NOLVADEX - TAMOXIFÈNE CITRATE

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.
- 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.
- 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.
- Fréquemment des réactions allergiques dont des angioedèmes.
- Une alopécie.
- 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.

- 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.

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.

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 $>1/100$ 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) ^a
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
	Rare	Neutropénie ^a , agranulocytose ^a
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
	Rare	Névrites optiques

Affections oculaires	Fréquent	Cataractes, rétinopathie
	Rare	Modifications cornéennes, neuropathie optique ^a
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 ^a , insuffisance hépatocellulaire ^a , nécrose hépatique ^a
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée
	Fréquent	Alopécie
	Rare	Angioedème, syndrome de Steven Johnson ^a Vascularite cutanée ^a , pemphigoïde bulleuse ^a , érythème multiforme ^a
	Très rare	Lupus cutané érythémateux ^b
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 ^a , endométriose ^a , augmentation du volume de kystes ovariens ^a , Polypes vaginaux
Affections congénitales, familiales et génétiques	Très rare	Porphyrie cutanée tardive ^b
Investigations	Fréquent	Hypertriglycéridémie

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 Cet évènement 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».