

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TAMOPLEX 10 mg comprimés

TAMOPLEX 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le tamoxifène, présent sous forme de citrate de tamoxifène. 10 mg/20 mg de tamoxifène correspondent respectivement à 15,2 mg/30,34 mg de citrate de tamoxifène.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé de 10 mg contient 98,89 mg du lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 20 mg contient 99,35 mg du lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés blancs, biconvexes, sans inscription.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal du cancer du sein, en particulier :

- Traitement palliatif du carcinome mammaire métastasé.
- Chez les patientes ménopausées et atteintes de métastases lymphatiques : Traitement adjuvant, après une thérapie chirurgicale. Les patientes présentant une tumeur contenant des récepteurs hormonaux ont une meilleure chance de répondre favorablement au traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris patients âgés)

La posologie s'élève à 20 mg par jour, administrée en une seule prise ou répartie en 2 prises par jour.

Population pédiatrique

L'utilisation du tamoxifène est déconseillée chez l'enfant.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Voir rubrique 4.6. "Fertilité, grossesse et allaitement".

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Chez un certain nombre de femmes préménopausées traitées par le tamoxifène, la menstruation est supprimée (voir rubrique 4.8).
- En cas de traitement par Tamoplex, on a rapporté un nombre accru de cancers de l'endomètre et de sarcomes utérins (surtout des tumeurs malignes mixtes de Müller). Le mécanisme sous-jacent reste inconnu, mais il est sans doute associé à l'effet de type œstrogénique du Tamoplex. Il faut immédiatement examiner toute femme, traitée ou ayant été traitée par Tamoplex, présentant des symptômes gynécologiques anormaux (principalement des saignements vaginaux).
- Lors d'études cliniques, réalisées chez des patientes traitées par tamoxifène pour un cancer du sein, on a rapporté la survenue de tumeurs, primaires ou secondaires, atteignant d'autres endroits que l'endomètre ou l'autre sein. Aucun lien de causalité n'a été établi, et la pertinence clinique de ces observations reste confuse.
- Dans la littérature, on a constaté que les métaboliseurs lents pour le CYP2D6 présentaient des taux plasmatiques faibles d'endoxifène, l'un des principaux métabolites actifs du tamoxifène (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de médicaments inhibant le CYP2D6 peut induire une réduction des concentrations du métabolite actif endoxifène. Éviter donc, si possible, l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p. ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet ou bupropion) pendant le traitement par tamoxifène (voir rubriques 4.5 et 5.2).
- La réaction au niveau d'une zone antérieurement irradiée (radiation recall) a été très rarement rapportée chez les patientes sous Tamoplex qui ont reçu précédemment une radiothérapie. La réaction est habituellement réversible après arrêt temporaire du traitement et la ré-institution 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 Tamoplex. 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 Tamoplex 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 Tamoplex, le traitement par Tamoplex 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.
- Tamoplex contient du lactose monohydraté. 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.

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

- On ne peut pas associer le Tamoplex et les médicaments présentant une activité œstrogénique.
- Si l'on administre simultanément le Tamoplex et un anticoagulant de type coumarinique, une augmentation de l'effet anticoagulant est possible. Dans ce cas, il est conseillé de suivre étroitement le patient.

- En cas d'administration concomitante de Tamoplex et d'un cytostatiques, on observe un risque accru de complications thrombo-emboliques (voir également rubrique 4.8. "Effets indésirables").
- Chez l'être humain, la principale voie (connue) de métabolisation du tamoxifène est la déméthylation, catalysée par l'enzyme CYP3A4. Dans la littérature, on a rapporté une interaction pharmacocinétique avec la rifampicine, un inducteur du CYP3A4, avec une réduction consécutive des taux plasmatiques de tamoxifène. La pertinence clinique de ces observations reste encore inconnue.
- Une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, causant une réduction de 65 à 75 % des taux plasmatiques d'une des formes les plus actives du médicament, c.-à-d. l'endoxifène, a été rapportée dans la littérature. Au cours de certaines études, une réduction de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS (p. ex. paroxétine). Étant donné qu'il est impossible d'exclure une réduction de l'effet du tamoxifène, éviter si possible l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p. ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet ou bupropion) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du risque génotoxique du tamoxifène (voir rubrique 5.3 du RCP), les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant 9 mois après l'arrêt du traitement par tamoxifène.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser une méthode de contraception efficace et de ne pas procréer pendant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par tamoxifène.

En cas de vie sexuelle active, les femmes doivent utiliser une contraception non hormonale ou une méthode de barrière supplémentaire.

Grossesse

Pendant la grossesse, on ne peut pas utiliser Tamoplex.

Chez des femmes traitées par tamoxifène, on a rapporté quelques avortements spontanés, des complications néonatales et des décès du fœtus. Cependant, aucun lien de causalité n'a été démontré. Des études de toxicité sur les fonctions de reproduction ont été réalisées chez le rat, le lapin et le singe : elles n'ont révélé aucun potentiel tératogène.

On n'a traité par tamoxifène qu'un nombre limité de femmes enceintes. Chez les femmes jeunes, l'exposition in utero au tamoxifène ne donnait lieu ni à une adénose vaginale ni à un carcinome "à cellules claires" (vaginal ou cervical).

Avant de débiter un traitement par tamoxifène, il faut exclure une grossesse, en examinant soigneusement les femmes en âge de procréer.

En cas de désir éventuel de grossesse, pendant ou dans les 9 mois suivant la fin d'un traitement par tamoxifène, il faut informer les femmes concernant les risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement

Des données limitées suggèrent que Tamoplex et les métabolites actifs sont excrétés et s'accumulent dans le lait humaine. Cependant, l'usage de Tamoplex est déconseillé pendant la période d'allaitement. Au moment de décider l'arrêt, soit du traitement, soit de l'allaitement, il faut prendre en compte la nécessité du médicament.

Fertilité

Chez un certain nombre de femmes préménopausées traitées par le tamoxifène, la menstruation est supprimée (voir rubrique 4.8).

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

Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, les patients doivent attendre de voir la façon dont ils réagissent au Tamoplex.

4.8 Effets indésirables

Si les effets indésirables devaient s'avérer sévères, il est parfois possible de les réduire en diminuant la posologie (dans l'intervalle de dose recommandé), tout en conservant l'effet du médicament. Après réduction de la posologie, en cas de persistance de ces effets, on peut interrompre le traitement.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Flambée tumorale
	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	- Fibromes utérins - Au cours d'un traitement par Tamoplex, on a rapporté une incidence accrue des cancers de l'endomètre et de sarcomes utérins (surtout des tumeurs malignes mixtes de Müller). Il faut examiner immédiatement toute patiente, traitée ou ayant déjà été traitée par Tamoplex, présentant des symptômes gynécologiques anormaux (en particulier des saignements vaginaux). Chez certaines femmes, on a également observé un œdème cystique réversible des ovaires.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :	Thrombocytopénie
	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	- Leucopénie - Anémie - Dans de rares cas, on a observé une neutropénie, potentiellement sévère. Chez certains patients, on a observé une diminution du nombre des plaquettes sanguines (habituellement, chutant à des valeurs comprises entre 80.000 et 90.000 par mm^3 ; rarement à des valeurs plus faibles).
Affections du système immunitaire	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	Prurit, éruption cutanée, œdème de Quincke, urticaire, bronchospasmes (dyspnée).
	Très rare ($< 1/10.000$) :	Syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :	- Rétention de liquide - Chez certains patients atteints de métastases osseuses, on a observé une hypercalcémie, dont la survenue

		coïncidait avec le début du traitement par tamoxifène
Affections du système nerveux	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) :	• Sensation de délire
	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	• Céphalées
Affections oculaires	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	• Troubles visuels, y compris de rares cas d'anomalies cornéennes et de rétinopathies. • Incidence accrue de cataracte. En cas de survenue d'une cataracte chez une femme sous tamoxifène, il n'existe que peu de raisons justifiant l'arrêt de la thérapie, sauf en cas d'une autre toxicité oculaire évidente. • Chez les femmes sous tamoxifène, les opacités capsulaires postérieures peuvent persister, même après l'arrêt du traitement. Une progression est également possible.
Affections vasculaires	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :	• Bouffées de chaleur.
	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) :	• Incidence accrue de complications thrombo-emboliques (incluant thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). En cas d'association du tamoxifène et d'un cytostatique, le risque de complications thrombo-emboliques augmente.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare ($< 1/10.000$) :	• Pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :	• Nausées • Vomissements
	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	• Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :	• modification des taux d'enzymes hépatiques, développement d'un foie gras
	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) :	• cirrhose du foie
	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	• Cholestase, hépatite, jaunisse, nécrose des cellules du foie, lésion des cellules du foie, insuffisance hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	• Alopecie • Nécrolyse épidermique toxique
	Très rare ($< 1/10.000$) :	• Erythème polymorphe • Pemphigoïde bulleuse.
	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	• Lupus cutané érythémateux • Exacerbation de l'angiooedème héréditaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :	• Saignements vaginaux
	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) :	• Sécrétions vaginales • Prurit vulvaire.
	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	• Endométriose : Au cours d'un traitement par Tamoplex, on a

		rapporté une incidence accrue des modifications de l'endomètre (incluant hyperplasie, polypes et cancer). L'incidence et le profil de ces modifications font suspecter que le mécanisme sous-jacent, bien qu'inconnu, pourrait être associé aux propriétés œstrogéniques résiduelles du Tamoplex. Le tamoxifène réprime les menstruations chez certaines femmes avant la ménopause.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Réaction au niveau d'une zone antérieurement irradiée (radiation recall).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent ($\geq 1/10$) :	Fatigue
Investigations	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) :	Augmentation des valeurs sériques de triglycérides

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

Aucun surdosage ne s'est encore produit. Cependant, sur base de considérations théoriques, on peut supposer qu'un surdosage occasionne un renforcement des effets indésirables pharmacologiques mentionnés ci-dessus. Lors d'une étude clinique, réalisée chez des patients traités par des doses quotidiennes de 20 à 40 mg, pendant 17 mois, à plus de 12 à 16 reprises, on a observé des modifications cornéennes et maculaires, s'accompagnant de plaintes de vision trouble. Chez l'animal, des observations ont démontré qu'un surdosage extrême (100 à 200 fois, 20 à 40 mg par jour) provoque des effets œstrogéniques. On ne connaît aucun antidote spécifique, et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-œstrogènes.
Code ATC : L02BA01.

Le tamoxifène est un médicament non stéroïdien, ayant une structure tri-phényle-éthylène. Au niveau de différents tissus, il présente un spectre complexe d'effets pharmacologiques, reposant tant sur un antagonisme que sur un agonisme œstrogénique. Le tamoxifène exerce un effet agoniste sur les récepteurs œstrogéniques du squelette et du foie, mais il exerce un effet antagoniste sur ceux du tissu mammaire ; au niveau de l'endomètre, le tamoxifène est un agoniste partiel.

Le statut de polymorphisme du CYP2D6 peut être associé à une variabilité de la réponse clinique au tamoxifène. Le statut de métaboliseur lent peut être associé à une réponse réduite. Les conclusions à tirer pour le traitement des métaboliseurs lents du CYP2D6 ne sont pas totalement établies (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

Génotype du CYP2D6

Les données cliniques disponibles suggèrent que chez les patients homozygotes pour des allèles non fonctionnels du CYP2D6, l'effet du tamoxifène peut être réduit dans le traitement du cancer du sein. Les études disponibles ont été principalement réalisées chez des femmes post-ménopausées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le pic plasmatique du tamoxifène est atteint 4 à 7 heures après une prise orale. Il se lie de manière importante aux protéines plasmatiques. La clairance plasmatique serait biphasique et le temps de demi-vie terminale peut s'élever à 7 jours. Le tamoxifène subit un métabolisme important, formant le métabolite principal, le N-déméthyl-tamoxifène. A l'état d'équilibre, le temps de demi-vie de ce métabolite s'élève à environ 14 jours. Les différents métabolites du tamoxifène possèderaient une activité pharmacologique équivalente à celle du tamoxifène lui-même. Le tamoxifène s'élimine lentement dans les selles, essentiellement sous forme conjuguée. De faibles quantités sont également éliminées dans les urines. Le tamoxifène subit une circulation entéro-hépatique.

Après une administration quotidienne de 20 mg de tamoxifène, durant 3 mois, les concentrations plasmatiques (à l'état d'équilibre) du tamoxifène et du N-déméthyl-tamoxifène s'élevaient respectivement à 122 ng/ml (71-183 ng/ml) et à 353 ng/ml (152-706 ng/ml).

Le tamoxifène est principalement métabolisé par le CYP3A4 en N-déméthyl-tamoxifène, qui est à son tour métabolisé par le CYP2D6 en un autre métabolite actif, l'endoxifène. Chez les patients ayant un déficit de l'enzyme CYP2D6, les concentrations d'endoxifène sont environ 75% plus faibles que chez les patients ayant une activité normale du CYP2D6. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 induit une réduction similaire des taux circulants d'endoxifène.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'une série d'études de mutagénicité, réalisées in vitro et in vivo, le tamoxifène ne présentait aucun caractère mutagène. Au cours de certains tests in vitro et d'études de génotoxicité in vivo, réalisées chez des rongeurs, le tamoxifène était génotoxique. Lors d'études à long terme, réalisées chez la souris, au moyen de doses variant entre 5 et 50 mg/kg, on a également observé la survenue de tumeurs gonadiques. Au cours d'études réalisées chez le rat, au moyen de doses de 20 mg/kg/jour, on a observé une incidence accrue de cataracte. Avec des doses de 35 mg/kg/jour, des tumeurs hépatiques sont survenues. Cependant, la pertinence clinique de ces observations n'est pas encore établie.

Lors d'études réalisées chez les rongeurs, concernant le développement fœtal du système reproducteur, on a associé le tamoxifène à des modifications équivalentes à celles induites par l'estradiol, l'éthinylestradiol, le clomifène et le diéthylstilbestrol (DES). Même si la pertinence clinique de ces modifications reste inconnue, certaines de ces modifications (certainement l'adénose vaginale) correspondent à celles que l'on peut observer chez des jeunes femmes ayant subi une exposition in utero au DES, et présentant un risque de 1 sur 1000 de développer un carcinome "à cellules claires", au niveau vaginal ou cervical.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Fécule de pommes de terre
Lactose monohydraté
Polyvidone
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Gel de silice colloïdal

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15-25° C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages contenant 30, 50, 100 et 250 comprimés de 10 mg + Emballage unitaire.
Emballages contenant 100 comprimés, 28 comprimés (4 films thermosoudés de 7 comprimés) et 84 comprimés (12 films thermosoudés de 7 comprimés) de 20 mg + Emballage unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tamoplex 10 mg comprimés: BE140944
Tamoplex 20 mg comprimés: BE157631

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

Date de première autorisation :
10 mg: 11-01-1988

20 mg: 09-03-1992

Date de dernier renouvellement : 28/02/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 06/2026.

Date d'approbation AFMPS : 06/2026.