

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TAMOXIFENE GT 20 mg, comprimé

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

TAMOXIFENE GT 20 mg, comprimé

Chaque comprimé contient 30,34 mg de tamoxifène citrate, correspondant à 20 mg en tamoxifène base.

Excipient(s) à effet notoire Lactose.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION**

Comprimé en boîte de 30.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

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.

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

##### **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.

##### **Population pédiatrique**

La tolérance et l'efficacité de Tamoxifene GT n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### **4.3. Contre-indications**

- Grossesse.
- Allaitement.

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

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde**

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.

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.

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.

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.

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.

##### **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.
- Un examen gynécologique complet, à la recherche d'une anomalie endométriale préexistante, 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, cancers) a été observé, vraisemblablement lié à l'activité estrogénique du tamoxifène sur l'endomètre.
- En cas de reconstruction microchirurgicale mammaire différée, Tamoxifène GT 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).

###### Chez la femme non ménopausée :

- Le tamoxifène, en tant qu'anti-estrogène, peut occasionner de fortes élévations des concentrations plasmatiques d'estradiol (1000 à 2000 picogrammes par millilitre).

La femme non ménopausée se trouve ainsi exposée :

- Au maintien de sa fertilité, avec un risque de grossesse, théoriquement contre-indiquée en cas de cancer mammaire,
- À la survenue de kystes fonctionnels de l'ovaire, de ménométrorragies.

L'apparition de ces effets secondaires peut nécessiter la mise au repos de l'ovaire.

### **Population pédiatrique**

L'utilisation de Tamoxifene GT 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 médicamenteuses 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.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

En raison d'un effet malformatif du tamoxifène, retrouvé en expérimentation animale, il convient d'éliminer, avant toute prescription et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement, la possibilité d'une grossesse.

Assurer une contraception efficace, ne faisant pas appel à un dérivé estrogénique.

### **Allaitement**

Le cancer du sein contre-indique l'allaitement.

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

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs ou utilisateurs de machines sur les risques de troubles visuels et de fatigue attachés à l'utilisation de ce médicament.

## **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, cancers) 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, complications microvasculaires au niveau du lambeau de reconstruction en cas de microchirurgie reconstructive retardée (cf. : 4.4. "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi") 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.
- Fréquemment des réactions allergiques dont des angioœdèmes.
- 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.

- 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 radiques a été très rarement observée chez les patientes sous Tamoxifene GT.

**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  $\geq 1/100$  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.

<b>Tableau 1 Effets indésirables observés avec TAMOXIFENE GT</b>		
<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
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
	Très fréquent	Rétention hydrosodée

<b>Tableau 1 Effets indésirables observés avec TAMOXIFENE GT</b>		
<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hypercalcémie (chez les patients avec des métastases osseuses)
Affections du système nerveux	Fréquent	Événements vasculaires cérébraux ischémiques, céphalées, sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, dysesthésies, dysgueusies et neuropathies 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	Événements thrombo-emboliques (y compris thrombose veineuse profonde, complications microvasculaires au niveau du lambeau de reconstruction 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	Angioœdème, 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)

<b>Tableau 1 Effets indésirables observés avec TAMOXIFENE GT</b>		
<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
	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	Porphyrurie cutanée tardive <sup>b</sup>
Investigations	Fréquent	Hypertriglycémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très rare	Résurgence des réactions radiques

<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 ».

<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 ».

#### **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.

#### **4.9. Surdosage**

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été observés après l'administration de tamoxifène à des doses plusieurs fois supérieures à la dose recommandée, lors d'études cliniques.

Des manifestations neurologiques (tremblements, hyperréflexie, dysmétrie, vertiges, troubles de la marche, convulsions) ont été observées chez des patients recevant des fortes doses de tamoxifène lors d'études cliniques.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : ANTIESTROGENE, code ATC : L02BA01 (L : Antinéoplasique et Immunomodulateur).**

#### **Mécanisme d'action**

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).

#### **Efficacité et sécurité clinique**

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 récurrences 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.

L'efficacité et la sécurité des effets à long terme du tamoxifène n'ont pas été étudiées.

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.

### Génotype CYP2D6

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.

### Population pédiatrique

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).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le pic de concentration sérique de tamoxifène est atteint en 4 à 7 heures.

Le produit est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %).

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.

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.

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.

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.

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 (C<sub>max</sub> et AUC) (avec des valeurs supérieures à 50 % chez les plus jeunes patientes) ont été observées dans cette population pédiatrique.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Selon les espèces animales et les tests employés, le tamoxifène s'est montré irrégulièrement mutagène, carcinogène et tératogène (hépatocarcinome chez le rongeur). Toutefois, en clinique, la responsabilité du tamoxifène dans la survenue de cancers hépatiques n'est pas établie.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.2. Durée de conservation**

60 mois.

### **6.3. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 25°C.

### **6.4. Nature du conditionnement primaire**

Comprimés sous blister en OPA-PVC-Alu/Alu.

### **6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I