleur et/ou augmentation du volume apparent de la tumeur).
- En début de traitement, peu fréquemment, des patientes présentant des métastases osseuses ont développé une hypercalcémie.
- Une leucopénie parfois associée à une anémie et/ou une thrombocytopénie, exceptionnellement une neutropénie sévère ; rarement des cas d'agranulocytose ont été rapportés.
- Des modifications des enzymes hépatiques et des anomalies hépatiques **plus sévères, avec certaines d'évolution fatale, à type de stéatose, cholestase, hépatite, nécrose hépatique, cirrhose et insuffisance hépatocellulaire.**
- Rarement des douleurs au niveau de la tumeur et très rarement une rétention hydrosodée.
- **Des cas fréquents** d'hypertriglycéridémie ou de pancréatite ont été rapportés (voir rubrique 4.4).
- **Des pneumopathies interstitielles ont été signalées peu fréquemment**
- Des cas fréquents d'arthralgie ont été rapportés.
- **Des crampes des membres inférieurs et des myalgies ont été fréquemment rapportées.**
- **Rarement, une augmentation du volume de kystes ovariens.**
- Rarement des polypes vaginaux ont été observés.
- **Très rarement des cas de lupus cutané érythémateux ont été observés.**
- **Très rarement des cas de porphyrie cutanée tardive ont été observés.**
- Des cas de fatigue ont été très fréquemment rapportés.
- **Une résurgence des réactions radicales a été très rarement observée chez les patientes sous Nolvadex.**

**Chez la femme non ménopausée, certains effets indésirables sont plus spécifiquement rapportés :**

- Une aménorrhée ou des irrégularités du cycle.
- Une élévation éventuellement importante des taux d'estradiol circulant, associée à des kystes ovariens et/ou des ménométrorragies (voir rubrique 4.4).

**Rectificatif 26 Avril 2013 (ajout d'une présentation sous forme de tableau des EI)**

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par Système Organe Classe (SOC). Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent (de  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent (de  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare (de  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Sauf indication particulière, les fréquences ont été calculées à partir du nombre d'événements indésirables rapportés dans une large étude de phase III, réalisée chez 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable traitées pendant 5 ans et sauf indication particulière, la fréquence au sein des groupes de traitement de comparaison ou l'existence, selon l'investigateur, d'un lien de causalité avec le médicament à l'étude n'ont pas été prises en compte.

**Tableau 1 Effets indésirables observés avec NOLVADEX**

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Fréquent	Fibromes utérins
	Peu fréquent	Cancer de l'endomètre
	Rare	Sarcome utérin (surtout des tumeurs mullériennes mixtes malignes) <sup>a</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
	Rare	Neutropénie <sup>a</sup> , agranulocytose <sup>a</sup>
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Rétention hydrosodée
	Peu fréquent	Hypercalcémie (chez les patients avec des métastases osseuses)
Affections du système nerveux	Fréquent	Evénements vasculaires cérébraux ischémiques, céphalées, sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, dysesthésies, dysgueusies et neuropathie périphériques sensitives)
	Rare	Névrites optiques
Affections oculaires	Fréquent	Cataractes, rétinopathie
	Rare	Modifications cornéennes, neuropathie optique <sup>a</sup>
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
	Fréquent	Evénements thrombo-emboliques (y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissement, diarrhée, constipation
	Peu fréquent	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Enzymes hépatiques anormales, stéatose hépatique
	Peu fréquent	Cirrhose hépatique
	Rare	Hépatite aiguë, cholestase <sup>a</sup> , insuffisance hépatocellulaire <sup>a</sup> , nécrose hépatique <sup>a</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée
	Fréquent	Alopécie
	Rare	Angioedème, syndrome de Steven Johnsons <sup>a</sup> , Vascularite cutanée <sup>a</sup> , pemphigoïde bulleuse <sup>a</sup> , érythème multiforme <sup>a</sup>
	Très rare	Lupus cutané érythémateux <sup>b</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Crampes des membres inférieurs, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Méno-métrorragies, leucorrhées
	Fréquent	Prurit vulvaire, épaissement au niveau de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)
	Rare	Poussée tumorale <sup>a</sup> , endométriose <sup>a</sup> , augmentation du volume de kystes ovariens <sup>a</sup> , Polypes vaginaux
Affections congénitales, familiales et génétiques	Très rare	Porphyrie cutanée tardive <sup>b</sup>
Investigations	Fréquent	Hypertriglycéridémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très rare	Résurgence des réactions radiques
<p><sup>a</sup> Cet effet indésirable n'a pas été rapporté dans le bras tamoxifène (n = 3094) de l'étude ci-dessus, mais il a été rapporté dans d'autres essais ou d'autres sources. La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour l'estimation ponctuelle (basé sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total par exemple 3094). Elle est calculée comme 3/3094 ce qui correspond à la catégorie de fréquence «rare».</p> <p><sup>b</sup> Cet événement n'a pas été observé dans d'autres études cliniques majeures. La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour l'estimation ponctuelle (basé sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total de 13 357 patientes dans les études cliniques majeures). Elle est calculée comme 3/13 357 ce qui correspond à la catégorie de fréquence «très rare».</p>		

	<p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p>5.1 <u>Propriétés pharmacodynamiques</u></p> <p>ANTIESTROGENE, code ATC : L02BA01 (L : Antinéoplasique et immunomodulateur)</p> <p>Antiestrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs. Par ailleurs, le tamoxifène possède un effet estrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os (diminution de la perte osseuse post-ménopausique) et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).</p> <p>Chez les patientes dont la tumeur présente des récepteurs aux estrogènes positifs ou si ceux-ci sont inconnus, un traitement par le tamoxifène a montré une réduction significative des récives de la maladie et une amélioration de la survie à 10 ans. L'effet est significativement supérieur pour un traitement de 5 ans par rapport à des traitements de 1 ou 2 ans. Cette efficacité paraît indépendante de l'âge, du statut ménopausique, de la dose de tamoxifène et d'une éventuelle chimiothérapie additionnelle.</p>	<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p><b>ANTIESTROGENE, Code ATC : L02BA01.</b> <b>(L : Antinéoplasique et Immunomodulateur)</b></p> <p><b>Mécanisme d'action</b></p> <p>Anti-estrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs. Par ailleurs, le tamoxifène possède un effet estrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os (diminution de la perte osseuse post-ménopausique) et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).</p> <p><b>Efficacité et sécurité clinique</b></p> <p>Chez les patientes dont la tumeur présente des récepteurs aux estrogènes positifs ou si ceux-ci sont inconnus, un traitement par le tamoxifène a montré une réduction significative des récives de la maladie et une amélioration de la survie à 10 ans.</p> <p>L'effet est significativement supérieur pour un traitement de 5 ans par rapport à des traitements de 1 ou 2 ans. Cette efficacité paraît indépendante de l'âge, du statut ménopausique, de la dose de tamoxifène et d'une éventuelle chimiothérapie additionnelle.</p> <p><b>L'efficacité et la sécurité des effets à long terme du tamoxifène n'ont pas été étudiées.</b></p> <p><b>Le statut du polymorphisme CYP2D6 peut être associé à une variabilité de la réponse clinique au tamoxifène. Le statut de métaboliseur lent peut être associé à une réponse réduite. Les conséquences de ces constatations pour le traitement des métaboliseurs lents du CYP2D6 n'ont pas été complètement élucidées (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).</b></p> <p><b>Génotype CYP2D6</b></p> <p>Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients qui sont homozygotes pour les allèles CYP2D6 non-fonctionnelles, peuvent présenter une diminution de l'effet du tamoxifène dans le traitement du cancer du sein. Les études disponibles ont principalement été réalisées chez des femmes ménopausées (voir les rubriques 4.4 et</p>

<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Après administration orale, le pic de concentration sérique de tamoxifène est atteint en 4 à 7 heures.</p> <p>Le produit est fortement lié aux protéines plasmatiques (&gt; 99 %).</p> <p>La demi-vie de la molécule-mère est de 7 jours et l'équilibre pharmacocinétique des concentrations (plateau) est donc atteint après 5 à 6 semaines de traitement environ.</p> <p>Le métabolisme se fait par hydroxylation, déméthylation et conjugaison, ce qui conduit à la formation de plusieurs métabolites. Le 4-hydroxytamoxifène est un métabolite actif, à l'activité anti-estrogène puissante : son affinité pour les récepteurs de l'estradiol est en effet 100 fois supérieure à celle de la molécule-mère.</p> <p>L'excrétion se fait principalement dans les fèces après un cycle entéro-hépatique ; à l'arrêt du traitement, le tamoxifène est encore présent dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines et cela en raison de sa longue demi-vie.</p>	<p>5.2).</p> <p><b>Population pédiatrique</b></p> <p>Un essai non contrôlé a été mené sur un groupe de 28 filles âgées de 2 à 10 ans présentant un syndrome de McCune Albright (MAS) et ayant reçu 20 mg de tamoxifène par jour pendant 12 mois. Une réduction de la fréquence des épisodes de saignements vaginaux ainsi qu'une diminution de la progression de la maturation osseuse et de la croissance ont été observées. Deux patientes ont présenté des effets indésirables liés au traitement (augmentation des transaminases et alopécie).</p> <p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>Après administration orale, le pic de concentration sérique de tamoxifène est atteint en 4 à 7 heures.</p> <p>Le produit est fortement lié aux protéines plasmatiques (&gt; 99 %).</p> <p>La demi-vie de la molécule-mère est de 7 jours et l'équilibre pharmacocinétique des concentrations (plateau) est donc atteint après 5 à 6 semaines de traitement environ.</p> <p>Le métabolisme se fait par hydroxylation, déméthylation et conjugaison, ce qui conduit à la formation de plusieurs métabolites. Le 4-hydroxytamoxifène est un métabolite actif, à l'activité anti-estrogène puissante : son affinité pour les récepteurs de l'estradiol est en effet 100 fois supérieure à celle de la molécule-mère.</p> <p>Le tamoxifène est principalement métabolisé par le CYP3A4 en N-desméthyl-tamoxifène, qui est ensuite métabolisé par le CYP2D6 en un autre métabolite actif l'endoxifène. Chez les patientes qui n'ont pas l'enzyme CYP2D6, les concentrations d'endoxifène sont inférieures d'approximativement 75% en comparaison aux patientes ayant une activité CYP2D6 normale. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 réduit les taux d'endoxifène circulant à un niveau similaire.</p> <p>L'excrétion se fait principalement dans les fèces après un cycle entéro-hépatique ; à l'arrêt du traitement, le tamoxifène est encore présent dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines et cela en raison de sa longue demi-vie.</p> <p>Une analyse pharmacocinétique a été réalisée au cours de l'étude clinique ayant inclus 28 filles âgées de 2 à 10 ans présentant le syndrome de McCune Albright (MAS) qui ont reçu 20 mg de tamoxifène une fois par jour pendant 12 mois. Comparativement à une population de femmes adultes ayant un cancer du sein, une baisse de la clairance (âge-dépendante) et une augmentation de l'exposition (Cmax et AUC) (avec des valeurs supérieures à 50 % chez les plus jeunes patientes) ont été observées dans cette population pédiatrique.</p>
--	---