

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

TAMOX T 20 mg film kaplı tablet

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

#### Etkin madde(ler):

Her bir tablet 20 mg tamoksifene e de er 30,4 mg tamoksifen sitrat içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sı ır kaynaklı) 234 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

Film tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks film tabletler.

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TAMOX T meme kanserinin tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

##### Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi:

**Yeti kinler ve ya lılar:** Günde iki kez bölünmü dozlar halinde veya günde bir kez tek doz olarak, günlük 20–40 mg uygulanır.

Erken evre meme kanserinde hormonal tedavinin en az 5 yıl devam etmesi önerilmektedir.

Optimum TAMOX T tedavi süresi hekimin tayinine bırakılır.

##### Uygulama ekli:

Oral olarak kullanılır.

##### Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

##### Böbrek/Karaci er yetmezli i:

Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Etkisi ve güvenliliği kanıtlanmadığından çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 5.1. ve 5.2.).

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Gebelik: Tamoksifen gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Tamoksifen kullanan kadınlarda çok az sayıda düşük, fetüs ölümleri ve doğum hataları bildirilmiştir fakat bu vakalar ile ilaç kullanımı arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır (bkz. bölüm 4.6. Gebelik ve Laktasyon).

TAMOX T'e veya bile imindeki maddelerden herhangi birine karşı bilinen alerji duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Anastrazol ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Meme kanseri tedavisi için tamoksifen alan ve menopoza girmemiş olan hastaların bir kısmında menstruasyon baskılanır.

Tamoksifen tedavisi ile ilgili olarak hiperplazi, polipler, endometrial kanseri gibi endometrial değişiklikler ve uterus sarkomu (çoğunlukla malign *mikst Müllerian tümörler*) insidansında artış rapor edilmiştir. Bunun altında yatan mekanizma bilinmemektedir, fakat bu olay tamoksifenin estrojene benzer etkisi ile ilgili olabilir. Tamoksifen ile tedaviye devam edilen veya daha önce tamoksifen tedavisi görmüş olan herhangi bir hastada anormal jinekolojik semptomlar, özellikle vajinal kanama veya menstürel düzensizlikler ve pelviste ağrı veya baskı gibi vajinal akıntı belirtileri rapor edilirse hasta hemen incelemeye alınmalıdır.

Hastaların söz konusu ilacın kullanımından önce ve tedavi boyunca periyodik olarak jinekolojik kontrollerden geçmeleri ve herhangi bir anormal vajinal kanama olması halinde bunu doktorlarına bildirmeleri önerilmektedir.

Meme kanserli hastalarla yapılan klinik deneylerde, tamoksifen ile tedaviyi takiben bazı hastalarda endometrium ve diğer meme haricindeki bir bölgede ikinci bir primer tümör oluşumu rapor edilmiştir. Bu gözlemlerle tamoksifen arasında herhangi bir sebepsel ilişki saptanamamış ve klinikteki önemi açıklaanamamıştır.

Normal dozun birkaç katı kullanıldığında tamoksifen, uzun QT sendromuna / Torsades de Pointes gelişmesine neden olabilir. Konjenital uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes tanısı ya da üfesi bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

## Venöz tromboembolizm (VTE)

- Tamoksifen verilen sağlıklı kadınlarda, tromboembolizm riskinde 2–3 kat artış görülmü tür (bkz. bölüm 4.8.).
- *Meme kanserli* hastalarda, ilaç reçete edilmeden önce dikkatli olarak hastanın kişisel ve ailevi tromboembolizm hikayesine dair bilgi edinilmelidir. Protrombotik risk olduğu kararı verilmesi durumunda, hastalar trombofilik faktörler açısından taranmalıdır. Test sonucu pozitif olan hastalar trombotik risk açısından uyarılmalıdır. Böyle hastalarda tamoksifen kullanımına ilişkin karar, hastanın tüm riskine dayalı olarak verilmelidir. Bazı hastalarda tamoksifenin profilaktik antikoagülan ile birlikte kullanımı değerlendirilebilir (bölüm 4.5. ile çapraz referans).
- Ciddi obezite, yaşlı ve diğer tüm risk faktörlerini artırarak VTE riskini daha fazla arttırmaktadır. Tamoksifen ile tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda risk yarar dengesi dikkatlice değerlendirilmelidir. *Meme kanserli* hastalarda, eş zamanlı kemoterapi de riski arttırmaktadır (bkz. bölüm 4.5.). VTE açısından birden çok risk faktörü taşıyan hastalarda uzun süreli antikoagülan profilaksisi düşünülebilir.
- Cerrahi ve hareketsizlik: *Infertilite* tedavisi gören hastalarda, cerrahiden veya uzun süreli hareketsizlikten (mümkünse) en az 6 hafta önce tamoksifen kullanımı durdurulmalıdır ve ancak hasta tam olarak mobil olduğunda tekrar başlanmalıdır. *Meme kanserli* hastalarda ancak tamoksifen tarafından indüklenen tromboz riski tedaviye ara verilmesine bağlı riskten açıkça daha fazlaysa tamoksifen tedavisi durdurulmalıdır. *Tüm* hastalara tromboz için uygun profilaktik önlemler alınmalı ve hastanede buldukları dönem ile aya kalktıkları erken dönemde derecelendirilmiş baskı çoraplarını kapsayacak şekilde, mümkünse, antikoagülan tedavisi uygulanmalıdır.
- Herhangi bir hastada VTE görülmesi halinde, tamoksifen derhal durdurulmalı ve uygun anti-tromboz önlemleri başlatılmalıdır. Tamoksifeni *meme kanseri* için kullanan hastalarda, tamoksifene tekrar başlanmasına yönelik karar hastanın tüm riskine bağlı olarak verilmelidir. Bazı *meme kanserli* hastalarda tamoksifen kullanımına profilaktik antikoagülan ile birlikte devam edilmesi gerekli olabilir.
- Tüm hastalar, VTE belirtisi ile karşılaşmalarını fark ettikleri anda derhal doktorları ile irtibata geçmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Geç dönem meme rekonstrüksiyon operasyonunda TAMOX T mikrovasküler flap komplikasyonları riskinin artmasına neden olabilir.

Yaşları 2 ile 10 arasında olan McCune Albright Sendromlu (MAS) 28 kızla yapılan ve günde

20 mg tamoksifen alan kontrolsüz 12 aylık klinik çalı mada, 6 aylık tedaviden sonra uterus hacmi artmı ve bir yıl sonra çalı ma bitiminde ise ikiye katlanmı tır. Bu bulgular tamoksifenin farmakodinamik özellikleri ile uyumlu oldu undan, nedensel bir ili ki kurulamamı tır.

Bu tıbbi ürün laktoz monohidrat (sı ır kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezli i ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Di er tıbbi ürünlerle etkile imler ve di er etkile im ekilleri**

TAMOX T kumarin tipi anti-koagülanlar ile beraber kullanıldı ı zaman, anti-koagülan etkide belirgin bir artı meydana gelebilir. Böyle bir ilaç uygulaması ba latıldı ında, hastanın dikkatle izlenmesi önerilir.

TAMOX T sitotoksik ajanlar ile birlikte kullanıldı ında tromboembolik olayların olu ma riski artar (bkz. bölüm 4.8. stenmeyen etkiler). VTE riskindeki artı nedeniyle, bu kombinasyonlar kullanıldı ında trombüs profilaksisi, kemoterapi tedavisi boyunca dü ünülmelidir.

Tamoksifenin anastrazol ile kombinasyon halinde adjuvan tedavi olarak kullanılması, tamoksifenin tek ba ına kullanılmasına kıyasla artmı bir etkililik göstermemi tir. Anastrazol ile birlikte kullanılmalarından sakınılmalıdır.

Tamoksifenin, aromataz inhibitörleri ile adjuvan tedavide birlikte kullanımı, tamoksifenin tek ba ına kullanılmasına kıyasla artmı etki göstermemi tir.

nsanlarda tamoksifen metabolizması için bilinen yol CYP3A4 enzimleri ile kataliz sonucu demetilasyondur. Enzim indüksiyonu yapan bir ajan olan rifampisin varlı ında CYP3A4 ile farmakokinetik etkile imin, tamoksifen plazma seviyelerinde azalmaya neden oldu u literatürde rapor edilmi tir. Bunun klinikteki önemi bilinmemektedir.

Literatürde CYP2D6 inhibitörleri ile farmakokinetik etkile imin, ilacın daha aktif olan formlarından birinin (endoksifen) plazma seviyesinde %65–75 azalmaya neden oldu u rapor edilmi tir. Bazı çalı malarda bazı SSRI antidepressanlarla (örn. paroksetin) birlikte kullanımının, tamoksifenin etkilili inde azalmaya yol açtı ı rapor edilmi tir. Tamoksifen etkisindeki azalma ihmal edilebilir düzeyde olmadı ından, güçlü CYP2D6 inhibitörleri (örn. paroksetin, fluoksetin, kinidin, sinakalset veya bupropion) ile birlikte kullanımdan mümkün oldu unca kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2.).

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: D

TAMOX T hamilelerde kontrendikedir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

Kadınlar TAMOX T kullandıkları sürece gebe kalmamaları konusunda uyarılmalı ve eğer seksüel olarak aktiflerse gebeliğe karşı bariyer yöntemler veya hormonal olmayan diğer kontraseptif metodlar uygulamalıdır. Premenopozal kadınlar tedaviye başlamadan önce dikkatle incelenerek gebe olmadıkları kanıtlanmalıdır. Kadınlar TAMOX T kullanırken veya tedavinin kesilmesinden sonraki iki ay içinde gebe kaldıkları takdirde fetüs üzerindeki potansiyel riskleri konusunda uyarılmalıdır.

### **Gebelik dönemi:**

TAMOX T gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Tamoksifen kullanan kadınlarda çok az sayıda dükk, fetüs ölümleri ve doğum kusurları bildirilmiştir fakat bu vakalar ile ilaç kullanımı arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

### **Laktasyon dönemi:**

TAMOX T'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemiştir, laktasyon sırasında bu ilacın alınması önerilmez. Bebeğin emzirilmesinin bırakılması veya TAMOX T tedavisinin bırakılması kararı, ilacın anne için önemine bağlıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Bir dizi *in-vivo* ve *in-vitro* mutajenisite testi sonucu tamoksifenin mutajenik olmadığını bulunmuştur. Kemirgenlerde yapılan bazı *in-vitro* ve *in-vivo* genotoksisite testlerinde tamoksifen genotoksiktir. Uzun dönemli çalışmalarda tamoksifen alan farelerde gonadal tümörler ve sıçanlarda karaciğer tümörleri rapor edilmiştir. Bu bulguların klinikle ilişkisi saptanmamıştır.

Sıçan, tavşan ve maymunların üremeleri üzerinde yapılan toksikoloji çalışmalarında, herhangi bir teratojenik potansiyel görülmemiştir.

Tamoksifen, kemiricilerde fetüsün üreme sisteminin gelişimi üzerinde, estradiol, etinilestradiol, klomifen ve dietilstilbestrol (DES) tarafından oluşturulan deiyeliklere benzer etki göstermiştir. Bu deiyeliklerin klinik bağlantısı bilinmemekle birlikte, bazıları, özellikle vajinal adenozis, uterus içi DES kullanan ve 1/1000 oranında berrak hücreli vajinal ya da servikal karsinom gelişimi olasılığı bulunan genç kadınlardakine benzemektedir. Tamoksifen kullanan hamile kadın sayısı çok azdır. Bu oral kullanımın, uterus içi tamoksifen kullanan genç kadınlarda vajinal adenozis ya da berrak hücreli vajinal veya servikal karsinoma yol açtığına dair ise herhangi bir vaka rapor edilmemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Tamoksifen'in araç ve makine kullanma yetene ini azalttı na dair herhangi bir kanıt yoktur.

#### **4.8. stenmeyen etkiler**

Yan etkiler ilacın farmakolojik etkisinden dolayı olanlar, sıcak basması, vajinal kanama, vajinal akıntı, pruritus vulva ve tümörün alevlenmesi gibi veya daha genel yan etkiler; gastrointestinal intolerans, baş ağrısı, sersemlik ve bazen görülen sıvı retansiyonu ile alopesi ekinde sınıflandırılabilir.

Yan etkilerin iddetli oldu u durumlarda, hastalığın kontrolünü kaybetmeksizin, dozajı (önerilen doz aralığı içinde) az miktarda azaltarak yan etkileri kontrol etmek mümkündür.

Tamoksifen istenmeyen yan etkiler a a ıda özetlenmiştir.

A a ıdaki sıklık tanımlamaları kullanılmaktadır:

Çok yaygın	: 1/10
Yaygın	: 1/100 ila <1/10
Yaygın olmayan	: 1/1.000 ila <1/100
Seyrek	: 1/10.000 ila <1/1.000
Çok seyrek	: <1/10.000
Bilinmiyor	: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor

#### **iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar**

Yaygın: Uterin miyom.

Yaygın olmayan: Endometrial kanser.

Seyrek: Uterin sarkoma (sıklıkla Malign mix ve Mullerian tümör), tümör alevlenmesi.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anemi, tromboembolik olaylar (derin ven trombozu, mikrovasküler tromboz ve pulmoner emboli dahil).

Yaygın olmayan: Tromsitopeni, lökopeni.

Seyrek: Nötropeni, agranulositoz.

#### **Ba ı ıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hipersensitivite reaksiyonları.

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Vücutta sıvı tutulumu.

Yaygın olmayan: Hiperkalemi (kemik metastazı olan hastalarda).

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Kemik serebrovasküler olaylar, baş ağrısı, sersemlik, duyularda de i iklik (parestezi

ve disguzi).

Seyrek: Optik sinir iltihabı.

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Katarakt, retinopati.

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları.

Seyrek: Kornea de i iklikleri, optik nöropati.

### **Vasküler hastalıkları**

Çok yaygın: Sıcak basması.

### **Solunum, gö üs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: nterstisyel pnömoni.

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı.

Yaygın: Kusma, ishal, kabızlık.

Yaygın olmayan: Pankreatitis.

### **Hepato–bilier hastalıkları**

Yaygın: Karaci er enzimlerinde de i iklik, karaci er ya lanması.

Yaygın olmayan: Siroz.

Seyrek: Hepatit, safra kanalı tıkanması, karaci er yetmezli i, karaci er hücre yaralanması, karaci er hücre ölümü.

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Ciltte kızarıklık.

Yaygın: Saç dökülmesi.

Seyrek: Anjiyoödem, Steven Johnson sendromu, kutanöz vaskulit, bülöz pemfigoid, eritema multiform.

Çok seyrek: Kütanöz lupus eritematozus.

### **Kas–iskelet bozukluklar, ba –doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Bacak krampları, miyalji.

### **Üreme sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Vajinal kanama, vajinal akıntı.

Yaygın: Vajinal ka ntı, endometriyum de i iklikleri (rahim duvarı kalınla ması ve polip dahil).

Seyrek: Endometriyoz, kistik over i mesi, vajinal polipler.

### **Konjenital, ailevi ve genetik hastalıklar**

Çok seyrek: *Porphyria cutanea tarda*.

## **Laboratuvar bulguları**

Yaygın: Trigliserit seviyesi yükselmesi.

### üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ırmaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz a ımı ve tedavisi**

Teorik bazda, a ırı dozun yukarıda bahsedilen farmakolojik etkilerde artmaya neden olaca ı beklenmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan gözlemler çok a ırı dozun (önerilen günlük dozun 100–200 katı) estrojenik etkiler yaratabilece ini göstermi tir.

Tamoksifen standart dozun birkaç defa verilmesinin, EKG'de QT aralı ının uzaması ile ili kili olabilece i ekinde raporlar literatürde yer almaktadır.

A ırı dozun tedavisi için spesifik bir antidot yoktur ve semptomatik tedavi yapılır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

**Farmakoterapötik grup:** Antineoplastik ve immünomodülatör ilaçlar; antiestrogenler.

**ATC kodu:** L02BA01

*Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:*

Tamoksifen estrojen antagonisti olarak kompleks bir spektrum gösteren ve de i ik dokularda estrojen agonistine benzer etkileri olan non-steroidal, trifeniletillen yapısında bir ilaçtır. Meme kanserli hastalarda, tümör seviyesinde, tamoksifen primer olarak antiestrogen etki yaparak, estrojenin, estrojen reseptörüne ba lanmasını önler. Estrojen reseptörü pozitif veya reseptör durumu bilinmeyen meme kanseri olan kadınlarda 5 yıl süreyle adjuvan tedavi olarak tamoksifen kullanımının 1 veya 2 yıllık tedaviye göre önemli derecede büyük etki elde edilerek hastalı ın nüks etmesini büyük ölçüde azalttı ı ve 10 yıllık sa kalımı arttırdı ı gösterilmi tir. Bu faydalar ço unlukla ya a, menopozal duruma, tamoksifen dozuna ve ilave kemoterapiye bakmaksızın ortaya çıkmı tir. Klinikte, tamoksifenin postmenopozal kadınlarda total serum kolesterol ve dü ük dansiteli lipoproteinlerin %10–20 azalmasına yol açtı ı saptanmı tir. Buna ilaveten tamoksifenin postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesinin idamesini



sa ladı ı da rapor edilmi tir.

Heterojen gruptan ya ları 2 ile 10 arasında olan McCune Albright Sendromlu (MAS) 28 kızla kontrolsüz bir klinik çalı ma yürütülmü tür. Çalı mada 12 ay boyunca günde 20 mg tamoksifen verilmi tir. Çalı ma öncesinde vajinal kanaması olan hastaların %62'sinin (21 hastanın 13'ü) 6 ay boyunca hiç vajinal kanamalarının olmadı ı rapor edilmi tir ve %33 hastada ise (21 hastada 7 hasta) 12 aylık çalı ma süresince hiç vajinal kanama rapor edilmemi tir. Ortalama uterus hacmi 6 aylık tedavi sonunda artmı ve 1 yıllık tedavi süresi bitiminde ise ikiye katlanmı tir. Bu bulgular tamoksifenin farmakodinamik özellikleri ile uyumlu oldu undan, nedensel bir ili ki kurulamamı tir.

CYP2D6 polimorfizm durumu, tamoksifene klinik cevaptaki de i kenlik ile ba lantılı olabilir. Zayıf metabolizer durumu, azalmı cevap ile ba lantılı olabilir. CYP2D6 zayıf metabolizerleri tedavisindeki bulguların önemi tamamıyla aydınlatılamamı tır (bkz. bölüm 4.4., 4.5. ve 5.2.).

CYP2D6 genotipi

Mevcut klinik veriler, fonksiyonel olmayan CYP2D6 alelleri için homozigot olan hastalarda, meme kanseri tedavisindeki tamoksifen etkisinin daha az olaca ını göstermektedir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim

Oral uygulamayı takiben, tamoksifen hızla absorbe olur ve 4–7 saat arasında maksimum serum konsantrasyonuna ula ır. Günlük 40 mg doz ile 4 haftalık tedaviden sonra, kararlı durum konsantrasyonuna ula ır (yakla ık 300 nanogram/ml).

#### Da ılım

laç yüksek oranda serum albüminine ba lanır (>%99).

#### Biyotransformasyon

Karaci erde hidroksilasyon, demetilasyon ve konjugasyon yolu ile metabolize olması sonucu, ana molekül ile benzer farmakolojik profile sahip ve dolayısı ile terapötik etkiye katkıda bulunan birçok major metabolit olu ur.

Tamoksifen temel olarak CYP3A4 tarafından N-dezmetil-tamoksifene metabolize olmaktadır, ki bu da CYPD6 tarafından daha ileri olarak ba ka bir aktif metabolit olan endoksifene metabolize edilir. CYP2D6 enzim eksikli i olan hastalarda endoksifen konsantrasyonları, normal CYP2D6 aktivitesine sahip olan hastalara oranla yakla ık olarak %75 daha dü üktür. Güçlü CYP2D6 inhibitörlerinin kullanılması, dola ımdaki endoksifen seviyelerini benzer seviyelere kadar dü ürmektedir.

## Eliminasyon

trah ba lıca feçes yolu ile olur. lacın kendisi için yakla ık 7 günlük bir eliminasyon yarılanma ömrü hesaplanmı olup, dola ımdaki ba lıca metabolit olan N-dezmetiltamoksifen için bu de er yakla ık 14 gündür.

## Hastalardaki karakteristik özellikler

### Ya

Ya ları 2 ile 10 ya arasındaki McCune Albright Sendromlu (MAS) kızlarla 12 ay boyunca günde 20 mg tamoksifen verilerek yürütülen klinik çalı mada, yeti kinlerle kar ıla tırıldı ında, klirenste ya la ba lantılı olarak dü ü ve EAA (genç hastalarda %50'ye kadar yükselen de erler) de erinde de artı bulunmu tur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Bir dizi *in-vivo* ve *in-vitro* mutajenisite testleri sonucu tamoksifenin mutajenik olmadı ı bulunmu tur. Kemiricilerde yapılan bazı *in-vitro* ve *in-vivo* genotoksisite testlerinde tamoksifen genotoksiktir. Uzun dönemli çalı malarda tamoksifen alan farelerde gonadal tümörler ve sıçanlarda karaci er tümörleri rapor edilmi tir. Bu bulguların klinikle ili kisi saptanmamı tir. Sıçan, tav an ve maymunların üremeleri üzerinde yapılan toksikoloji çalı malarında herhangi bir teratojenik potansiyel görülmemi tir.

Tamoksifen, kemiricilerde fetüsün üreme sisteminin geli imi üzerinde, estradiol, etinilestradiol, klomifen ve dietilstilbestrol (DES) tarafından olu turulan de i ikliklere benzer etki göstermi tir.

## **6. FARMASÖT K ÖZELL KLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (sı ır kaynaklı)

Mısır ni astası (Amidon)

Jelatin (sı ır kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum A tipi

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metil selüloz E-15

Poliyeten glikol 300

Titanyum dioksit

## **6.2. Geçimsizlikler**

Yeterli bilgi yoktur.

## **6.3. Raf mrü**

Raf mrü 24 aydır.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklı ında ve ı ıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i**

30, 100 ve 250 film tabletlik beyaz opak PVdC/PVC – Alu folyo ambalajlarda, kullanma talimatı ile beraber, karton kutu içerisinde ambalajlanır.

## **6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler**

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAH B**

Koçak Farma la ve Kimya Sanayi A. .

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Ba cılar / stanbul

Telefon : 0212 410 39 50

Faks : 0212 447 61 65

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/317

## **9. LK RUHSAT TAR H /RUHSAT YEN LEME TAR H**

lk ruhsat tarihi : 13.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H**