1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamoxifen Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 30,4 mg de citrate de tamoxifène (correspondant à 20 mg de tamoxifène base).

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 142,6 mg du lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés. Ces comprimés sont de couleur blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal du cancer du sein, plus particulièrement:
- Traitement palliatif du cancer du sein métastasé.
- Traitement adjuvant consécutif à une thérapie chirurgicale chez des patientes post-ménopausées avec invasion métastatique des ganglions lymphatiques ainsi que chez les patientes ne présentant pas d'envahissements ganglionnaires. Les patientes dont la tumeur contient des récepteurs hormonaux ont de plus grandes chances de réagir favorablement au traitement.
- Adénocarcinome endométrial, exceptionnellement, lorsque d'autres médicaments ne peuvent être utilisés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris sujets âgés)
La dose est de 20 mg par jour en une seule prise.

Population pédiatrique
L'utilisation de Tamoxifen Sandoz n'est pas recommandée chez les enfants, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Comprimés pour voie orale.

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

- Tamoxifen Sandoz contient notamment du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

- Des médicaments ayant une activité œstrogénique ne peuvent pas être administrés en même temps que Tamoxifen Sandoz.
- Lors d'une association de Tamoxifen Sandoz aux anticoagulants du type coumarinique, une potentialisation de l'effet anticoagulant peut se produire. Il est recommandé d'effectuer un suivi rigoureux de l'état du patient lors d'une telle association.
- Lors d'administration concomitante de Tamoxifen Sandoz et de cytotoxiques, il existe un risque accru de complications thrombo-emboliques (voir aussi rubrique 4.8).
- L'utilisation du tamoxifène en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant du cancer du sein n'a pas démontré son efficacité comparée au tamoxifène seul.
- Chez l'homme, la voie principale connue de métabolisation du tamoxifène est la déméthylation catalysée par les enzymes CYP3A4. Une interaction pharmacocinétique a été rapportée dans la littérature avec la rifampicine, un inducteur du CYP3A4, se traduisant par une réduction des taux plasmatiques de tamoxifène. On ne connaît pas la signification clinique de cette interaction.
- L'interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, montrant une réduction de 65-75% des taux plasmatiques de l'une des formes les plus actives du médicament, i.e. l'endoxifène, a été rapportée dans la littérature. On ne connaît pas la pertinence clinique de cette interaction. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée avec une utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS (ex: paroxétine) dans quelques études. Comme un effet réduit du tamoxifène ne peut être exclu, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex: paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet ou bupropion) doit être dans la mesure du possible évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- Tamoxifen Sandoz, à la dose recommandée, peut prolonger l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG). L'utilisation concomitante de Tamoxifen Sandoz avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT peut potentialiser davantage l'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, une attention particulière est recommandée en cas d'une telle association, et une surveillance de l'ECG et des électrolytes est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes
En raison du potentiel génotoxique du tamoxifène (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par le tamoxifène et pendant les 9 mois qui suivent la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par le tamoxifène et pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement.

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

Dans des modèles étudiant le développement fœtal du canal déférent chez le rat, le tamoxifène a été associé à des changements similaires à ceux observées avec l'œstradiol, l'éthinylœstradiol, le clomifène

et le diéthylstilbestrol (DES). Bien que la signification clinique de ces changements n'ait pas encore été établie, certaines de ces changements, et plus particulièrement l'adénose vaginale, sont comparables aux changements observés chez les jeunes femmes exposées *in utero* au DES chez lesquelles le risque de carcinome à cellules claires du vagin ou du col utérin est de 1/1.000.
Seul un nombre restreint de femmes enceintes ont été traitées par du tamoxifène. Il n'a pas rapporté que l'exposition au tamoxifène *in utero* ait donné lieu à une adénose vaginale ou à un carcinome à cellules claires au niveau du vagin ou du col de l'utérus chez de jeunes femmes.

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

Les femmes doivent être informées au préalable des risques potentiels pour le fœtus si elles sont malgré tout enceintes en cours de traitement ou dans les 9 mois qui suivent la fin du traitement au Tamoxifen Sandoz.

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Sauf indication particulière, les catégories de fréquence ci-après ont été calculées à partir du nombre d'événements indésirables rapportés dans une large étude de phase III, réalisée chez 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable traitées pendant 5 ans et, sauf indication particulière, la fréquence au sein des groupes de traitement de comparaison ou l'existence, selon l'investigateur, d'un lien de causalité avec le médicament à l'étude n'ont pas été prises en compte.

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

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

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables observés avec le tamoxifène

Classes de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée
	Fréquent	Vomissement, diarrhée, constipation
	Peu fréquent	Pancréatite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Rétention de fluides
	Peu fréquent	Hypercalcémie (chez les patients avec des métastases osseuses)
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Saignement vaginal, sécrétion vaginale
	Fréquent	Prurit valvaire, changements au niveau de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)
	Rare	Endométriose[a], gonflement kystique des ovaires[a], polypes vaginaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée
	Fréquent	Alopécie
	Rare	Angioedème, syndrome de Stevens-Johnsons[a], vasculité cutanée[a], pemphigoïde bulleuse[a], erythème multiforme[a], Nécrolyse épidermique toxique
	Très rare	Lupus cutané érythémateux[f]
	Fréquence indéterminée	Exacerbation de l'angioœdème héréditaire
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections hématologiques et du système lymphatique	Frèquent	Anémie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie[c], Leucopénie
	Rare	Neutropénie[a], agranulocytose[a]
Affections oculaires	Fréquent	Cataractes, rétinopathie
	Peu fréquent	Troubles visuels
	Rare	Changements de la cornée, neuropathique optique[a,b]
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Investigations	Fréquent	Taux élevé des triglycérides
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Crampes dans les jambes, myalgie
	Fréquence indéterminée	Densité osseuse diminuée (femmes préménopausées)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Fréquent	Fibromes utérins
	Peu fréquent	Cancer de l'endomètre
	Rare	Sarcome utérin (surtout des tumeurs mullériennes mixtes malignes)[a], flambée tumorale
Affections du système nerveux	Fréquent	Evénements cérébraux

		vasculaires ischémiques, maux de tête, sensation de vide dans la tête, troubles sensoriels (y compris paresthésie et dysgeusie)
	Rare	Névrites optiques[b]
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Changements de taux d'enzymes hépatiques[e], stéatose hépatique[e]
	Peu fréquent	Cirrhose du foie[e]
	Rare	Hépatite[e], cholestase[a,e], insuffisance hépatique[a,e], lésion hépatocellulaire[a,e], nécrose hépatique[a,e]
Classes de systèmes d'organes multiples	Fréquent	Evénements thrombo-emboliques (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose microvasculaire et embolie pulmonaire)[d]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Pneumonie interstitielle
Affections congénitales, familiales et génétiques	Très rare	Porphyrie cutanée tardive[f]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très rare	Réaction au niveau d'une zone antérieurement irradiée (radiation recall)[f]
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Intervalle QT prolongé

[a] Cet effet indésirable n'a pas été rapporté dans le bras tamoxifène (n = 3094) de l'étude cidessus, mais il a été rapporté dans d'autres essais ou d'autres sources. La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour l'estimation ponctuelle (basé sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total par exemple 3094). Elle est calculée comme 3/3094 ce qui correspond à la catégorie de fréquence « rare ».

[b] Des cas de neuropathies et de névrites optiques ont été rapportés chez des patientes recevant du tamoxifène et, dans un petit nombre de cas, une cécité est apparue.

[c] Une baisse du nombre des plaquettes sanguines, habituellement jusqu'à 80.000 ou 90.000 par mm^3, mais rarement moins, a été constatée chez un certain nombre de patientes.

[d] Lorsque le tamoxifène est utilisé en concomitance avec des agents cytotoxiques, le risque de survenue de complications thrombo-emboliques est accru.

[e] Lors du traitement par tamoxifène, on a constaté des modifications des taux d'enzymes hépatiques et un spectre d'anomalies hépatiques plus sévères qui, dans certains cas, ont été fatals, y compris une infiltration graisseuse du foie, une cholestase et une hépatite, insuffisance hépatique, cirrhose et lésion hépatocellulaire (y compris nécrose hépatique).

[f] L'événement n'a pas été observé dans d'autres études cliniques majeures. La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour l'estimation ponctuelle (basée sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total de 13 357 patientes dans les études cliniques majeures). Elle est calculée comme 3/13 357 ce qui correspond à la catégorie de fréquence « très rare ».

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes hormonaux et substances apparentées, code ATC : L02BA01.

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

Le statut du polymorphisme CYP2D6 peut être associé à la variabilité de la réponse clinique au tamoxifène. Le statut de métaboliseur lent peut être associé à une réponse réduite. Les conséquences de ces constatations pour le traitement des métaboliseurs lents du CYP2D6 n'ont pas été complètement élucidées (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

Génotype CYP2D6
Les données cliniques disponibles indiquent que les patients qui sont homozygotes pour les allèles CYP2D6 non-fonctionnelles, peuvent connaître une diminution de l'effet du tamoxifène dans le traitement du cancer du sein. Les études disponibles ont été principalement été réalisées chez des femmes ménopausées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale, le tamoxifène est rapidement absorbé : les concentrations sériques maximales sont atteintes après 4 à 7 heures.
Après administration quotidienne de 20 mg de tamoxifène pendant 3 mois, les concentrations plasmatiques à l'équilibre du tamoxifène et de N-déméthyltamoxifène étaient respectivement de 122 ng/ml (71 - 183 ng/ml) et de 353 ng/ml (152 - 706 ng/ml).

Distribution
La demi-vie de distribution est de 7 à 14 heures.
Le médicament est fortement lié à l'albumine sérique (> 99 %).

Biotransformation
Les études avec un isotope marqué radioactif ont montré que le tamoxifène est excrété lentement dans les selles et en faible proportion dans les urines sous forme inchangée et sous forme de métabolites, résultant d'une hydroxylation, d'une déméthylation et d'une conjugaison. La déméthylation est la voie principale de métabolisation du tamoxifène, et elle est catalysée par les enzymes CYP3A4. Certains métabolites possèdent un profil pharmacologique identique à celui du tamoxifène.
Le N-déméthyltamoxifène, principal métabolite, contribue probablement à l'effet thérapeutique.

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

Elimination
La demi-vie d'élimination est d'environ 7 jours pour le tamoxifène et de 14 jours pour le métabolite principal en circulation, le N-desméthyltamoxifène. Le tamoxifène jouit probablement d'une circulation entérohépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de carboxyméthyle sodique A
Povidone
Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium
Opadry blanc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15-25°C) et à conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de plaquettes en Al/PVC/PVDC de 60 et 90 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

BE227997

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

Date de première autorisation : 8 octobre 2001
Date de dernier renouvellement : 9 juillet 2010

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2026
Date d'approbation du texte : 05/2026