RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOLVADEX, 10 mg, comprimés pelliculés
NOLVADEX-D, 20 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de NOLVADEX contient 15,2 mg de citrate de tamoxifène (correspondant à 10 mg de tamoxifène base).
Chaque comprimé de NOLVADEX-D contient 30,4 mg de citrate de tamoxifène (correspondant à 20 mg de tamoxifène base).

Excipients à effet notoire :
NOLVADEX
Chaque comprimé contient 117 mg de lactose (sous forme monohydratée).

NOLVADEX-D
Chaque comprimé contient 234 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

– Traitement hormonal du cancer du sein, plus particulièrement :

- Traitement palliatif du cancer du sein métastasé.
- Traitement adjuvant consécutif à une thérapie chirurgicale chez des patientes post-ménopausées avec invasion métastatique des ganglions lymphatiques ainsi que chez les patientes ne présentant pas d'envahissements ganglionnaires. Les patientes dont la tumeur contient des récepteurs hormonaux ont de plus grandes chances de réagir favorablement au traitement.

– Adénocarcinome endométrial, exceptionnellement, lorsque d'autres médicaments ne peuvent être utilisés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comprimés pour voie orale.

Adultes (y compris les personnes âgées)
La dose est de 20 mg par jour en une prise unique (pour le comprimé de 20 mg) ou répartie en 2 prises par jour (pour le comprimé de 10 mg).

Population pédiatrique
L'utilisation du tamoxifène (NOLVADEX) n'est pas recommandée chez les enfants, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

4.3 Contre-indications

- NOLVADEX ne peut pas être pris pendant la grossesse. Quelques cas d'avortement spontané, de complications à la naissance et de mort du fœtus ont été rapportés chez des femmes qui avaient été traitées par du tamoxifène (NOLVADEX), bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi (voir aussi la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »).

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- NOLVADEX contient e.a. du lactose et du dioxyde de titane, qui peuvent provoquer une réaction allergique chez certains patients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- NOLVADEX supprime la menstruation chez un certain nombre de femmes avant la ménopause.
- On a rapporté une incidence accrue du nombre de cas de cancers de l'endomètre et de sarcomes utérins (surtout des tumeurs mullériennes mixtes malignes) lors d'un traitement par NOLVADEX. Le mécanisme sous-jacent est inconnu, mais pourrait être lié à l'effet oestrogénique de NOLVADEX. Les femmes qui reçoivent NOLVADEX ou qui en ont reçu auparavant et qui présentent des symptômes gynécologiques anormaux, surtout des saignements vaginaux, doivent être examinées immédiatement.
- Un certain nombre de tumeurs secondaires primaires, en des endroits autres que l'endomètre et que le sein contralatéral, ont été rapportées lors d'études cliniques menées auprès de patientes ayant reçu un traitement au tamoxifène (NOLVADEX) pour un cancer du sein. Aucun lien de causalité n'a été démontré et la signification clinique de ces constatations n'a pas été élucidée.
- Dans le cadre de la reconstruction mammaire microchirurgicale différée, NOLVADEX peut augmenter le risque de complications microvasculaires des lambeaux.
- Dans la littérature, il a été montré que les 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). Des médications concomitantes 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 dans la mesure du possible évités pendant le traitement par tamoxifène (voir rubriques 4.5 et 5.2).
- Génotype CYP2D6 : les données cliniques disponibles suggèrent que les patients qui sont homozygotes pour les allèles CYP2D6 non-fonctionnelles, peuvent connaître 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 rubriques 5.1 et 5.2).
- La réaction au niveau d'une zone antérieurement irradié (radiation recall) a été très rarement rapportée chez les patientes sous NOLVADEX qui ont reçu précédemment une radiothérapie. La réaction est habituellement réversible après arrêt temporaire du traitement et la ré-instauration du traitement peut entraîner une réaction plus faible. L'interruption du traitement devra être considérée attentivement sur base individuelle, basée sur la balance entre le risque potentiel et le bénéfice.
- Des réactions cutanées sévères (SCAR) incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) qui peuvent menacer le pronostic vital ou s'avérer fatals, ont été rapportés en association avec le traitement par NOLVADEX. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et les réactions cutanées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Si des signes et symptômes suggérant l'apparition de ces réactions se produisent, NOLVADEX doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SJS ou une NET en prenant NOLVADEX, le traitement par NOLVADEX ne doit pas être repris chez ce patient, à quelque moment que ce soit.
- Chez les patients présentant un angiocœdème héréditaire, NOLVADEX peut provoquer ou aggraver les symptômes d'angiocœdème.
- NOLVADEX, à la dose recommandée, peut prolonger l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG) en particulier chez les patients présentant des risques sous-jacents d'allongement de l'intervalle QT, notamment les patients avec des comorbidités cardiaques ou les patients déjà traités avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5). Une surveillance de l'ECG et des électrolytes est recommandée chez ces patients.
- Des études menées chez des femmes préménopausées traitées par le tamoxifène pour la réduction du risque de récidive de cancer du sein ou dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein ont rapporté des diminutions de la densité minérale osseuse. Les femmes préménopausées recevant NOLVADEX doivent être informées des mesures à prendre pour préserver leur santé osseuse, conformément aux recommandations cliniques locales.

Lactose
NOLVADEX contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares), ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium
NOLVADEX contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

- Des médicaments ayant une activité oestrogénique ne peuvent pas être administrés en même temps que NOLVADEX.
- Lors d'une association de NOLVADEX aux anticoagulants du type coumarinique, une potentialisation de l'effet anticoagulant peut se produire. Il est recommandé d'effectuer un suivi rigoureux de l'état du patient lors d'une telle association.
- Lors d'administration concomitante de NOLVADEX et de cytotoxiques, il existe un risque accru de complications thrombo-emboliques (voir aussi rubrique « 4.8 Effets indésirables »).
- L'utilisation du tamoxifène en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant du cancer du sein n'a pas démontré son efficacité comparée au tamoxifène seul.
- Chez l'homme, la voie principale connue de métabolisation du tamoxifène est la déméthylation, catalysée par les enzymes CYP 3A4. Une interaction pharmacocinétique a été rapportée dans la littérature avec la rifampicine, un inducteur du CYP 3A4, se traduisant par une réduction des taux plasmatiques de tamoxifène. On ne connaît pas la signification clinique de cette interaction.
- L'interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, montrant une réduction de 65-75% des taux plasmatiques de l'une des formes les plus actives du médicament, i.e. l'endoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée avec une utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS (ex : paroxétine) dans quelques études. Comme un effet réduit du tamoxifène ne peut être exclu, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet ou bupropion) doit être dans la mesure du possible évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- NOLVADEX, à la dose recommandée, peut prolonger l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG). L'utilisation concomitante de NOLVADEX avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT peut potentialiser davantage l'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, une attention particulière est recommandée en cas d'une telle association, et une surveillance de l'ECG et des électrolytes est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Le tamoxifène (NOLVADEX) ne peut pas être administré pendant la grossesse.
Quelques cas d'avortement spontané, de complications à la naissance et de mort du fœtus ont été rapportés chez des femmes qui avaient été traitées par du tamoxifène (NOLVADEX), bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi. Des études toxicologiques lors de la reproduction de rats, de lapins et de singes n'ont révélé aucune activité potentielle tératogène.

Dans des modèles étudiant le développement fœtal du canal déférent chez le rat, le tamoxifène a été associé à des changements similaires à ceux observés avec l'œstradiol, l'éthinyloestradiol, le clomifène et le diéthylstilboestrol (DES). Bien que la signification clinique de ces changements n'ait pas été établie, certains de ces changements, et plus particulièrement l'adénose vaginale, sont comparables aux changements observés chez les jeunes femmes exposées *in utero* au DES chez lesquelles le risque de carcinome à cellules claires du vagin ou du col utérin est de 1/1.000.
Seul un nombre restreint de femmes enceintes ont été traitées par du tamoxifène (NOLVADEX).
Il n'a pas été rapporté que l'exposition au tamoxifène *in utero* ait donné lieu à une adénose vaginale ou à un carcinome à cellules claires au niveau du vagin ou du col de l'utérus chez de jeunes femmes.

Il est conseillé aux femmes de n'envisager aucune grossesse pendant un traitement au tamoxifène (NOLVADEX) et dans les 9 mois qui suivent la fin du traitement et d'utiliser un contraceptif non hormonal lors des rapports sexuels.

Avant de recevoir un traitement au tamoxifène, les patientes préménopausées doivent être examinées attentivement afin d'exclure toute grossesse.

Les femmes doivent être informées au préalable des risques potentiels pour le fœtus si elles tombent enceintes en cours de traitement ou dans les 9 mois qui suivent la fin du traitement au tamoxifène (NOLVADEX).

Allaitement
Des données limitées suggèrent que NOLVADEX et ses métabolites actifs sont éliminés et s'accumulent au cours du temps dans le lait maternel, par conséquent, l'utilisation du médicament n'est pas recommandée pendant l'allaitement.
La décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement par NOLVADEX doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère.

Fertilité
Hommes : Il n'existe pas d'études concernant l'effet du tamoxifène sur la fertilité des hommes.
L'administration de tamoxifène aux animaux peut toutefois causer une atrophie testiculaire (voir rubrique 5.3).

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

NOLVADEX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, de la fatigue a été rapportée lors de l'utilisation de NOLVADEX et la prudence doit être observée lors de la conduite ou l'utilisation de machines tant que les symptômes persistent.

4.8 Effets indésirables

Sauf indication particulière, les catégories de fréquence ci-après 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.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement sont les nausées, la rétention de fluides, les saignements vaginaux, les sécrétions vaginales, les éruptions cutanées, la fatigue, la dépression et les bouffées de chaleur. De tels évènements se produisent très fréquemment (≥ 10%) chez les patients prenant NOLVADEX.

Les effets indésirables sévères qui se produisent fréquemment (≥ 1% et < 10%) durant un traitement par NOLVADEX sont des événements cérébraux vasculaires ischémiques et des événements thrombo-emboliques (y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Des changements du taux d'enzymes hépatiques et un spectre d'anomalies plus sévères du foie, qui dans certains cas ont été fatals, ont également été rapportés. De tels effets indésirables incluent l'infiltration graisseuse du foie (stéatose hépatique) qui se produit fréquemment, la cirrhose, qui se produit peu fréquemment (≥ 0,1% et <1%) et des cas de cholestase, hépatite, insuffisance hépatique et lésions hépatocellulaires (y compris nécrose hépatique) qui se produisent rarement (≥ 0,01% et < 0,1%) durant le traitement par NOLVADEX.

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 Effets indésirables observés avec NOLVADEX

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	• Nausée
	Fréquent	• Vomissement • Diarrhée • Constipation
	Peu fréquent	• Pancréatite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	• Rétention de fluides
	Peu fréquent	• Hypercalcémie (chez les patients avec des métastases osseuses)
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	• Saignement vaginal • Sécrétion vaginale
	Fréquent	• Prurit valvaire • Changements au niveau de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)
	Rare	• Endométriose[a] • Gonflement kystique des ovaires[a] • Polypes vaginaux[a]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	• Eruption cutanée
	Fréquent	• Alopécie
	Rare	• Angioedème[g] • Syndrome de Steven-Johnsons[a] • Vasculite cutanée[a] • Pemphigoïde bulleuse[a] • Erythème multiforme[a] • Nécrolyse épidermique toxique
	Très rare	• Lupus cutané érythémateux[f]
	Indéterminé	• Exacerbation de l'angiocœdème héréditaire
Affections vasculaires	Très fréquent	• Bouffées de chaleur
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	• Anémie
	Peu fréquent	• Thrombocytopénie[c] • Leucopénie
	Rare	• Neutropénie[a] • Agranulocytose[a]
Affections oculaires	Fréquent	• Cataractes • Rétinopathie
	Peu fréquent	• Troubles visuels
	Rare	• Changements de la cornée • Neuropathie optique[a, b]
Affections psychiatriques	Très fréquent	• Dépression
Affections du système immunitaire	Fréquent	• Réactions d'hypersensibilité
Affections cardiaques	Indéterminé	• Intervalle QT prolongé

Investigations	Fréquent	• Taux élevé des triglycérides
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	• Crampes dans les jambes • Myalgie
	Indéterminé	• Densité osseuse diminuée (femmes préménopausées)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Fréquent	• Fibromes utérins
	Peu fréquent	• Cancer de l'endomètre
	Rare	• Sarcome utérin (surtout des tumeurs mullériennes mixtes malignes)[a] • Poussée tumorale[a]
Affections du système nerveux	Fréquent	• Evénements cérébraux vasculaires ischémiques • Maux de tête • Sensation de vide dans la tête • Troubles sensoriels (y compris paresthésie et dysgeusie)
	Rare	• Névrites optiques[b]
Affections hépatobiliaires	Fréquent	• Changements des taux d'enzymes hépatiques[e] • Infiltration graisseuse du foie (Stéatose hépatique)[e]
	Peu fréquent	• Cirrhose du foie[e]
	Rare	• Hépatite[e] • Cholestase[a, e] • Insuffisance hépatique[a, e] • Lésion hépatocellulaire[a, e] • Nécrose hépatique[a, e]
Classes de systèmes d'organes multiples	Fréquent	• Evénements thrombo-emboliques (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose microvasculaire et embolie pulmonaire)[d]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	• Pneumonie interstitielle

Affections congénitales, familiales et génétiques	Très rare	• Porphyrie cutanée tardive[f]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	• Fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très rare	• Réaction au niveau d'une zone antérieurement irradiée (radiation recall)[f]

[a] 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 ».
[b] Des cas de neuropathies et de névrites optiques ont été rapportés chez des patientes recevant du tamoxifène et, dans un petit nombre de cas, une cécité est apparue.
[c] Une baisse du nombre des plaquettes sanguines, habituellement jusqu'à 80.000 ou 90.000 par mm^3, mais rarement moins, a été constatée chez un certain nombre de patientes.
[d] Lorsque le tamoxifène (NOLVADEX) est utilisé en concomitance avec des agents cytotoxiques, le risque de survenue de complications thrombo-emboliques est accru.
[e] Lors du traitement par NOLVADEX, on a constaté des modifications des taux d'enzymes hépatiques et un spectre d'anomalies hépatiques plus sévères qui, dans certains cas, ont été fatals, y compris une infiltration graisseuse du foie (stéatose hépatique), une cholestase et une hépatite, insuffisance hépatique, cirrhose et lésion hépatocellulaire (y compris nécrose hépatique).
[f] L'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 (basée 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 ».
[g] Des cas d'exacerbations d'un angiœdème ont été rapportés chez des patients avec un angiœdème héréditaire recevant NOLVADEX.

Si ces effets indésirables sont sévères, il est parfois possible de les contrôler en réduisant le dosage (dans l'intervalle posologique recommandé) avec conservation de l'effet du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

On n'a pas rapporté de cas de surdosage, néanmoins théoriquement, on peut admettre qu'un surdosage entraînerait un renforcement des effets indésirables pharmacologiques susmentionnés.
Dans une étude clinique, on a administré à des patientes 20 à 40 mg par jour 12 à 16 fois durant 17 mois et plus, et il est apparu dans certains cas des changements de la cornée et du macula accompagnés de sensation de troubles de la vue. Les observations sur les animaux ont montré qu'un surdosage très élevé (100 à 200 fois 20 à 40 mg par jour) provoque des effets oestrogéniques.
Des données de la littérature suggèrent que l'administration de tamoxifène à des doses plusieurs fois supérieures à la dose standard peut être associée à un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG.
Il n'y a pas d'antidote spécifique connu et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-œstrogènes, code ATC : L02BA01.

Le tamoxifène (NOLVADEX) est un médicament non-stéroïdien de structure triphényléthylène. Il fait preuve au niveau de différents tissus d'un spectre complexe d'effets pharmacologiques basés tant sur un antagonisme qu'un agonisme oestrogénique. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, il agit au niveau de la tumeur, principalement comme un anti-œstrogène, en contrecarrant la liaison de l'œstrogène avec son récepteur. Il est cliniquement reconnu que chez les femmes post-ménopausées, le tamoxifène réduit jusqu'à 10-20% le taux de cholestérol total dans le sang ainsi que des lipoprotéines de basse densité (LDL). De plus, il a également été démontré que le tamoxifène contribue au maintien de la masse osseuse chez les femmes post-ménopausées.

Le statut du polymorphisme CYP2D6 peut être associé à la 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).

Génotype CYP2D6
Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients qui sont homozygotes pour les allèles CYP2D6 non-fonctionnelles, peuvent connaître 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 rubriques 4.4 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le tamoxifène (NOLVADEX) est rapidement absorbé : les concentrations sériques maximales sont atteintes après 4 à 7 heures.
Après administration quotidienne de 20 mg de tamoxifène pendant 3 mois, les concentrations plasmatiques à l'équilibre du tamoxifène et du N-desmethyltamoxifène étaient respectivement de 122 ng/ml (71-183 ng/ml) et de 353 ng/ml (152-706 ng/ml).
La demi-vie de distribution est de 7 à 14 heures.
Le médicament est fortement lié à l'albumine sérique (>99%).
Les études avec un isotope marqué radioactif ont montré que le tamoxifène (NOLVADEX) est excrété lentement dans les selles et en faible proportion dans les urines sous forme inchangée et sous forme de métabolites, résultant d'une hydroxylation, d'une déméthylation et d'une conjugaison. La déméthylation est la voie principale de métabolisation du tamoxifène, et elle est catalysée par les enzymes CYP3A4. Certains métabolites possèdent un profil pharmacologique identique à celui du tamoxifène.
Le N-desméthyltamoxifène, principal métabolite, contribue probablement à l'effet thérapeutique.
La demi-vie d'élimination est d'environ 7 jours pour le tamoxifène et de 14 jours pour le métabolite principal en circulation, le N-desméthyltamoxifène.
Le tamoxifène jouit probablement d'une circulation entérohépatique.

Le tamoxifène, principalement métabolisé par le CYP3A4 en N-desméthyl-tamoxifène, est ensuite métabolisé par le CYP2D6 en un autre métabolite actif l'endoxifène. Chez les patients qui n'ont pas l'enzyme CYP2D6, les concentrations d'endoxifène sont inférieures d'approximativement 75% en comparaison aux patients ayant une activité CYP2D6 normale.
L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 réduit les taux d'endoxifène circulant à un degré similaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le tamoxifène (NOLVADEX) ne s'est pas avéré mutagène dans une série d'études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo*. Le tamoxifène (NOLVADEX) s'est révélé génotoxique dans certains tests *in vitro* et dans des études de génotoxicité *in vivo* menées chez des rongeurs. Dans les études à long terme chez la souris, avec des doses de 5 à 50 mg/kg, on a cependant constaté des tumeurs gonadiques. Dans des études réalisées chez le rat avec des doses de 20 mg/kg/jour, on a enregistré une incidence élevée de cataracte, et des tumeurs hépatiques se sont produites avec des doses de 35 mg/kg/jour. La signification clinique de ce fait n'est cependant pas certaine.

Dans des études sur des rongeurs relatives au développement fœtal du système de reproduction, le tamoxifène a été associé à des changements similaires à ceux induites par l'œstradiol, l'éthinyloestradiol, le clomifène et le diéthylstilboestrol (DES). Bien que la signification clinique des changements soit inconnue, certains d'entre eux, en particulier l'adénose vaginale, sont similaires à celles que l'on observe chez de jeunes femmes exposées au DES *in utero* et qui présentent un risque de 1 sur 1000 de développer un carcinome "à cellules claires" du vagin ou du col utérin.

Lors d'une administration répétée, le tamoxifène a causé une atrophie testiculaire chez le rat et le chien. Ces changements semblent être réversibles chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose – amidon de maïs – gélatine – croscarmellose sodique de type A – stéarate de magnésium - hypromellose 2910 – macrogol 300 – dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

NOLVADEX : plaquettes de 28 et 98 comprimés + conditionnement pour usage unique (100 comprimés).
NOLVADEX-D : plaquettes de 56 et 84 comprimés + conditionnement pour usage unique (90 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

AstraZeneca nv/sa
Alfons Gossetlaan 40 boîte 201
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique
Tél. +32 (0)2/370 48 11

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

BE :

NOLVADEX :	BE094866
NOLVADEX-D :	BE122385

LU :

NOLVADEX :	2006099102 N° nationaux : 1x28 : 0217754 1x98 : 0217768 100 x 1 : 0205252
NOLVADEX-D :	2006119101 N° nationaux : 1x56 : 0217771 1x84 : 0217785 90 x 1 : 0206697

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

Date de première autorisation :	NOLVADEX : 06/06/1975.
	NOLVADEX-D : 09/03/1983.

Date de dernier renouvellement : 12/11/2003.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06-2026