

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENT SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTES

PrTEVA-TAMOXIFEN

(citrate de tamoxifène)

Comprimés de 10 mg et de 20 mg, BP

Antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, ON
M1B 2K9
Canada
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 28 mars 1990

Date de révision :
Le 03 novembre 2021

N° de contrôle de la présentation : 253851

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS

Novembre 2021

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Administration.....	6
4.4 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations et cas particuliers	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés dans les essais cliniques	14
8.4 Effets indésirables observés durant la période de pharmacovigilance	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
9.1 Aperçu	16
9.2 Interactions médicament-médicament	17
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1 Mode d'action	17
10.2 Pharmacodynamie	18
10.3 Pharmacocinétique	18
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20

14	ESSAIS CLINIQUES.....	20
14.1	Plan des essais et démographie des études.....	20
14.2	Résultats des études	20
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	27
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTES	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) est indiqué dans :

- le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce chez les femmes dont les tumeurs présentent des récepteurs d'œstrogènes positifs;
- le traitement des femmes dont le cancer du sein hormonosensible est localement avancé ou métastatique.

1.1 Enfants

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

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-TAMOXIFEN est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ainsi qu'aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

TEVA-TAMOXIFEN ne doit pas être administré pendant la grossesse. Un petit nombre d'avortements spontanés, de malformations congénitales et de morts fœtaux ont été signalés chez des femmes ayant pris du citrate de tamoxifène, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Les femmes doivent être avisées de ne pas devenir enceintes pendant la prise de TEVA-TAMOXIFEN et les neuf mois suivant la fin du traitement, et d'utiliser des barrières contraceptives ou d'autres méthodes de contraception non hormonales si elles sont actives sur le plan sexuel. Les patientes non ménopausées doivent subir un examen minutieux avant le traitement afin d'écartier toute possibilité de grossesse. Les femmes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus si elles deviennent enceintes pendant la prise de TEVA-TAMOXIFEN ou dans les neuf mois qui suivent la fin du traitement.

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

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

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La durée du traitement par TEVA-TAMOXIFEN dépend de la réponse de la patiente. On doit poursuivre le traitement tant que la réponse est favorable.

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

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

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

La dose quotidienne recommandée de TEVA-TAMOXIFEN est de 20 mg à 40 mg en une ou deux prises. On doit toujours utiliser la plus faible dose efficace. On recommande un traitement d'au moins 5 ans pour un cancer de stade précoce. La durée optimale du traitement reste à déterminer.

Emploi chez les enfants : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'emploi de ce médicament chez les enfants.

4.3 Administration

TEVA-TAMOXIFEN ne doit être administré que par la voie orale.

4.4 Dose oubliée

Si la patiente oublie une dose, elle doit prendre la prochaine dose habituelle dès qu'elle s'aperçoit de son oubli. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Jusqu'à maintenant, aucun cas de surdosage aigu n'a été signalé. Les effets possibles d'un surdosage pourraient comprendre des bouffées de chaleur, des nausées et des vomissements et un saignement vaginal. Comme il n'existe pas de mesures thérapeutiques spécifiques connues en cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique.

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

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés / 10 mg et 20 mg	Dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium

PRÉSENTATION

Comprimés pelliculés

10 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, pelliculés, portant l'inscription gravée « N » au-dessus de « 10 » de part et d'autre de la rainure d'un côté, et uni de l'autre, contenant du citrate de tamoxifène équivalant à 10 mg de tamoxifène. Offerts en flacons de 60, de 100 ou de 250, ainsi qu'en boîtes de 6 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune.

20 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, pelliculés, portant l'inscription gravée « N » au-dessus de « 20 » de part et d'autre de la rainure d'un côté, et uni de l'autre, contenant du citrate de tamoxifène équivalant à 20 mg de tamoxifène. Offerts en flacons de 60 ou de 100 ainsi qu'en boîtes de 3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez vous reporter à l'[3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé, au début de la présente monographie.

Généralités

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

Une réduction de l'efficacité du citrate de tamoxifène a été signalée avec l'emploi concomitant de certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. la paroxétine, un inhibiteur connu du CYP2D6) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Carcinogénèse et mutagenèse

Une hausse de la fréquence des tumeurs malignes utérines a été signalée en association avec le traitement par le citrate de tamoxifène. Le mécanisme sous-jacent en est inconnu, mais pourrait être lié aux effets œstrogéniques de TEVA-TAMOXIFEN. La plupart des malignités utérines observées en association avec le citrate de tamoxifène se classent parmi les adénocarcinomes de l'endomètre. Toutefois, de rares cas de sarcome utérin, y compris des tumeurs mullériennes mixtes malignes, ont aussi été signalés. Les sarcomes utérins sont généralement à un stade FIGO élevé (III/IV) lors du diagnostic, que l'on associe à un pronostic plus sombre et à une survie écourtée. Les sarcomes utérins ont été rapportés comme étant plus fréquents chez les personnes qui prennent le citrate de tamoxifène depuis longtemps (≥ 2 ans) par rapport à celles qui ne le prennent pas.

Une fréquence accrue du cancer de l'endomètre et du sarcome utérin (en grande partie des tumeurs mullériennes mixtes malignes) a été associée à un traitement par le citrate de tamoxifène. La fréquence et les caractéristiques de cette augmentation laissent croire que le

mécanisme sous-jacent pourrait être lié aux propriétés œstrogéniques du citrate de tamoxifène. Toute patiente qui reçoit TEVA-TAMOXIFEN ou qui en a déjà reçu et qui présente des symptômes gynécologiques anormaux, en particulier un saignement vaginal, doit être examinée rapidement.

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

Des cas de carcinome hépatocellulaire ont été signalés chez des rats ayant reçu du citrate de tamoxifène lors d'une étude d'oncogénicité de deux ans (voir [14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). De plus, des cas de tumeurs gonadiques ont été observés lors d'études prolongées, chez des souris sous citrate de tamoxifène (voir [14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La portée clinique de ces observations n'a pu être établie.

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

Appareil cardiovasculaire

Une augmentation du risque d'AVC a été associée à l'administration du citrate de tamoxifène chez des patientes à haut risque sous traitement prophylactique du cancer du sein. L'emploi de TEVA-TAMOXIFEN pour la prévention du cancer du sein n'est pas une indication approuvée au Canada.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Il est peu probable que TEVA-TAMOXIFEN affaiblisse la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Toutefois, des cas de fatigue et d'asthénie ayant été signalés avec l'emploi du citrate de tamoxifène, les patientes qui conduisent ou utilisent des machines doivent demeurer prudents tant et aussi longtemps que ces symptômes persistent.

Système endocrinien et métabolisme

Comme dans le cas d'autres hormonothérapies additives (œstrogènes et androgènes), on a observé des cas d'hypercalcémie chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein et porteuses de métastases osseuses, et ce, quelques semaines après le début du traitement par le citrate de tamoxifène. Tout symptôme d'hypercalcémie doit être évalué sans délai. Des dosages périodiques du calcium sérique doivent être effectués au cours des premières semaines du

traitement par le citrate de tamoxifène chez toute patiente porteuse de métastases osseuses. En cas d'hypercalcémie, il faut prendre les mesures appropriées et, si l'affection est grave, arrêter le traitement par TEVA-TAMOXIFEN.

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

La douleur osseuse, le cas échéant, peut nécessiter l'emploi d'analgésiques.

Hématologie

TEVA-TAMOXIFEN doit être employé avec prudence en présence de thrombocytopénie ou de leucopénie préexistantes. Des cas de diminution de la numération plaquettaire, chutant généralement à 80 000 – 90 000/mm³ et dans de rares cas plus bas encore, ont parfois été observés pendant le traitement par le citrate de tamoxifène. Cependant, aucune tendance à l'hémorragie n'a été rapportée, et le nombre de plaquettes s'est normalisé même avec la poursuite du traitement.

Des cas peu fréquents de leucopénie et/ou de thrombocytopénie, parfois en association avec de l'anémie, ont été signalés. Des cas de neutropénie, y compris d'agranulocytose, ont également été signalés en de rares occasions. On recommande d'effectuer des hémogrammes et des mesures de la numération plaquettaire périodiquement.

Une augmentation de la fréquence de thromboembolies, y compris la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, a été notée fréquemment lors de l'emploi du citrate de tamoxifène (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Lorsque le citrate de tamoxifène est administré en concomitance avec la chimiothérapie, la fréquence des effets thromboemboliques peut s'en trouver accrue (voir [9.2 Interactions médicament-médicament](#)). Pour le traitement du cancer du sein, les risques et les bienfaits de TEVA-TAMOXIFEN doivent être considérés soigneusement chez les femmes ayant des antécédents d'événements thromboemboliques.

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

L'administration concomitante de TEVA-TAMOXIFEN et d'anticoagulants coumariniques peut entraîner une augmentation importante de l'effet anticoagulant (voir [9.2 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

De fréquents cas de hausse de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) ont été signalés lors du traitement par le citrate de tamoxifène. À l'occasion, de graves maladies hépatiques sont survenues, provoquant le décès de certaines patientes traitées par le tamoxifène. Les anomalies hépatiques rapportées incluaient la stéatose hépatique, la cholestase et l'hépatite, l'insuffisance hépatique, la cirrhose et des lésions hépatocellulaires (y compris la nécrose hépatique). Des cas de kystes hépatiques et de péliose hépatique ont également été signalés à l'occasion (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On recommande de surveiller les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques durant le traitement par TEVA-TAMOXIFEN.

Système immunitaire

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'état des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone devrait être déterminé en laboratoire à l'aide d'un test validé.

Appareil locomoteur

De fréquents cas de myalgie ont été signalés chez des patientes recevant du citrate de tamoxifène. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Ophtalmologie

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

Les autres troubles visuels comprennent des cristaux rétiens, de l'œdème maculaire, de la kératopathie et de rares cas de modifications de la cornée. On a signalé de rares cas de neuropathie et de névrite optiques chez des patientes prenant du tamoxifène et, dans un petit nombre de cas, la cécité est survenue (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patientes doivent être averties de consulter un médecin si elles ont un trouble visuel quelconque.

Fonction sexuelle/Reproduction

Des troubles de la fonction menstruelle, notamment des cas d'oligoménorrhée et d'aménorrhée, ont été observés dans une certaine proportion chez des patientes non ménopausées traitées par le citrate de tamoxifène pour un cancer du sein. Les données disponibles indiquent que le

cycle menstruel s'est rétabli normalement après la fin du traitement chez les patientes qui ont été traitées au moyen du citrate de tamoxifène pour un cancer du sein de stade précoce pendant une période pouvant atteindre deux ans et qui ont manifesté des troubles de la fonction menstruelle au cours du traitement.

7.1 Populations et cas particuliers

7.1.1 Femmes enceintes

TEVA-TAMOXIFEN ne doit pas être administré durant la grossesse. Un petit nombre d'avortements spontanés, de malformations congénitales et de morts du fœtus ont été signalés chez des femmes ayant pris TEVA-TAMOXIFEN, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Allaitement

On ignore si le citrate de tamoxifène est excrété dans le lait maternel et en conséquence, on ne peut en recommander l'usage au cours de l'allaitement. La décision d'interrompre l'allaitement ou l'emploi de TEVA-TAMOXIFEN doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'emploi de TEVA-TAMOXIFEN n'est pas recommandé chez les enfants, son innocuité et son efficacité n'ayant pas été établies.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

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

Tableau 1 — Effets indésirables observés avec le citrate de tamoxifène*

Fréquence	Appareil ou système	Effet indésirable
Très fréquents (≥ 10 %)	Appareil digestif	• Nausées
	Troubles généraux et anomalies au point d'administration	• Fatigue/asthénie
	Métabolisme et nutrition	• Rétention liquidienne
	Appareil reproducteur et seins	• Saignement vaginal • Écoulement vaginal
	Peau et tissu sous-cutané	• Éruption cutanée
	Système vasculaire	• Bouffées de chaleur
Fréquents (≥ 1 % - < 10 %)	Sang et système lymphatique	• Anémie
	Yeux	• Cataractes • Rétinopathie
	Système immunitaire	• Réactions d'hypersensibilité
	Constantes biologiques	• Hausse des triglycérides
	Appareil locomoteur et tissu conjonctif	• Crampes dans les jambes • Myalgie
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés	• Fibromes utérins • Poussées tumorales ^a
	Système nerveux	• Événements cérébrovasculaires ischémiques • Céphalées • Sensation de tête légère • Paresthésie
	Appareil reproducteur et seins	• Prurit vulvaire • Altérations de l'endomètre (γ

Fréquence	Appareil ou système	Effet indésirable
		compris hyperplasie et polypes)
	Peau et tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecie
	Appareil digestif	<ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Diarrhée • Constipation
	Troubles hépatobiliaires	<ul style="list-style-type: none"> • Altérations des enzymes hépatiques • Stéatose hépatique
	Multiples systèmes/organes	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboembolie (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose microvasculaire et embolie pulmonaire)

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

a La fréquence exacte est inconnue, mais on sait que ces effets sont survenus chez $\leq 0,1$ % des participantes à l'étude ATAC (A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Anastrozole to Tamoxifen Citrate).

Des éruptions cutanées et, souvent, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées.

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

De fréquents cas de paresthésie (picotements, sensations de piqûre et engourdissement de la peau) ont été signalés chez les patientes recevant du citrate de tamoxifène.

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

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

La myalgie a été fréquemment signalée chez les patientes traitées par le citrate de tamoxifène. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes. L'utilisation de certains agents hormonaux dans le traitement du cancer du sein a été associée à la myalgie. Dans les essais cliniques, des cas de myalgie ont été signalés chez des patientes ayant reçu du citrate de tamoxifène. La fréquence des cas de myalgie observée chez les patientes sous

tamoxifène dans ces essais cliniques était semblable à celle observée avec un inhibiteur de l'aromatase réputé être associé à cet événement.

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

Fatigue et asthénie ont été signalées très fréquemment chez les patientes recevant du citrate de tamoxifène.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés dans les essais cliniques

Tableau 2 — Effets indésirables observés avec le citrate de tamoxifène*

Fréquence	Appareil ou système	Effet indésirable
Peu fréquents (≥ 0,1% - < 1 %)	Sang et système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopénie • Leucopénie • Pancytopénie
	Yeux	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles visuels
	Appareil digestif	<ul style="list-style-type: none"> • Pancréatite
	Métabolisme et nutrition	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie (chez les patientes présentant des métastases osseuses)
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de l'endomètre
	Système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> • Dysgueusie
	Fonctions respiratoire, thoracique et médiastinale	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie interstitielle
	Troubles hépatobiliaires	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose du foie
Rares (≥ 0,01% - 0,1 %)	Sang et système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie^a • Agranulocytose^a
	Yeux	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de la cornée • Neuropathie optique^a
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcome utérin (surtout tumeurs mullériennes mixtes malignes)^a
	Appareil reproducteur et seins	<ul style="list-style-type: none"> • Polypes vaginaux^a • Endométriose^a • Gonflement de kystes ovariens^a
	Système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> • Névrite optique
	Troubles hépatobiliaires	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatite • Cholestase^a

		<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique^a • Lésions hépatocellulaires^a • Nécrose hépatique^a
	Peau et tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Œdème de Quincke • Syndrome de Stevens-Johnson^a • Vascularite cutanée^a • Pemphigoïde bulleuse^a • Érythème polymorphe^a • Lupus érythémateux cutané^b
	Troubles congénitaux, familiaux et héréditaires	<ul style="list-style-type: none"> • Prophyrie cutanée tardive^b

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

^a La fréquence exacte est inconnue, mais on sait que ces effets sont survenus chez < 0,1 % des participantes à l'étude ATAC (*A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Anastrozole to Tamoxifen Citrate*).

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

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

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

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

Une dysgueusie (perte ou altération du goût) a été peu fréquemment rapportée chez les patientes recevant du citrate de tamoxifène.

Des cas de diminution de la numération plaquettaire, chutant généralement à 80 000 à 90 000/mm³ et dans quelques cas plus bas encore, ont parfois été observés chez des patientes recevant du citrate de tamoxifène.

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

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

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

La dépression et un dégoût pour la nourriture sont d'autres effets indésirables peu fréquents.

De rares cas de lupus érythémateux cutané et de porphyrie cutanée tardive ont été observés chez des patientes recevant du citrate de tamoxifène. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la résolution des symptômes.

8.4 Effets indésirables observés durant la période de pharmacovigilance

Des cas de réaction cutanée de rappel après radiothérapie ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patientes recevant du citrate de tamoxifène. Cette réaction est généralement réversible lors d'un arrêt temporaire du traitement, mais elle peut se manifester de nouveau sous une forme plus légère en cas de reprise du traitement. Dans la plupart des cas, les patientes ont poursuivi le traitement par le citrate de tamoxifène.

Des cas de myalgie ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patientes recevant du citrate de tamoxifène. D'après les comptes rendus de pharmacovigilance, l'interruption du traitement a entraîné la disparition des symptômes.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

On sait que la déméthylation, catalysée par les enzymes du CYP3A4, est en grande partie responsable du métabolisme du citrate de tamoxifène chez l'humain. Une interaction pharmacocinétique avec la rifampicine, inducteur du CYP3A4, comportant une réduction des taux plasmatiques de tamoxifène a été mentionnée dans la littérature médicale. On ne connaît pas la pertinence clinique de cette observation.

Dans la littérature médicale, on a signalé une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, résultant en une réduction du taux plasmatique d'un métabolite actif du tamoxifène, le 4-*N*-hydroxy-desméthyltamoxifène (endoxifène). L'emploi à long terme d'inhibiteurs du

CYP2D6 peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites d'un métabolite actif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.2 Interactions médicament-médicament

TEVA-TAMOXIFEN est un promédicament qui nécessite une activation métabolique par le CYP2D6. On note une faible activité du CYP 2D6 chez les patientes porteuses de certains allèles du CYP2D6 (c.-à-d. *4) ou à la suite de l'emploi à long terme d'inhibiteurs du CYP2D6; cette faible activité peut mener à des réductions persistantes des concentrations plasmatiques d'un métabolite actif du citrate de tamoxifène (endoxifène). On a signalé une efficacité réduite du citrate de tamoxifène lors de l'emploi concomitant de certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. la paroxétine, un inhibiteur connu du CYP2D6). Par conséquent, l'emploi concomitant et prolongé d'inhibiteurs du CYP2D6 pouvant nuire à l'efficacité du citrate de tamoxifène doit si possible être évité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les interactions listées ci-dessous sont basées soit sur des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (c.-à-d. les interactions identifiées en tant que contre-indication).

L'utilisation concomitante du citrate de tamoxifène et d'anticoagulants coumariniques peut entraîner une augmentation importante de l'effet anticoagulant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En pareils cas, on recommande de surveiller de près le temps de Quick.

Lorsque le citrate de tamoxifène est utilisé en association avec des agents cytotoxiques, le risque d'événements thromboemboliques augmente (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'emploi concomitant du citrate de tamoxifène et d'un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant n'a pas démontré une efficacité supérieure comparativement au citrate de tamoxifène en monothérapie. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, une diminution de 27 % de la concentration plasmatique d'anastrozole est observée lorsque celui-ci est administré en concomitance avec du citrate de tamoxifène plutôt que seul. On ignore cependant la portée clinique de cette réduction.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le citrate de tamoxifène, l'ingrédient actif, est un agent non stéroïdien qui, lors de tests sur des animaux, a manifesté de puissantes propriétés anti-œstrogènes. Ses effets anti-œstrogènes tiennent au pouvoir qu'il a d'entrer en compétition avec les œstrogènes au niveau des sites de fixation dans des tissus cibles, comme le sein et l'utérus. Le citrate de tamoxifène inhibe

l'induction du carcinome mammaire du rat par le diméthylbenzanthracène (DMBA) et entraîne la régression de tumeurs déjà provoquées par le DMBA. Dans ce type de cancer chez le rat, le citrate de tamoxifène semble exercer ses effets antitumoraux en se fixant aux récepteurs d'œstrogènes.

Dans des cytosols provenant d'adénocarcinomes utérins et mammaires ainsi que de l'endomètre humain, le citrate de tamoxifène entre en compétition avec l'œstradiol pour se fixer aux protéines réceptrices des œstrogènes.

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Métabolisme : Des tests pharmacocinétiques préliminaires effectués chez des femmes recevant du citrate de tamoxifène radiomarqué ont montré que la plus grande partie de la radioactivité est excrétée lentement dans les fèces et qu'une faible proportion seulement apparaît dans l'urine. Le produit est excrété surtout sous forme de substances conjuguées. Environ 30 % du médicament se retrouve sous forme inchangée ou sous forme de métabolites hydroxylés. Après l'administration de doses orales uniques d'environ 0,3 mg/kg, la radioactivité totale dans le sang

a atteint des valeurs maximales de 0,06 – 0,14 mcg/mL 3 à 7 heures après l'administration. Il ne restait plus que 20 % – 30 % du médicament sous forme de citrate de tamoxifène. On a constaté une demi-vie initiale de 7 à 14 heures avec des pics secondaires au bout de 4 jours ou plus. Il semble que la persistance de la radioactivité dans le sang et l'excrétion fécale soient dues à la présence d'un cycle entéro-hépatique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver TEVA-TAMOXIFEN à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

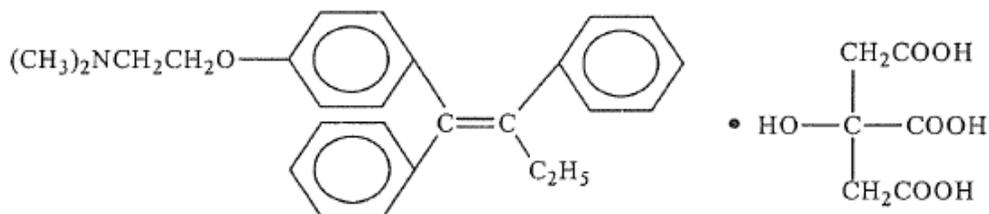
Substance médicamenteuse

Nom propre : Citrate de tamoxifène

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

Formule moléculaire : $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$ Masse moléculaire : 563,62

Formule développée :



TEVA-TAMOXIFEN est l'isomère *trans* d'un dérivé du triphényléthylène.

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan des essais et démographie des études

Les données originales sur la base desquelles l'indiction a été approuvée ne sont pas disponibles.

14.2 Résultats des études

Les données originales sur la base desquelles l'indiction a été approuvée ne sont pas disponibles.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de citrate de tamoxifène — TEVA-TAMOXIFEN à 20 mg (Teva Canada Limitée) et NOLVADEX®-D à 20 mg (Zeneca Pharma Inc.) — obtenus dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux variables indépendantes dans laquelle des adultes de sexe masculin, à jeun et en bonne santé, ont reçu une dose unique de 20 mg du médicament et du produit de référence après répartition aléatoire. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Tamoxifène (1 × 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•/mL)	2141,52 (35)	2243,28 (28)		
C _{max} (ng/mL)	32,67 (32)	32,99 (20)		
t _{max} ³ (h)	5,52 (8,7)	5,28 (13)		
¹ Comprimés TEVA-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) à 20 mg, Teva Canada Ltée. ² Comprimés NOLVADEX®-D (citrate de tamoxifène) à 20 mg, Zeneca Pharma Inc., Canada ³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.				

Une autre étude sur la biodisponibilité, en deux groupes parallèles, à dose unique, a été effectuée pour comparer les comprimés TEVA-TAMOXIFEN à 20 mg (Teva Canada Ltée) avec ceux de NOLVADEX®-D à 20 mg (Zeneca Pharma Inc.). Au total, 69 hommes volontaires en bonne santé et à jeun ont aléatoirement été répartis en deux groupes; ils ont tous terminé l'étude en deux groupes parallèles, à répartition aléatoire. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Tamoxifène (1 × 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng•h/mL)	763,4 782,1 (22)	819,7 846,9 (27)	93,1	84,5 – 102,6
ASC _i (ng•h/mL)	2154,1 2251,0 (30)	2327,4 2458,9 (34)	93	
C _{max} (ng/mL)	27,31 28,10 (26)	29,48 30,36 (25)	92,7	84,1 – 102,1
t _{max} ³ (h)	5,2 (34)	5,0 (26)		
t _½ ³ (h)	180,0 (27)	177,3 (30)		
¹ Comprimés TEVA-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) à 20 mg, Teva Canada Ltée. ² Comprimés NOLVADEX®-D (citrate de tamoxifène) à 20 mg, Zeneca Pharma Inc., Canada ³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.				

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

Le citrate de tamoxifène a manifesté une faible toxicité aiguë chez toutes les espèces animales étudiées, soit la souris, le rat, le lapin et le marmouset. La DL₅₀ orale aiguë est supérieure à 1 g/kg chez tous ces animaux.

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

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

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

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

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

Le foie n'a présenté aucun changement histologique appréciable.

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

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

testicules et de l'hypophyse. Chez les chiennes, on a constaté une augmentation du poids de l'utérus. L'examen histologique a révélé ce qui suit :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On a effectué une série de trois tests pour évaluer la toxicité oculaire du citrate de tamoxifène comparativement à celle de produits de structure chimique similaire entraînant des lésions oculaires, tels le clomifène et le triparanol. Dans les deux premiers tests, des rates ont été accouplées et traitées au citrate de tamoxifène, au clomifène ou au clomifène B, le 11^e jour. On a ensuite fait l'examen histologique des yeux des fœtus, en plus de l'évaluation des changements survenus dans l'utérus et dans le fœtus. Lors de la troisième expérience, on a administré du clomifène le 11^e jour de la gestation et retiré les fœtus par césarienne le 22^e jour.

Les petits ont immédiatement été confiés à des animaux-témoins jusqu'à la période de sevrage, puis on les a tués et examinés pour vérifier s'ils avaient des cataractes. Les résultats des deux premiers tests n'ont indiqué aucune augmentation importante de la mortalité embryonnaire ou fœtale dans les groupes traités. On a remarqué de l'hydramnios chez les rates traitées ainsi qu'une hausse du poids du placenta et une baisse du poids de l'utérus. On a constaté des cataractes chez les fœtus dans le cas du clomifène et du clomifène B, mais non dans le cas du

citrate de tamoxifène. Chez les nouveau-nés du troisième groupe mis en nourrice, la fréquence des cataractes causées par le clomifène était de 9,5 %.

On a entrepris des études de tératogénicité chez des rats et des lapins. Cependant, comme le citrate de tamoxifène arrête les implantations, certaines difficultés ont été éprouvées au cours de ces travaux. Chez les rates, on a utilisé une dose quotidienne de 0,02 à 4,0 mg/kg par voie orale et, chez les lapines, une dose de 0,01 à 2,0 mg/kg (mélangée à la nourriture). La seule anomalie décelable due au produit a été constatée chez les rats et consistait en une difformité réversible des côtes dont la fréquence, dans certaines conditions, a été aussi élevée que 50 %.

Il semble qu'il s'agisse d'un trouble mécanique dû à un défaut de croissance utérine attribuable à la propriété anti-œstrogénique du produit.

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

Il a par contre présenté des effets génotoxiques au cours de certains essais *in vitro* et *in vivo* chez des rongeurs.

Effets anti-œstrogènes

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

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

Chez le macaque à queue de cochon (*M. nemestrina*), l'action anti-œstrogène du citrate de tamoxifène est mise en évidence par la réponse de la région périnéale (« peau sexuelle ») aux œstrogènes. Les femelles adultes de cette espèce sont menstruées régulièrement à des

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

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

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

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de NOLVADEX® - D en comprimés de 20 mg, no de contrôle de la présentation 243317, AstraZeneca Canada Inc. en date du 8 mars 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTES

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

PrTEVA-TAMOXIFEN

Comprimés de citrate de tamoxifène

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-TAMOXIFEN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-TAMOXIFEN**.

Mises en garde et précautions importantes

- **TEVA-TAMOXIFEN** a été lié à des événements graves menaçant le pronostic vital dans une étude sur la prévention du cancer du sein. Ces événements comprenaient le cancer de l'utérus, l'embolie pulmonaire (occlusion des vaisseaux sanguins dans les poumons) et la thrombose veineuse profonde (formation de caillots sanguins dans des veines profondes, comme celles de la jambe). Ces événements ont causé la mort de certaines patientes. **TEVA-TAMOXIFEN n'est pas approuvé au Canada pour la prévention du cancer du sein.**
- Chez la plupart des femmes qui le reçoivent pour le traitement de leur cancer du sein, **TEVA-TAMOXIFEN** est plus avantageux que risqué. Au Canada, **TEVA-TAMOXIFEN** est approuvé pour le traitement du cancer du sein (voir « À quoi **TEVA-TAMOXIFEN** sert-il? »).
- Si vous avez des questions sur votre traitement par **TEVA-TAMOXIFEN** ou sur les effets secondaires possibles, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

À quoi **TEVA-TAMOXIFEN sert-il?**

TEVA-TAMOXIFEN est utilisé pour :

- le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce après une chirurgie ou après la radiothérapie ou la chimiothérapie chez les femmes dont les tumeurs présentent des récepteurs d'œstrogènes positifs;
- le traitement des femmes dont le cancer du sein hormonosensible est localement avancé ou métastatique.

TEVA-TAMOXIFEN ne doit être employé que pour les affections susmentionnées.

Comment **TEVA-TAMOXIFEN agit-il?**

TEVA-TAMOXIFEN bloque les effets des œstrogènes dans votre organisme.

On ignore comment le tamoxifène combat le cancer au juste, mais son mode d'action pourrait être lié au fait qu'il bloque les œstrogènes dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de TEVA-TAMOXIFEN?

Ingrédient médicamenteux : Citrate de tamoxifène

Ingrédients non médicamenteux : dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylène glycol, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

TEVA-TAMOXIFEN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés dosés à 10 mg et 20 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-TAMOXIFEN si :

- vous êtes allergique au citrate de tamoxifène;
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient contenu dans TEVA-TAMOXIFEN;
- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des constituants du contenant de TEVA-TAMOXIFEN;
- vous êtes enceinte;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous avez déjà fait un AVC;
- vous avez déjà fait une embolie pulmonaire, c'est-à-dire une occlusion d'un vaisseau sanguin de vos poumons;
- vous avez déjà eu des caillots sanguins dans le passé, y compris la thrombose veineuse profonde, qui consiste en la formation de caillots sanguins dans une veine profonde, comme celles de la jambe;
- vous prenez des anticoagulants, c'est-à-dire des médicaments destinés à empêcher la formation de caillots sanguins, comme la warfarine;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous courriez un risque accru de cancer de l'endomètre.

Avant de prendre TEVA-TAMOXIFEN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- vous prenez ou avez récemment pris des antidépresseurs tels que la paroxétine, qui sont des médicaments employés pour améliorer l'humeur ou soulager les symptômes de bouffées de chaleur;
- vous souffrez de cataracte(s) ou d'autres problèmes oculaires;
- vous présentez une réduction du nombre de globules blancs et de plaquettes dans le sang;
- vous prenez des médicaments appelés « inhibiteurs de l'aromatase », comme l'anastrozole, le létrozole ou l'exémestane, qui sont des agents employés pour l'endocrinothérapie;
- vous prenez des agents cytotoxiques, qui sont des médicaments utilisés pour détruire les cellules cancéreuses;
- vous avez des métastases osseuses ou faites de l'hypercalcémie (taux de calcium élevés).

Autres mises en garde pertinentes

Grossesse

Si vous envisagez une grossesse ou pensez être enceinte, mentionnez-le à votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas prendre TEVA-TAMOXIFEN si vous êtes enceinte, car cela pourrait nuire au bébé à

naître. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez TEVA-TAMOXIFEN ainsi que pendant les neuf mois qui suivent la fin du traitement. Demandez à votre professionnel de la santé de vous recommander une méthode de contraception efficace.

Chirurgie de reconstruction mammaire

Dites à votre professionnel de la santé si vous avez l'intention de subir une reconstruction mammaire, opération appelée reconstruction microvasculaire du sein. Il s'agit d'une opération dans laquelle vos propres tissus sont utilisés pour fabriquer un nouveau sein, et qui peut être pratiquée quelques semaines à deux ans après votre première chirurgie du cancer. La prise de TEVA-TAMOXIFEN pendant une reconstruction microvasculaire du sein peut augmenter le risque de complications.

Cancer de l'endomètre ou de l'utérus et fibromes utérins

La prise de TEVA-TAMOXIFEN peut augmenter votre risque de cancer de l'endomètre ou de l'utérus et de fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses dans l'utérus). Si vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou ressentez une douleur ou une pression pelviennes pendant le traitement par TEVA-TAMOXIFEN ou en tout temps après, mentionnez-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Ces symptômes peuvent survenir en raison de certains changements dans le revêtement de l'endomètre et de l'utérus, changements qui peuvent être graves et comprendre le cancer.

Si vous devez être hospitalisée, mentionnez au personnel médical que vous prenez TEVA-TAMOXIFEN.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

TEVA-TAMOXIFEN peut provoquer de la fatigue et de la faiblesse, ce qui peut réduire votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines, attendez de vous sentir bien de nouveau.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Utilisation de TEVA-TAMOXIFEN

- Prenez TEVA-TAMOXIFEN en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- Il est important que vous continuiez à prendre TEVA-TAMOXIFEN même si vous commencez à vous sentir mal. Ne cessez pas de le prendre et ne modifiez pas la posologie sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Veillez à demeurer sous les soins de votre professionnel de la santé pendant que vous prenez TEVA-TAMOXIFEN.

Dose habituelle :

La dose quotidienne de TEVA-TAMOXIFEN recommandée est de 20 mg à 40 mg en une seule prise ou en deux doses fractionnées. On doit toujours utiliser la dose efficace la plus faible. Votre professionnel de la santé vous indiquera quelle dose de TEVA-TAMOXIFEN prendre et quand prendre le médicament.

Surdosage

Si vous, ou une personne dont vous prenez soin, pensez avoir pris trop de TEVA-TAMOXIFEN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous sautez une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose manquée.

Effets secondaires possibles de TEVA-TAMOXIFEN

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-TAMOXIFEN. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Bouffées de chaleur
- Démangeaisons dans la région du vagin
- Pertes vaginales
- Nausées, vomissements, diarrhée et constipation
- Goût déplaisant dans la bouche, perte du goût ou dédain pour la nourriture
- Maux de tête
- Sensation de tête légère
- Modifications sensorielles (y compris altération du goût et engourdissement ou picotements de la peau)
- Chute des cheveux ou des poils
- Crampes dans les jambes
- Picotements, engourdissement ou peau qui démange
- Douleur musculaire
- Fatigue et faiblesse
- Perturbation de la fonction menstruelle, règles irrégulières ou absentes
- Dépression
- Augmentation du taux de lipides dans le sang, accompagnée parfois de douleur ou de sensibilité dans la partie supérieure de l'abdomen

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Rétention liquidienne (accumulation excessive de liquide dans l'organisme) : enflure des mains, des pieds ou des chevilles	✓		
FRÉQUENT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : étourdissements, sensation de fatigue et		✓	

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
de faiblesse, perte d'énergie, essoufflement			
Cataractes (modifications de la cornée ou maladie de la rétine) : perturbation de la vue ou difficulté à bien voir les choses		✓	
Altérations de l'endomètre (masse non cancéreuse dans le revêtement interne du vagin) : saignement vaginal, règles irrégulières avec saignements abondants		✓	
Stéatose hépatique (infiltration de lipides dans les cellules du foie) : fatigue, malaise, gêne abdominale haute, sensation générale de malaise, avec ou sans ictère (jaunissement des yeux et de la peau)		✓	
Réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques) : Survenue d'une urticaire			✓
Événements cérébrovasculaires ischémiques (AVC) : engourdissement, paralysie ou faiblesse des bras ou des jambes, étourdissement ou confusion, dysarthrie ou aphasie, difficulté soudaine à marcher, difficulté à tenir des objets			✓
Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques (tests de sang montrant une élévation des enzymes hépatiques) : douleur abdominale, nausées, vomissements, distension abdominale avec ou sans ictère (jaunissement de la peau et des yeux)		✓	
Réaction cutanée de rappel après radiothérapie (inflammation de la peau due aux radiations) : rougeur, desquamation, enflure et/ou formation d'ampoules dans les zones cutanées ayant été exposées à la radiothérapie		✓	
Événements thromboemboliques, comprenant la thrombose veineuse profonde, la thrombose microvasculaire et l'embolie pulmonaire (formation de caillots dans les vaisseaux sanguins) : douleur, enflure ou rougeur du mollet ou de la jambe, pouvant indiquer la présence d'un caillot dans les veines profondes de la jambe. Douleur thoracique ou essoufflement, pouvant indiquer la			✓

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
présence d'un caillot dans les poumons.			
Poussée tumorale (inflammation visible de la tumeur) : augmentation de la douleur osseuse et tumorale		✓	
Fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses dans l'utérus) : saignement vaginal, inconfort au niveau du bassin ou règles irrégulières avec saignements abondants		✓	
PEU FRÉQUENT			
Cancer de l'endomètre (cancer du revêtement interne de l'endomètre) : saignement vaginal, inconfort au niveau du bassin ou règles irrégulières avec saignements abondants		✓	
Hypercalcémie (augmentation des taux sanguins de calcium) : nausées, vomissements ou soif excessifs		✓	
Pneumopathie interstitielle (inflammation des poumons) : essoufflement et toux		✓	
Leucopénie (nombre de globules blancs peu élevé) : maux corporels, sensation de fatigue, fièvre, symptômes pseudogrippaux, infections		✓	
Cirrhose du foie (cicatrisation du foie) : sensation générale de malaise, avec ou sans ictère (jaunissement de la peau et des yeux)		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense et prolongée, avec ou sans vomissements, qui peut irradier vers le dos, douleur ou sensibilité dans la partie supérieure de l'abdomen		✓	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang); saignement, contusion, fatigue, faiblesse		✓	
Troubles visuels, comprenant cristaux rétiens, œdème maculaire et kératopathie (vue anormale, rougeur oculaire et lésion rétinienne) : changement de la couleur des yeux, difficulté à voir la nuit ou en éclairage faible, douleur oculaire, enflure et rougeur oculaires, larmoiement, altérations visuelles et sensibilité à la lumière		✓	

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs) et Neutropénie (diminution du nombre de neutrophiles) : maux corporels, sensation de fatigue, fièvre, symptômes pseudogrippaux, infections		√	
Œdème de Quincke (enflure due à une réaction allergique) : difficulté à respirer, avec ou sans enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge et/ou enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant causer de la difficulté à avaler			√
Pemphigoïde bulleuse (ampoules volumineuses remplies de liquide siégeant sur la peau) : rougeur, démangeaison de la peau et/ou formation d'ampoules sur la peau, les lèvres, dans les yeux ou la bouche			√
Lupus érythémateux cutané (inflammation de la peau) : éruption cutanée ou rougeur dans les régions exposées à la lumière		√	
Vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins) : taches rouges sur la peau, qui ne changent pas de couleur à la pression, marques cutanées ressemblant à une contusion, élevures cutanées		√	
Endométriose (prolifération anormale du revêtement de l'utérus) : règles douloureuses avec saignements excessifs, douleur lors de la miction ou malaise/inconfort pelvien		√	
Érythème polymorphe (réaction allergique cutanée) : taches cutanées surélevées rouges ou pourpres, dont le centre peut présenter une ampoule ou une croûte, et qui peuvent être accompagnées d'une démangeaison ou d'une sensation de brûlure légère; possibilité d'enflure des lèvres			√
Anomalies hépatiques, comprenant la cholestase, l'hépatite, l'insuffisance hépatique, des lésions hépatocellulaires, la nécrose hépatique (lésion			

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
hépatique) : sensation générale de malaise, avec ou sans ictère (jaunissement de la peau et des yeux), nausées et vomissements		√	
Neuropathie optique, comprenant la névrite optique (lésion du nerf optique); vue embrouillée, cécité		√	
Kystes ovariens (augmentation du volume des ovaires) : pression, ballonnement, enflure ou douleur dans la partie inférieure de l'abdomen du côté du kyste		√	
Porphyrie cutanée tardive (lésions cutanées) : formation d'ampoules cutanées dans les régions exposées à la lumière		√	
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (réactions cutanées graves) : fièvre, rougeur, formation d'ampoules et/ou desquamation pouvant toucher la peau, les lèvres, les yeux, la bouche, les conduits nasaux ou les organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'enflure des glandes			√
Cancer utérin (cancer de l'utérus) : saignement vaginal, inconfort pelvien, règles irrégulières avec saignements abondants		√	
Polypes vaginaux (masse non cancéreuse dans le revêtement interne du vagin) : saignement vaginal, inconfort pelvien, règles irrégulières avec saignements abondants		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

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

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez TEVA-TAMOXIFEN à la température ambiante (15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-TAMOXIFEN :

- Communiquez avec votre professionnel de santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>). Vous pouvez également composer le 1-800-268-4127, poste 3 ou écrire à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, 30 Novopharm Court, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 03 novembre 2021