

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT****INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS****<sup>PR</sup>APO-TAMOX****Comprimés de tamoxifène****Comprimés à 10 mg et 20 mg de tamoxifène (sous forme de citrate de tamoxifène), voie orale****British Pharmacopoeia (BP)****ANTINÉOPLASIQUE****APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9****DATE DE L'HOMOLOGATION INITIALE :  
17 octobre 1989****DATE DE RÉVISION :  
21 Janvier 2022**

Numéro de contrôle : 255549

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

|  |              |
|--|--------------|
| 2 CONTRE-INDICATIONS                                 | Janvier 2022 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire | Janvier 2022 |

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

|  |           |
|--|-----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>                    | <b>2</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>                        | <b>4</b>  |
| <b>1. INDICATIONS .....</b>  | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants.....   | 4         |
| <b>2. CONTRE-INDICATIONS .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>3. ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>                          | <b>5</b>  |
| <b>4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>  | <b>5</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques .....  | 5         |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....                                    | 5         |
| 4.4 Administration .....   | 6         |
| 4.5 Dose oubliée .....   | 6         |
| <b>5. SURDOSE.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>6. FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET<br/>    CONDITIONNEMENT .....</b> | <b>6</b>  |
| <b>7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>   | <b>6</b>  |
| 7.1 Populations particulières .....  | 10        |
| 7.1.1 Femmes enceintes.....  | 10        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent.....  | 10        |
| 7.1.3 Enfants.....   | 10        |
| <b>8. EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>  | <b>10</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| 8.1 Aperçu des effets indésirables .....   | 10        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....                  | 11        |
| 8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques ..... | 13        |
| 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....         | 16        |
| <b>9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>   | <b>17</b> |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....                                     | 17        |
| 9.4 Interactions médicament-médicament .....   | 17        |
| <b>10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>  | <b>18</b> |
| 10.1 Mode d'action.....  | 18        |
| 10.2 Pharmacodynamie .....   | 18        |
| 10.3 Pharmacocinétique .....   | 19        |
| <b>11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>                              | <b>19</b> |
| <b>12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>                          | <b>19</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                                 | <b>20</b> |
| <b>13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>                                      | <b>20</b> |
| <b>14. ESSAIS CLINIQUES.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>15. MICROBIOLOGIE .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>17. MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE.....</b>                                  | <b>27</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>                   | <b>28</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1. INDICATIONS

APO-TAMOX (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 des œstrogènes;
- comme traitement chez les femmes dont le cancer du sein hormonosensible est localement avancé ou métastatique.

#### 1.1 Enfants

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

### 2. CONTRE-INDICATIONS

APO-TAMOX (citrate de tamoxifène) est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

APO-TAMOX ne doit pas être employé pendant la grossesse. Un petit nombre d'avortements spontanés, de malformations congénitales et de morts fœtales 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 qu'elles prennent APO-TAMOX ni au cours des neuf mois qui suivent la fin du traitement et d'utiliser une méthode de barrière 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 pour le fœtus si elles deviennent enceintes pendant qu'elles prennent APO-TAMOX ou dans les deux mois qui suivent la fin du traitement.

Dans le cadre de la prévention (indication non approuvée au Canada), APO-TAMOX est contre-indiqué chez les patientes ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (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 DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par citrate de tamoxifène a été associé à des événements graves menaçant le pronostic vital, dont des cas de tumeur maligne de l'utérus, d'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 d'APO-TAMOX pour la prévention du cancer du sein n'est pas une indication approuvée au Canada. Dans l'essai NSABP P-1, le risque relatif 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 ont été mortels dans certains cas. Les professionnels de la santé doivent connaître les risques associés au traitement par APO-TAMOX et en discuter avec leurs patientes.

LES BIENFAITS DU TRAITEMENT PAR APO-TAMOX L'EMPORTENT SUR LES RISQUES CHEZ LA MAJORITÉ 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 APO-TAMOX (citrate de tamoxifène) dépend de la réponse de la patiente. Le traitement devrait être poursuivi tant que la réponse est favorable.

En présence d'une progression évidente de la maladie, il convient d'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 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 répondu au médicament ont dû être traitées pendant quatre mois ou plus, avant que l'on puisse noter une réponse objective certaine.

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose quotidienne recommandée d'APO-TAMOX est de 20 à 40 mg, en une ou deux doses fractionnées. On doit utiliser la plus faible dose efficace. On recommande un traitement de 5 ans pour un cancer de stade précoce. La durée optimale du traitement reste à déterminer.

**Il n'est pas recommandé de diviser le comprimé à 20 mg.**

**Enfants :** Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

#### 4.4 Administration

APO-TAMOX est destiné à une administration orale.

#### 4.5 Dose oubliée

Si une patiente oublie de prendre une dose, elle doit prendre une dose dès qu'elle se rend compte de son oubli. Elle ne doit pas prendre deux doses en même temps.

#### 5. SURDOSE

Jusqu'à maintenant, aucun cas de surdosage aigu n'a été relevé. Les effets possibles d'une surdose pourraient être des bouffées de chaleur, des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux. 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, une vidange gastrique est recommandée.

Selon des observations rapportées dans la documentation 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 la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison régional.

#### 6. FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations et composition

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/concentrations/composition | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|---|---|
| Orale                 | Comprimé à 10 mg et 20 mg                       | Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. |

APO-TAMOX (citrate de tamoxifène) en comprimés à 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg de tamoxifène (sous forme de citrate de tamoxifène). Les comprimés sont blancs ou blanc cassé, ronds et biconvexes, et portent l'inscription « APO » d'un côté et l'inscription « TAM » sur « 10 » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

APO-TAMOX (citrate de tamoxifène) en comprimés à 20 mg : chaque comprimé contient 20 mg de tamoxifène (sous forme de citrate de tamoxifène). Les comprimés sont blancs ou blanc cassé, biconvexes, de forme allongée, et portent l'inscription « APO » d'un côté et les inscriptions « TAM » et « 20 » séparées par une rainure sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 et de 250 comprimés.

#### 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

## Généralités

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

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) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## Carcinogénèse et mutagenèse

Une hausse de l'incidence des tumeurs malignes utérines a été signalée en association avec le traitement par le citrate de tamoxifène. Le mécanisme sous-jacent est inconnu, mais il pourrait être lié aux effets semblables à ceux des œstrogènes du citrate de tamoxifène. La plupart des tumeurs malignes 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 du citrate de tamoxifène depuis longtemps (deux ans et plus) par rapport à celles qui ne le prennent pas.

Une incidence 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. L'incidence 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 recevant ou ayant déjà reçu APO-TAMOX et qui présente des symptômes gynécologiques anormaux, notamment un saignement vaginal, doit être examinée sans délai.

Les taux d'incidence des événements suivants ont été estimés à partir d'une étude clinique à long terme, l'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 du citrate de tamoxifène soit un placebo pour la prévention du cancer du sein. Les cas de tumeur maligne utérine ont été classés selon qu'ils étaient des adénocarcinomes de l'endomètre ou des sarcomes utérins. Le risque relatif 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.

Lors d'une étude d'oncogénicité de deux ans, on a signalé des carcinomes hépatocellulaires chez des rats ayant reçu du citrate de tamoxifène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). En outre, on a signalé des cas de tumeurs gonadiques chez les souris ayant reçu du citrate de tamoxifène dans des études de longue durée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La pertinence clinique de ces données sur le cancer est inconnue.

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**

Un risque accru d'AVC s'est avéré relié à l'administration de citrate de tamoxifène chez des patientes à haut risque traitées pour la prévention du cancer du sein. L'emploi du citrate de tamoxifène pour la prévention du cancer du sein n'est pas une indication approuvée au Canada.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable qu'APO-TAMOX nuise à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Toutefois, on a rapporté des cas de fatigue et d'asthénie associés à l'emploi de citrate de tamoxifène, et les patientes qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence si elles conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

### **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. On doit évaluer au plus tôt tout symptôme d'hypercalcémie. Il faut effectuer des dosages périodiques du calcium sérique chez les patientes porteuses de métastases osseuses, et ce, au cours des premières semaines du traitement par le citrate de tamoxifène. En cas d'hypercalcémie, il faut prendre les mesures appropriées et, si celle-ci est marquée, arrêter le traitement par APO-TAMOX.

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

La douleur osseuse, si elle survient, peut nécessiter l'emploi d'analgésiques

### **Sang**

APO-TAMOX doit être employé avec prudence chez les patientes présentant une thrombopénie ou une leucopénie. On a observé occasionnellement des baisses du nombre de plaquettes, celui-ci se situant généralement entre 80 000 et 90 000/mm<sup>3</sup>, rarement moins, pendant le traitement par le citrate de tamoxifène. Cependant, on n'a pas signalé de tendance à l'hémorragie, et le nombre de plaquettes est redevenu normal, même avec la poursuite du traitement par le citrate de tamoxifène

Des cas peu fréquents de leucopénie ou de thrombopénie, parfois en association avec de l'anémie, ont été signalés. Des cas de neutropénie, y compris des cas d'agranulocytose, ont été également signalés en de rares occasions.

Des formules sanguines complètes, dont des numérations plaquettaires, doivent être réalisées périodiquement

Une augmentation de l'incidence de thromboembolies, y compris de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires, a été notée fréquemment à l'emploi du citrate de tamoxifène (voir 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**). Lorsque le citrate de tamoxifène est administré en concomitance avec une chimiothérapie, la fréquence des effets thromboemboliques peut s'en trouver accrue (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Concernant le traitement du cancer du sein, les risques et les bienfaits d'APO-TAMOX doivent être considérés soigneusement chez les femmes ayant des antécédents de thromboembolie.

Étant donné que le citrate de tamoxifène a été associé à des taux accrus d'événements thromboemboliques, APO-TAMOX 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 l'intervention chirurgicale (15 % et 0,4 %, respectivement). En ce qui concerne les pertes totales du lambeau, 90 % d'entre elles étaient attribuables à une thrombose veineuse ou artérielle. Il convient d'envisager l'arrêt temporaire de l'administration d'APO-TAMOX avant de procéder à une reconstruction mammaire microvasculaire différée après une évaluation minutieuse des bienfaits et des risques de chaque patiente.

L'emploi concomitant de citrate de tamoxifène et d'anticoagulants coumariniques pourrait provoquer un surcroît notable de l'effet anticoagulant (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de gamma-glutamyl-transpeptidase (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 signalées comprenaient la stéatose hépatique, la cholestase et l'hépatite, l'insuffisance hépatique, la cirrhose et l'atteinte hépatocellulaire (notamment la nécrose hépatique). À l'occasion, des cas de kystes hépatiques et de péliose hépatique ont également été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé de surveiller le bilan de la fonction hépatique durant le traitement par APO-TAMOX.

### **Système immunitaire**

Des réactions d'hypersensibilité, y compris de rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de vascularite cutanée, de pemphigoïde bulleuse et d'œdème de Quincke, ont été signalées (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Chez les patientes ayant un œdème de Quincke héréditaire, APO-TAMOX pourrait provoquer ou exacerber les symptômes d'œdème de Quincke (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Le statut des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone doit être établi au moyen d'une épreuve de laboratoire validée.

### **Appareil locomoteur**

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 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Fonction visuelle**

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

Les troubles visuels comprennent des cristaux rétiens, de l'œdème maculaire et de la kératopathie; de rares cas de modifications de la cornée ont été signalés. 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](#)). Il faut aviser les patientes d'obtenir des soins médicaux si elles éprouvent tout trouble visuel.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Des troubles de la fonction menstruelle, notamment des cas d'oligoménorrhée et d'aménorrhée, ont été observés chez une proportion de femmes non ménopausées traitées par le citrate de tamoxifène pour un cancer du sein. Les données disponibles indiquent que le cycle menstruel retourne à la normale après l'arrêt du traitement chez certaines femmes qui ont reçu 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 particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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 d'APO-TAMOX devrait être fondée sur l'importance du médicament pour la mère.

### **7.1.3 Enfants**

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

## **8. EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets secondaires 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 ou 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 troubles 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

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination et l'approximation des taux de réactions indésirables aux médicaments en situation réelle.

Sauf indication contraire, les catégories de fréquence suivantes ont été calculées à partir du nombre de manifestations indésirables signalées dans le groupe témoin d'une vaste étude de phase III au cours de laquelle 3 094 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 le chercheur n'a pas été pris en compte.

**Tableau 2 Effets indésirables associés au citrate de tamoxifène\***

| Fréquence                             | Système, appareil ou organe                                  | Effet indésirable  |
|---------------------------------------|--|--|
| <b>Très fréquents</b><br><br>(≥ 10 %) | Troubles gastro-intestinaux                                  | • Nausées  |
|                                       | Troubles généraux et réactions au point d'administration     | • Fatigue/asthénie   |
|                                       | Troubles du métabolisme et de la nutrition                   | • Rétention aqueuse  |
|                                       | Troubles psychiatriques                                      | • Dépression   |
|                                       | Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires | • Saignements vaginaux<br>• Pertes vaginales<br>• Éruption cutanée                         |
|                                       | Troubles de la peau et du tissu sous-cutané                  | • Bouffées de chaleur  |
| <b>Fréquents</b><br>(≥ 1 % et < 10 %) | Troubles de l'appareil vasculaire                            |  |
|                                       | Troubles hématologiques et du système lymphatique            | • Anémie   |
|                                       | Troubles oculaires   | • Cataractes<br>• Rétinopathie<br>• Réactions d'hypersensibilité                           |
|                                       | Troubles du système immunitaire<br>Examens diagnostiques     | • Taux élevé de triglycérides  |
|                                       | Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif        | • Crampes aux jambes<br>• Myalgie<br>• Fibromes utérins<br>• Poussée tumorale <sup>a</sup> |
|                                       | Tumeurs bénignes, malignes et non précisées                  | • Accidents vasculaires cérébraux ischémiques  |
|                                       | Troubles du système nerveux                                  | • Céphalée   |

| Fréquence | Système, appareil ou organe  | Effet indésirable   |
|-----------|--|---|
|           |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensation ébrieuse</li> <li>• Paresthésie</li> </ul>   |
|           | Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit vulvaire</li> <li>• Modifications de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)</li> </ul>                            |
|           | Troubles de la peau et du tissu sous-cutané<br>Troubles gastro-intestinaux | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecie</li> <li>• Vomissements</li> <li>• Diarrhée</li> <li>• Constipation</li> </ul>  |
|           | Troubles hépatobiliaires   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changements des taux d'enzymes hépatiques</li> <li>• Stéatose hépatique</li> </ul>   |
|           | Plusieurs systèmes, appareils ou organes                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Événements thromboemboliques (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose microvasculaire et embolie pulmonaire)</li> </ul> |

- \* 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 de l'étude ATAC (un essai à répartition aléatoire et à double insu comparant ARIMIDEX au citrate de tamoxifène).
- 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 ponctuelle (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 ».

On a observé des éruptions cutanées et, fréquemment, des réactions d'hypersensibilité.

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

Une paresthésie (picotements, sensations de piqûre et engourdissement de la peau) a été fréquemment rapportée par des patientes recevant du citrate de tamoxifène.

Des données probantes indiquent une hausse de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des événements thromboemboliques, y compris des cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, pendant le traitement par le citrate de

tamoxifène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une hausse de la fréquence des thromboses microvasculaires a également été signalée 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 administré en association avec des agents cytotoxiques, le risque d'événements thromboemboliques est accru.

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'emploi de certains agents hormonaux dans le traitement du cancer du sein a été associé à la myalgie, laquelle a été signalée chez les patientes qui recevaient du citrate de tamoxifène durant des essais cliniques. Dans les essais cliniques, la fréquence des cas de myalgie était comparable chez les patientes traitées par le tamoxifène et celles recevant un inhibiteur de l'aromatase connu pour être associé à cet effet.

Une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de gamma-glutamyl-transpeptidase (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 signalées comprenaient la stéatose hépatique.

Des cas de fatigue et d'asthénie ont été signalés très fréquemment chez les patientes recevant du citrate de tamoxifène.

### 8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

| <b>Fréquence</b>                               | <b>Système, appareil ou organe</b>                  | <b>Effet indésirable</b>  |
|--|---|---|
| <b>Peu fréquents<br/>(≥ 0,1 % et &lt; 1 %)</b> | Troubles hématologiques et du système lymphatique   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie</li> <li>• Leucopénie</li> <li>• Pancytopénie</li> </ul>            |
|  | Troubles oculaires                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de la vue</li> </ul>  |
|  | Troubles gastro-intestinaux                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancréatite</li> </ul>   |
|  | Troubles du métabolisme et de la nutrition          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcémie (chez les patientes présentant des métastases osseuses)</li> </ul> |
|  | Tumeurs bénignes, malignes et non précisées         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de l'endomètre</li> </ul>   |
|  | Troubles du système nerveux                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysgueusie</li> </ul>  |
|  | Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie interstitielle</li> </ul>  |

---

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Rares</b><br>(≥ 0,01 % et<br>< 0,1 %) | Troubles hépatobiliaires                          | • Cirrhose  |
|  | Troubles hématologiques et du système lymphatique | • Neutropénie <sup>a</sup>  |
|  | Troubles oculaires                                | • Agranulocytose <sup>a</sup><br>• Modifications de la cornée<br>• Neuropathie optique <sup>a</sup> |

**Tableau 3 Effets indésirables associés au citrate de tamoxifène\***

| Fréquence | Système, appareil ou organe   | Effet indésirable   |
|-----------|---|---|
|           | Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) | • Sarcome utérin (tumeurs mullériennes mixtes malignes pour la plupart) <sup>a</sup>  |
|           | Troubles de la reproduction et troubles mammaires                         | • Polypes vaginaux <sup>a</sup><br>• Endométriose <sup>a</sup><br>• Gonflement de kystes ovariens <sup>a</sup>  |
|           | Troubles du système nerveux   | • Névrite optique   |
|           | Troubles hépatobiliaires  | • Hépatite<br>• Cholestase <sup>a</sup><br>• Insuffisance hépatique <sup>a</sup><br>• Atteinte hépatocellulaire <sup>a</sup><br>• Nécrose hépatique <sup>a</sup>  |
|           | Troubles de la peau et du tissu sous-cutané                               | • Œdème de Quincke<br><br>• Syndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup><br>• Vascularite cutanée <sup>a</sup><br>• Pemphigoïde bulleuse <sup>a</sup><br>• Érythème polymorphe <sup>a</sup><br>• Lupus érythémateux cutané <sup>b</sup> |
|           | Troubles congénitaux, familiaux et génétiques                             | • Porphyrie cutanée tardive <sup>b</sup>  |

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

<sup>a</sup> La fréquence exacte est inconnue, mais on sait que ces effets sont survenus chez  $\leq 0,1$  % des participantes de l'étude ATAC (un essai à répartition aléatoire et à double insu comparant ARIMIDEX au citrate de tamoxifène).

<sup>b</sup> La manifestation n'a pas été observée 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 ponctuelle (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 et tumorale ainsi qu'une poussée locale de la maladie ont également été notées. Ces manifestations sont parfois associées à une bonne réponse de la tumeur. Les patientes dont les tissus mous sont touchés peuvent constater la progression soudaine de l'étendue des lésions préexistantes, parfois accompagnée d'un érythème marqué sur les lésions ou en périphérie, ou encore l'apparition de nouvelles lésions. Lorsqu'elles se produisent, la douleur osseuse ou la poussée de la maladie surviennent peu après le début du

traitement par le citrate de tamoxifène et, en général, disparaissent rapidement. Peu fréquemment, des patientes atteintes de métastases osseuses ont présenté une hypercalcémie au début du traitement (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 recevant 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 le citrate de tamoxifène.

Des cas de baisse du nombre de plaquettes ont été rapportés peu fréquemment, celui-ci se situant généralement entre 80 000 et 90 000 par mm<sup>3</sup>, mais parfois moins, chez les patientes prenant du citrate de tamoxifène.

Des cas peu fréquents de leucopénie ou de thrombopénie, 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 l'atteinte hépatocellulaire (notamment la nécrose hépatique). À l'occasion, des cas de kystes hépatiques et de péliose hépatique ont également été signalés.

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

Un dégoût pour la nourriture a été observé de manière peu fréquente chez les patientes recevant du citrate de tamoxifène.

Des cas de lupus érythémateux cutané et de porphyrie cutanée tardive ont été observés, quoique rarement, chez les patientes recevant du citrate de tamoxifène. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes.

### **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation du citrate de tamoxifène :

**Système immunitaire** : Cas d'exacerbation de l'œdème de Quincke chez des patientes ayant un œdème de Quincke héréditaire

**Appareil locomoteur** : Myalgie

**Psychiatrie** : Dépression

**Peau et tissus sous-cutanés** : Nécrolyse épidermique toxique

Des cas de réaction cutanée de rappel après radiothérapie ont été observés chez les patientes recevant du citrate de tamoxifène après la commercialisation du produit. Cette réaction est habituellement réversible à l'arrêt temporaire du traitement, et la réinstauration de ce dernier pourrait entraîner une réaction plus bénigne. Dans la plupart des cas, le traitement par le citrate de tamoxifène a été poursuivi.

## 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On sait que la déméthylation, catalysée par le CYP 3A4, est en grande partie responsable du métabolisme du citrate de tamoxifène chez l'humain. Une interaction pharmacocinétique avec la rifampicine, inducteur du CYP 3A4, comportant une réduction des taux plasmatiques de citrate de tamoxifène a été mentionnée dans la documentation médicale. On ne connaît pas la pertinence clinique de cette observation.

Dans la documentation médicale, on a signalé une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, entraînant une réduction du taux plasmatique d'un métabolite actif du citrate de tamoxifène, le 4-N-hydroxy-desméthyltamoxifène (endoxifène). L'emploi à long terme d'inhibiteurs du CYP2D6 peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'un métabolite actif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

APO-TAMOX (citrate de tamoxifène) est un promédicament nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6. On note une faible activité du CYP2D6 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 à long terme d'inhibiteurs du CYP2D6 pouvant nuire à l'efficacité du citrate de tamoxifène doit être évité, si possible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les interactions énumérées ci-dessous ont été observées lors d'études d'interactions médicamenteuses ou signalées dans des rapports de cas, ou constituent

d'éventuelles interactions qui pourraient être intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

L'emploi concomitant de citrate de tamoxifène et d'anticoagulants coumariniques peut provoquer un surcroît notable de l'effet anticoagulant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En pareil cas, on recommande de surveiller de près le temps de prothrombine.

Lorsque le citrate de tamoxifène est administré en association avec des agents cytotoxiques, le risque d'événements thromboemboliques est accru (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. L'administration concomitante d'anastrozole et de citrate de tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein a réduit la concentration plasmatique d'anastrozole de 27 %, par comparaison à l'administration de l'anastrozole seul. Toutefois, on ne connaît pas la portée clinique de cette réduction.

## 10. 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-œstrogéniques. Ses effets anti-œstrogéniques tiennent à sa capacité d'entrer en compétition avec les œstrogènes au niveau des sites de liaison 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 modèle de rat, le citrate de tamoxifène semble exercer ses effets antitumoraux en se liant aux récepteurs d'œstrogènes.

Dans des cytosols provenant d'adénocarcinomes utérins et mammaires humains ainsi que d'endomètres humains, le tamoxifène entre en compétition avec l'œstradiol pour se lier aux protéines réceptrices des œstrogènes.

### 10.2 Pharmacodynamie

On a montré, dans les cas de tumeurs mammaires présentant des récepteurs d'œstrogènes ou de statut inconnu quant à ces récepteurs chez la femme, qu'un traitement adjuvant par le citrate de tamoxifène réduisait significativement la récurrence du cancer et améliorait la survie à 10 ans; l'effet est significativement plus évident après un traitement de cinq ans qu'après un traitement d'un ou de deux ans. Dans une large mesure, 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 sur le plan histologique, les résultats variaient parfois de 0 à 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 selon les méthodes actuelles.

Le manque apparent de corrélation entre la présence de récepteurs d'œstrogènes et la réponse clinique peut également s'expliquer par les récentes données probantes *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 montré que le citrate de tamoxifène a une faible affinité pour les récepteurs d'androgènes et agit sur un site de liaison 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 parties 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 médicament est excrété surtout sous forme de conjugués, dont 30 % se retrouvent 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 concentrations maximales de 0,06 à 0,14 µg/mL, de 3 à 7 heures après l'administration. Il ne restait plus que 20 à 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. La persistance de la radioactivité dans le sang et la prolongation de l'excrétion fécale seraient attribuables à la circulation entérohépatique.

## 11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière.

## 12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

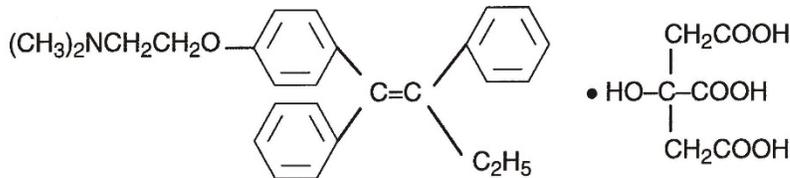
### 13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : citrate de tamoxifène

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

Formule développée :



Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{32}H_{37}NO_8$  563,62 g/mol

APO-TAMOX est l'isomère trans d'un dérivé de triphényléthylène.

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

### 14. ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

Les données originales sur lesquelles l'approbation des indications est fondée ne sont pas disponibles.

#### 14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique, portant sur le comprimé Apo-Tamox (citrate de tamoxifène) à 20 mg (Apotex Inc.) et le comprimé Nolvadex®-D (citrate de tamoxifène) à 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 20 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

## RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Tamoxifène<br>(1 x 20 mg)<br>Données d'observation<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV %)  |                           |                           |                                       |                                    |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Paramètre   | Substance à l'étude*      | Substance de référence†   | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| ASC <sub>0-72 h</sub><br>(ng•h/mL)  | 959,3<br>971,8 (16,1)     | 962,1<br>976,8 (17,5)     | 99,7                                  | 95,2 à 104,4                       |
| ASC <sub>i</sub><br>(ng•h/mL)   | 1 491,1<br>1 531,3 (23,4) | 1 503,3<br>1 551,0 (24,5) |                                       |                                    |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 32,4<br>33,2 (21,3)       | 34,3<br>35,5 (26,0)       | 94,3                                  | 88,6 à 100,4                       |
| T <sub>max</sub> § (h)  | 5,8 (30,3)                | 4,9 (20,4)                |                                       |                                    |
| T <sub>1/2</sub> § (h)  | 51,3 (23,8)               | 52,3 (21,5)               |                                       |                                    |
| * APO-TAMOX (citrate de tamoxifène) en comprimés à 20 mg (Apotex Inc.)<br>† Nolvadex®-D (citrate de tamoxifène) en comprimés à 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)<br>§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement. |                           |                           |                                       |                                    |

### 15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

### 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

Le citrate de tamoxifène a entraîné une faible toxicité aiguë chez toutes les espèces animales étudiées, soit la souris, le rat, le lapin et le ouistiti. La DL<sub>50</sub> orale aiguë est supérieure à 1 g/kg chez toutes ces espèces.

### Études de toxicité à doses multiples

On a effectué des études de toxicité chronique sur des rats, des chiens et des ouistitis. 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 mâles 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.

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 d'isomères *cis* et *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 :

Les testicules de tous les chiens traités étaient atrophiques. 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 attribuable à 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 prenant 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 concordent avec 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 prolongée de citrate de tamoxifène chez le ouistiti, 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 et lié à la dose a été la formation de follicules kystiques dans les ovaires des femelles du groupe ayant reçu 8,0 mg/kg.

#### Cancérogénicité

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité 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 de 20 à 40 mg/jour chez l'humain). On a signalé la présence d'hépatocarcinomes à toutes les doses. L'incidence 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 l'incidence des cataractes reliée à la dose.

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 réalisé 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 étude subséquente de 14 mois, on a administré une dose de 0,1 mg/kg dans le but de comparer les effets de faibles doses des formes cis et trans et du mélange cis-trans de citrate de tamoxifène avec ceux du stilbœstrol et de 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 sont venues à présenter 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.

#### Génotoxicité

Le citrate de tamoxifène a présenté des effets génotoxiques au cours de certains essais *in vitro* et d'essais de génotoxicité *in vivo* chez des rongeurs.

#### Mutagénicité

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

### Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des 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 foetal du système reproducteur, le tamoxifène a été associé à des changements semblables à ceux causés par l'œstradiol, l'éthinylœstradiol, le clomifène 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* dont le risque de présenter un adénocarcinome à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus est de 1 sur 1 000. Seul 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. On a entrepris des études de tératogénicité chez des rats et des lapins. Cependant, comme le citrate de tamoxifène inhibe les implantations, certaines difficultés ont été éprouvées au cours de ces travaux. Chez les rates, on a utilisé une dose 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 attribuable au produit a été constatée chez les rats et consistait en une déformation réversible des côtes dont l'incidence, dans certaines conditions, pouvait atteindre 50 %.

### Toxicologie particulière

On a effectué une autre étude de deux mois sur des rats afin de comparer l'activité 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 a 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 mois additionnels. Après les trois mois de traitement, on a observé des changements dans les ovaires et l'utérus semblables à ceux décrits plus haut. Ces changements n'apparaissaient pas chez les rates non traitées avec du citrate de tamoxifène pendant les trois mois additionnels.

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 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.

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<sup>e</sup> jour de la gestation, puis sacrifiées le 19<sup>e</sup> ou le 20<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> jour de la gestation et retiré les fœtus par césarienne le 22<sup>e</sup> jour. Les petits ont immédiatement été confiés à des animaux témoins jusqu'à la période de sevrage, puis on les a sacrifiés et examinés pour vérifier s'ils avaient des cataractes. Les résultats des deux premiers tests n'ont indiqué aucune augmentation significative 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. Dans le troisième test, chez les nouveau-nés mis en nourrice, la fréquence des cataractes causées par le clomifène était de 9,5 %.

### Effets anti-œstrogéniques

Chez les espèces où le citrate de tamoxifène exerce une activité anti-œstrogénique, cette propriété se manifeste de diverses façons. Ainsi, chez les rates stérilisées, 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 utérotrorpique des œstrogènes chez les rates immatures.

Chez les rates également, le citrate de tamoxifène peut mettre fin à un début de gestation 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. Selon les données probantes, le citrate de tamoxifène exerce une activité anti-œstrogénique à la dose la plus faible permettant d'empêcher l'implantation. 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 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-œstrogénique du citrate de tamoxifène est mise en évidence par la réponse de la région périnéale (« peau sexuelle ») aux œstrogènes. Les femelles matures de cette espèce ont des menstruations régulières, 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 causé par les œstrogènes endogènes et ne se rencontre pas chez les animaux ovariectomisés, à moins qu'on ne leur administre des œstrogènes. Chez la femelle macaque 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 stérilisées) d'inhiber la réponse aux œstrogènes suffise à expliquer les effets mentionnés ci-dessus chez les animaux non stérilisés 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 stérilisées une augmentation limitée du poids de l'utérus et une kératinisation partielle du vagin, ce qui indique qu'il exerce une certaine activité œstrogénique. Chez une autre espèce, la souris, il joue un rôle œstrogénique, sans aucune activité anti-œstrogénique démontrable, quelle que soit la dose.

## 17. MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

<sup>PR</sup>NOLVADEX®-D (comprimés de citrate de tamoxifène, BP) 20 mg. Numéro de contrôle : 254849, monographie d'AstraZeneca Canada Inc. Date de révision : 8 décembre 2021.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

<sup>PR</sup> **APO-TAMOX**

#### **Comprimés de tamoxifène, BP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de prendre **APO-TAMOX** et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Informez votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-TAMOX**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Lors d'une étude sur la prévention du cancer du sein, APO-TAMOX a été associé à des événements graves mettant la vie en danger. Ces événements comprenaient ce qui suit : cancer utérin, accident vasculaire cérébral (AVC), blocage d'un vaisseau sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire) et formation de caillots de sang dans des veines profondes comme celles des jambes (thrombose veineuse profonde). Ces événements ont été mortels dans certains cas. **APO-TAMOX n'est pas approuvé au Canada pour la prévention du cancer du sein.**
- Les bienfaits d'APO-TAMOX l'emportent sur les risques chez la plupart des femmes qui reçoivent APO-TAMOX pour le traitement de leur cancer sein. Au Canada, APO-TAMOX est approuvé pour le traitement du cancer du sein (voir « Pourquoi utilise-t-on APO-TAMOX? »).
- Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions au sujet de votre traitement par APO-TAMOX et de tout effet secondaire potentiel.

#### **Pourquoi utilise-t-on APO-TAMOX?**

APO-TAMOX est utilisé chez les femmes pour traiter :

- le cancer du sein de stade précoce après une chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie chez les patientes dont les tumeurs présentent des récepteurs d'œstrogènes;
- le cancer du sein hormonosensible localement avancé ou métastatique.

APO-TAMOX peut seulement être utilisé pour les maladies susmentionnées.

#### **Comment APO-TAMOX agit-il?**

APO-TAMOX bloque les effets des hormones œstrogènes dans l'organisme. Le mode d'action exact du tamoxifène contre le cancer reste inconnu. Il pourrait être lié à la façon dont le tamoxifène bloque les effets des œstrogènes dans l'organisme.

### **Quels sont les ingrédients d'APO-TAMOX?**

Ingrédient médicamenteux : citrate de tamoxifène.

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

### **APO-TAMOX est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 10 mg et 20 mg de tamoxifène (sous forme de citrate de tamoxifène).

### **Ne prenez pas APO-TAMOX si :**

- vous êtes allergique au citrate de tamoxifène;
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient d'APO-TAMOX;
- vous êtes allergique à tout composant du contenant d'APO-TAMOX;
- vous êtes enceinte;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous avez déjà eu une embolie pulmonaire, c'est-à-dire qu'un vaisseau sanguin dans vos poumons a été obstrué;
- vous avez déjà eu des caillots de sang, notamment une thrombose veineuse profonde, c'est-à-dire que des caillots de sang se sont déjà formés dans des veines profondes, comme celles des jambes;
- vous prenez des médicaments appelés « anticoagulants », comme la warfarine, qui sont utilisés pour prévenir les caillots de sang;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous êtes exposée à un risque accru de cancer de l'endomètre.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-TAMOX, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament.**

### **Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous prenez ou avez pris récemment des médicaments antidépresseurs tels que la paroxétine, utilisée pour améliorer l'humeur ou atténuer les bouffées de chaleur;
- vous avez des cataractes ou d'autres problèmes oculaires;
- vous présentez une baisse du nombre de globules blancs ou de plaquettes dans votre sang;
- vous prenez des médicaments appelés « inhibiteurs de l'aromatase », utilisés comme traitement endocrinien, par exemple l'anastrozole, le létrozole ou l'exémestane;
- vous prenez des médicaments appelés « agents cytotoxiques », utilisés pour détruire les cellules cancéreuses;
- vous présentez des métastases osseuses ou un taux élevé de calcium (hypercalcémie);
- vous avez des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire. Il s'agit d'une maladie héréditaire où du liquide s'accumule en dehors des vaisseaux sanguins. La prise d'APO-TAMOX pourrait causer des symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou les aggraver.

## **Autres mises en garde à connaître :**

### **Grossesse :**

Avisez votre professionnel de la santé si vous avez l'intention de devenir enceinte ou si vous pensez l'être. Vous ne devez pas prendre APO-TAMOX si vous êtes enceinte. Ce produit pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace lorsque vous prenez APO-TAMOX et au cours des neuf mois qui suivent l'arrêt du traitement. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception efficaces.

### **Chirurgie de reconstruction mammaire :**

Avisez votre professionnel de la santé si vous avez l'intention de subir une chirurgie de reconstruction du sein appelée « reconstruction microvasculaire du sein ». Il s'agit d'une intervention dans laquelle votre propre tissu est utilisé pour modeler un nouveau sein. Elle peut avoir lieu des semaines ou des années après votre première chirurgie pour le cancer. La prise d'APO-TAMOX lorsque vous subissez une chirurgie de reconstruction microvasculaire du sein peut augmenter votre risque de complications.

### **Cancer utérin et endométrial et fibromes utérins :**

La prise d'APO-TAMOX peut augmenter votre risque de présenter un cancer utérin ou endométrial ou des fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses dans votre utérus). Avisez sans tarder votre professionnel de la santé si vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou d'autres symptômes gynécologiques (comme de la pression ou de la douleur dans le bassin) pendant le traitement par APO-TAMOX ou par la suite. En effet, plusieurs changements peuvent survenir dans la paroi interne de l'utérus et de l'endomètre, dont certains risquent d'être graves et pourraient aller jusqu'au cancer.

Si vous êtes hospitalisée, avisez le personnel médical que vous prenez APO-TAMOX.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

APO-TAMOX pourrait entraîner de la fatigue et de la faiblesse. Cela pourrait réduire votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, attendez de vous sentir bien de nouveau.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec APO-TAMOX :**

- médicaments appelés « inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) », utilisés pour traiter la dépression, comme la paroxétine, un inhibiteur connu du CYP2D6;
- médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine;

- agents cytotoxiques;
- médicaments appelés « inhibiteurs de l'aromatase », utilisés pour traiter le cancer du sein et comprenant l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane.

### **Comment prendre APO-TAMOX :**

- Prenez APO-TAMOX exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Il est important de continuer à prendre APO-TAMOX même si vous ne vous sentez pas bien. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Continuez à recevoir les soins de votre professionnel de la santé lorsque vous prenez APO-TAMOX.

### **Dose habituelle :**

La dose quotidienne recommandée d'APO-TAMOX est de 20 à 40 mg, en une ou deux prises. On doit utiliser la plus faible dose efficace. Votre professionnel de la santé vous indiquera quelle dose d'APO-TAMOX vous devez prendre et quand la prendre.

### **Surdose :**

Si vous pensez que vous avez pris trop d'APO-TAMOX (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée de ce médicament), communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-TAMOX?**

Les effets secondaires possibles d'APO-TAMOX ne sont pas tous énumérés ici. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Bouffées de chaleur
- Démangeaisons dans la région du vagin
- Pertes vaginales
- Nausées, vomissements, diarrhée et constipation
- Mauvais goût dans la bouche, perte de goût ou dégoût des aliments
- Céphalées
- Sensation de tête légère
- Modifications sensorielles (y compris modification du goût et engourdissement ou picotements de la peau)
- Perte de cheveux
- Crampes dans les jambes
- Picotements, sensations de piqûre ou engourdissement de la peau
- Douleur musculaire

- Fatigue et faiblesse
- Troubles de la fonction menstruelle, menstruations irrégulières ou absentes
- Taux accru de matières grasses dans le sang, parfois accompagné de douleur ou de sensibilité dans le haut de l'abdomen

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>  |  |              |   |
|--|--|--------------|---|
| Symptôme/effet   | Consultez votre professionnel de la santé. |              | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Cas graves seulement                       | Tous les cas |   |
| <b>TRÈS FRÉQUENT</b>   |  |              |   |
| <b>Dépression</b> : sensation de tristesse, dormir beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude, changements dans le poids, retrait des situations sociales, des réunions de famille et des activités avec les amis, baisse de la libido.              |  | ✓            |   |
| <b>Rétention liquidienne</b> (accumulation excessive de liquide à l'intérieur du corps) : enflure des mains, des pieds ou des chevilles.   | ✓  |              |   |
| <b>FRÉQUENT</b>  |  |              |   |
| <b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : étourdissements, sensation de fatigue et de faiblesse, perte d'énergie, essoufflement.   |  | ✓            |   |
| <b>Cataractes</b> (modifications de la cornée ou maladie de la rétine) : troubles de la vision ou difficulté à voir correctement.  |  | ✓            |   |
| <b>Modifications de l'endomètre</b> (masse non cancéreuse dans la paroi interne du vagin) : saignements vaginaux, menstruations irrégulières avec saignements abondants.   |  | ✓            |   |
| <b>Stéatose hépatique</b> (accumulation de lipides dans les cellules du foie) : fatigue, malaise, gêne dans le haut de l'abdomen, sensation générale de malaise, avec ou sans ictère (jaunissement de la peau et des yeux).                              |  | ✓            |   |
| <b>Réactions d'hypersensibilité</b> (réactions allergiques) : apparition d'urticaire.  |  |              | ✓   |
| <b>Accidents vasculaires cérébraux ischémiques</b> (AVC) : engourdissement, paralysie ou faiblesse des bras ou des jambes, étourdissements ou confusion, troubles ou perte de l'élocution, difficulté soudaine à marcher, difficulté à tenir des objets. |  |              | ✓   |

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>  |  |              |   |
|--|--|--------------|---|
| Symptôme/effet   | Consultez votre professionnel de la santé. |              | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Cas graves seulement                       | Tous les cas |   |
| <b>Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique</b> (analyses sanguines montrant une élévation du taux des enzymes du foie) : douleur abdominale, nausées, vomissements, distension abdominale, avec ou sans ictère (jaunissement de la peau et des yeux).  |  | ✓            |   |
| <b>Réaction cutanée de rappel après radiothérapie</b> (inflammation de la peau causée par la radiothérapie) : rougeur, desquamation, enflure ou ampoules cutanées dans les régions préalablement exposées à la radiothérapie.  |  | ✓            |   |
| <b>Événements thromboemboliques, y compris thrombose veineuse profonde, thrombose microvasculaire et embolie pulmonaire</b> (caillots dans des vaisseaux sanguins) : douleur, enflure ou rougeur du mollet ou de la jambe, ce qui peut indiquer la présence d'un caillot de sang dans les veines profondes de la jambe. Douleur à la poitrine ou essoufflement pouvant indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons. |  |              | ✓   |
| <b>Poussée tumorale</b> (inflammation de la tumeur visible) : intensification de la douleur osseuse et tumorale.   |  | ✓            |   |
| <b>Fibromes utérins</b> (tumeurs non cancéreuses dans l'utérus) : saignements vaginaux, gêne au niveau du pelvis ou périodes irrégulières avec saignements abondants.  |  | ✓            |   |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>  |  |              |   |
| <b>Cancer de l'endomètre</b> (cancer de la paroi interne de l'endomètre) : saignements vaginaux, gêne au niveau du pelvis, périodes irrégulières avec saignements abondants.   |  | ✓            |   |
| <b>Hypercalcémie</b> (augmentation du taux de calcium dans le sang) : nausées, vomissements ou soif excessifs.   |  | ✓            |   |
| <b>Pneumonie interstitielle</b> (inflammation des poumons) : essoufflement et toux.  |  | ✓            |   |
| <b>Leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs) : courbatures, sensation de fatigue, fièvre, syndrome pseudogrippal, infections.  |  | ✓            |   |

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>   |  |              |   |
|---|--|--------------|---|
| Symptôme/effet  | Consultez votre professionnel de la santé. |              | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Cas graves seulement                       | Tous les cas |   |
| <b>Cirrhose</b> (cicatrisation du foie) : sensation générale de malaise, avec ou sans ictère (jaunissement de la peau et des yeux).   |  | ✓            |   |
| <b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense et persistante avec ou sans vomissements, douleur pouvant irradier vers le dos, douleur ou sensibilité dans le haut de l'abdomen.  |  | ✓            |   |
| <b>Thrombopénie</b> (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : saignements, ecchymoses, fatigue, faiblesse.  |  | ✓            |   |
| <b>Troubles visuels, y compris cristaux rétinien, œdème maculaire, kératopathie</b> (vision anormale, yeux rouges et dommages à la rétine) : changement de couleur des yeux, difficulté à voir le soir/la nuit ou dans de mauvaises conditions d'éclairage, douleur aux yeux, enflure et rougeur des yeux, larmolement, altérations de la vision et sensibilité à la lumière. |  | ✓            |   |
| <b>RARE</b>   |  |              |   |
| <b>Agranulocytose</b> (diminution du nombre de globules blancs) <b>et neutropénie</b> (diminution du nombre de neutrophiles) : courbatures, sensation de fatigue, fièvre, syndrome pseudogrippal, infections.   |  | ✓            |   |
| <b>Œdème de Quincke</b> (enflure causée par une réaction allergique) : difficulté à respirer avec ou sans enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge qui fait en sorte que vous avez du mal à avaler.   |  |              | ✓   |
| <b>Pemphigoïde bulleuse</b> (grosses ampoules remplies de liquide sur la peau) : rougeur, démangeaisons de la peau ou formation d'ampoules sur la peau, les lèvres, les yeux ou la bouche.  |  |              | ✓   |
| <b>Lupus érythémateux cutané</b> (inflammation de la peau) : éruption cutanée ou rougeur dans les régions exposées à la lumière.  |  | ✓            |   |
| <b>Vascularite cutanée</b> (inflammation des vaisseaux sanguins) : taches rouges sur la peau qui ne changent pas de couleur quand   |  | ✓            |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |  |              |   |
|---|--|--------------|---|
| Symptôme/effet  | Consultez votre professionnel de la santé. |              | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Cas graves seulement                       | Tous les cas |   |
| on appuie dessus, marques ressemblant à des ecchymoses (« bleus ») sur la peau, boursoufflures.   |  |              |   |
| <b>Endométriose</b> (croissance anormale de la paroi de l'utérus) : menstruations douloureuses avec saignements excessifs, douleur en urinant ou gêne/douleur au niveau du pelvis.  |  | ✓            |   |
| <b>Érythème polymorphe</b> (réaction allergique de la peau) : plaques rouges ou violacées surélevées sur la peau, présence possible d'une ampoule ou d'une croûte dans le centre, possiblement accompagnées de légères démangeaisons ou de sensation de brûlure, possiblement accompagnées d'une enflure des lèvres.  |  |              | ✓   |
| <b>Anomalies hépatiques, y compris cholestase, hépatite, insuffisance hépatique, lésions hépatocellulaires, nécrose hépatique</b> (lésions au foie) : sensation générale de malaise, avec ou sans ictère (jaunissement de la peau et des yeux), nausées et vomissements.  |  | ✓            |   |
| <b>Maladies du nerf optique, notamment neuropathie optique, névrite optique</b> (dommages au nerf optique) : vision trouble, cécité.  |  | ✓            |   |
| <b>Kystes ovariens</b> (grossissement des ovaires) : pression, ballonnement, enflure ou douleur dans le bas de l'abdomen du côté du kyste.  |  | ✓            |   |
| <b>Porphyrie cutanée tardive</b> (lésions de la peau) : ampoules sur la peau dans les régions exposées à la lumière.  |  | ✓            |   |
| <b>Réactions graves de la peau, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique</b> : fièvre, rougeur, cloques ou desquamation de la peau ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales, des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles et de gonflement des glandes. |  |              | ✓   |

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>  |  |              |   |
|--|--|--------------|---|
| Symptôme/effet   | Consultez votre professionnel de la santé. |              | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Cas graves seulement                       | Tous les cas |   |
| <b>Cancer de l'utérus</b> (cancers de l'utérus) : saignements vaginaux, gêne au niveau du pelvis, périodes irrégulières avec saignements abondants.          |  | ✓            |   |
| <b>Polypes vaginaux</b> (masse non cancéreuse dans la paroi interne du vagin) : saignements vaginaux, menstruations irrégulières avec saignements abondants. |  | ✓            |   |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.*

#### **Conservation :**

- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.
- Ne conservez pas APO-TAMOX dans des endroits humides. La chaleur ou l'humidité peut faire dégrader le médicament.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou ceux dont vous n'avez plus besoin.

#### **Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet des comprimés APO-TAMOX :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé (qui comporte les présents renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>). Vous

pouvez aussi obtenir les renseignements pour les consommateurs sur le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex inc.

Dernière révision : 21 Janvier 2022