

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAMOXIFEN 20 mg tablet

### 2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Tamoksifen sitrat (20 mg tamoksifene eşdeğer).....30,4 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (sığır sütünden üretilir)..... 228,8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film tablet

Beyaz, yuvarlak tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1 Terapötik Endikasyonu

TAMOXIFEN meme kanserinin tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

**Yetişkinler ve yaşlılar:** Günde iki kez bölünmüş 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 TAMOXIFEN tedavi süresi hekimin tayinine bırakılır.

#### Uygulama şekli

Oral olarak kullanılır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

##### Pediyatrik popülasyon:

Etkisi ve güvenliliği kanıtlanmadığından çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

##### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

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

TAMOXIFEN 'e veya bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Anastrozol ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Tamoksifen tedavisi ile ilgili olarak hiperplazi, polipler, endometrial kanseri gibi endometrial değişimler ve uterus sarkomu (çoğunlukla malign *mikst Müllerian tümörler*) insidansında artış rapor edilmiştir. Bunun altında yatan mekanizma bilinmemektedir, fakat bu olay TAMOXIFEN 'in estrojene benzer etkisi ile ilgili olabilir. TAMOXIFEN ile tedaviye devam edilen veya daha önce TAMOXIFEN 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 saptanmamış ve klinikteki önemi açığa kavuşmamıştır.

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

#### Venöz tromboembolizm (VTE)

- Tamoksifen verilen sağlıklı kadınlarda, tromboembolizm riskinde 2-3 kat artış görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).
- *Meme kanserli* hastalarda, ilaç reçete edilmeden önce dikkatli olarak hastanın kişisel ve ailevi tromboembolizm hikayesine dair bilgi edinilmelidir. Protrombotik risk olduğuna karar 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 kullanımını değerlendirilebilir (bölüm 4.5 ile çapraz referans).

- Ciddi obezite, yaşı ve diğer tüm risk faktörlerini arttırarak 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 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri). 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 kullanımını 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 ayağa 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 karşılaştıklarını fark ettikleri anda derhal doktorları ile irtibata geçmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Geç dönem meme rekonstrüksiyon operasyonunda TAMOXIFEN 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 çalışmada, 6 aylık tedaviden sonra uterus hacmi artmış ve bir yıl sonra çalışma bitiminde ise ikiye katlanmıştır. Bu bulgular tamoksifenin farmakodinamik özellikleri ile uyumlu olduğundan, nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

Bu ürün laktoz içerir. Kalıtsal olarak nadir galaktoz intolerans problemi olan Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

TAMOXIFEN kumarin tipi anti-koagülanlar ile beraber kullanıldığı zaman, anti-koagülan etkide belirgin bir artış meydana gelebilir. Böyle bir ilaç uygulaması başlatıldığında, hastanın dikkatle izlenmesi önerilir.

TAMOXIFEN sitotoksik ajanlar ile birlikte kullanıldığında tromboembolik olayların oluşma riski artar (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). VTE riskindeki artış nedeniyle, bu kombinasyonlar kullanıldığında trombüs profilaksisi, kemoterapi tedavisi boyunca düşünülmelidir.

Tamoksifenin anastrazol ile kombinasyon halinde adjuvan tedavi olarak kullanılması, tamoksifenin tek başına kullanılmasına kıyasla artmış bir etkililik göstermemiştir. Anastrazol ile birlikte kullanılmalarından sakınılmalıdır.

Tamoksifenin, aromataz inhibitörleri ile adjuvan tedavide birlikte kullanımı, tamoksifenin tek başına kullanılmasına kıyasla artmış etki göstermemiştir.

İnsanlarda tamoksifenin metabolizması için bilinen yol CYP3A4 enzimleri ile kataliz sonucu demetilasyondur. Enzim indüksiyonu yapan bir ajan olan rifampisin varlığında CYP3A4 ile farmakokinetik etkileşimin, tamoksifenin plazma seviyelerinde azalmaya neden olduğu literatürde rapor edilmiştir. Bunun klinikteki önemi bilinmemektedir.

Literatürde CYP2D6 inhibitörleri ile farmakokinetik etkileşimin, ilacın daha aktif olan formlarından birinin (endoksifen) plazma seviyesinde %65-75 azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda bazı SSRI antidepresanlarla (örn. paroksetin) birlikte kullanımın, tamoksifenin etkililiğinde azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir. Tamoksifen etkisindeki azalma ihmal edilebilir düzeyde olmadığından, güçlü CYP2D6 inhibitörleri (örn. paroksetin, fluoksetin, kinidin, sinakalset veya bupropion) ile birlikte kullanımdan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

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

##### **Gebelik kategorisi: D**

TAMOXIFEN hamilelerde kontrendikedir.

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

Kadınlar TAMOXIFEN 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 TAMOXIFEN kullanırken veya tedavinin kesilmesinden sonraki iki ay içinde gebe kaldıkları takdirde fetus üzerindeki potansiyel riskleri konusunda uyarılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

TAMOXIFEN gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Tamoksifen kullanan kadınlarda çok az sayıda düşük, fetus ölümleri ve doğum kusurları bildirilmiş fakat bu vakalar ile ilaç kullanımı arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

##### **Laktasyon dönemi**

TAMOXIFEN'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, laktasyon sırasında bu ilacın alınması önerilmez. Bebeğin emzirilmesinin bırakılması veya TAMOXIFEN tedavisinin bırakılması kararı, ilacın anne için önemine bağlıdır.

## Üreme yeteneği/Fertilite

Bir dizi *in-vivo* ve *in-vitro* mutajenisite testi sonucu tamoksifenin mutajenik olmadığı 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 değişikliklere benzer etki göstermiştir. Bu değişikliklerin 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

TAMOXIFEN'in araç ve makine kullanma yeteneğini azalttığına dair herhangi bir kanıt yoktur.

## 4.8 İstenmeyen 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 şeklinde sınıflandırılabilir.

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

Tamoksifen istenmeyen yan etkiler aşağıda özetlenmiştir.

Aşağıdaki sıklık tanımlamaları kullanılmaktadır:

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$
Çok seyrek	$< 1/10.000$
Bilinmiyor	eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor

## İyi 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

### **Bağışıklık 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: İskemik serebrovasküler olaylar, baş ağrısı, sersemlik, duylarda değişiklik (parestezi ve disguzi)

Seyrek: Optik sinir iltihabı

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Katarakt, retinopati

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Seyrek: Kornea değişiklikleri, optik nöropati

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Sıcak basması

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: İnterstisyel pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, ishal, kabızlık

Yaygın olmayan: Pankreatitis

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde değişiklik, karaciğer yağlanması

Yaygın olmayan: Siroz

Seyrek: Hepatit, safra kanalı tıkanması, karaciğer yetmezliği, karaciğer hücre yaralanması, karaciğer hücre ölümü

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

Çok yaygın: Ciltte kızarıklık

Yaygın: Saę dökülmesi

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

Çok seyrek: Kütanöz lupus eritematozus

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ-doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Bacak krampları, miyalji

### **Üreme sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Vajinal kanama, vajinal akıntı

Yaygın: Vajinal kaşıntı, endometriyum değişiklikleri (rahim duvarı kalınlaşması ve polip dahil)

Seyrek: Endometriyoz, kistik over şişmesi, vajinal polipler

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

Çok seyrek: *Porphyria cutanea tarda*

### **Laboratuvar bulguları**

Yaygın: Trigliserit seviyesi yükselmesi

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0312 218 3599)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Teorik bazda, aşırı dozun yukarıda bahsedilen farmakolojik etkilerde artmaya neden olacağı beklenmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan gözlemler çok aşırı dozun (önerilen günlük dozun 100-200 katı) estrojenik etkiler yaratabileceğini göstermiştir.

Tamoksifen standart dozun birkaç defa verilmesinin, EKG'de QT aralığının uzaması ile ilişkili olabileceği şeklinde raporlar literatürde yer almaktadır.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomüdülatör ilaçlar; antiestrogenler

ATC kodu: L02BA01

*Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:*

Tamoksifen estrojen antagonisti olarak kompleks bir spektrum gösteren ve değişik dokularda estrojen agonistine benzer etkileri olan non-steroidal, trifeniletillen yapısında bir ilaçtır. Meme

kanserli hastalarda, tümör seviyesinde, tamoksifen primer olarak antiestrogen etki yaparak, estrogenin, estrogen reseptörüne bağlanmasını önler. Estrogen 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 hastalığın nüks etmesini büyük ölçüde azalttığı ve 10 yıllık sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bu faydalar çoğunlukla yaşa, menopozal duruma, tamoksifen dozuna ve ilave kemoterapiye bakmaksızın ortaya çıkmıştır. Klinikte, tamoksifenin postmenopozal kadınlarda total serum kolesterol ve düşük dansiteli lipoproteinlerin %10-20 azalmasına yol açtığı saptanmıştır. Buna ilaveten tamoksifenin postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesinin idamesini sağladığı da rapor edilmiştir.

Heterojen gruptan yaşları 2 ile 10 arasında olan McCune Albright Sendromlu (MAS) 28 kızla kontrolsüz bir klinik çalışma yürütülmüştür. Çalışmada 12 ay boyunca günde 20 mg tamoksifen verilmiştir. Çalışma öncesinde vajinal kanaması olan hastaların %62'sinin (21 hastanın 13'ü) 6 ay boyunca hiç vajinal kanamalarının olmadığı rapor edilmiştir ve %33 hastada ise (21 hastada 7 hasta) 12 aylık çalışma süresince hiç vajinal kanama rapor edilmemiştir. Ortalama uterus hacmi 6 aylık tedavi sonunda artmış ve 1 yıllık tedavi süresi bitiminde ise ikiye katlanmıştır. Bu bulgular tamoksifenin farmakodinamik özellikleri ile uyumlu olduğundan, nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

CYP2D6 polimorfizm durumu, tamoksifene klinik cevaptaki değişkenlik ile bağlantılı olabilir. Zayıf metabolizer durumu, azalmış cevap ile bağlantılı olabilir. CYP2D6 zayıf metabolizerleri tedavisindeki bulguların önemi tamamiyle aydınlatılamamıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

CYP2D6 genotipi

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

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Emilim:**

Oral uygulamayı takiben, Tamoksifen hızla absorbe olur ve 4-7 saat arasında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Günlük 40 mg doz ile 4 haftalık tedaviden sonra, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır (yaklaşık 300 nanogram/ml).

### **Dağılım:**

İlaç yüksek oranda serum albüminine bağlanır (>%99).

### **Biyotransformasyon:**

Karaciğerde 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 oluşur.



Tamoksifen temel olarak CYP3A4 tarafından N-dezmetil-tamoksifene metabolize olmaktadır, ki bu da CYP2D6 tarafından daha ileri olarak başka bir aktif metabolit olan endoksifene metabolize edilir. CYP2D6 enzim eksikliği olan hastalarda endoksifen konsantrasyonları, normal CYP2D6 aktivitesine sahip olan hastalara oranla yaklaşık olarak %75 daha düşüktür. Güçlü CYP2D6 inhibitörlerinin kullanılması, dolaşımdaki endoksifen seviyelerini benzer seviyelere kadar düşürmektedir.

#### Eliminasyon:

İtrah başlıca feçes yolu ile olur. İlacın kendisi için yaklaşık 7 günlük bir eliminasyon yarılanma ömrü hesaplanmış olup, dolaşımdaki başlıca metabolit olan N-dezmetiltamoksifen için bu değer yaklaşık 14 gündür.

#### Hastalardaki karakteristik özellikler

##### Yaş

Yaşları 2 ile 10 yaş arasındaki McCune Albright Sendromlu (MAS) kızlarla 12 ay boyunca günde 20 mg tamoksifen verilerek yürütülen klinik çalışmada, yetişkinlerle karşılaştırıldığında, klirenste yaşla bağlantılı olarak düşüş ve EAA (genç hastalarda %50'ye kadar yükselen değerler) değerinde de artış bulunmuştur.

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

Bir dizi *in-vivo* ve *in-vitro* mutajenisite testleri sonucu tamoksifenin mutajenik olmadığı bulunmuştur. Kemiricilerde 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 değişikliklere benzer etki göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1 Yardımcı Maddeler**

Laktoz (sığırdan sütünden üretilir)

Mısır nişastası

Prejelatinize mısır nişastası

Magnezyum stearat

#### Film kaplama:

Metilhidroksipropilselüloz (E5)

Propilen glikol

Opaspray White M-1-711B (E171)

## **6.2 Geçimsizlik**

Yeterli bilgi yoktur.

## **6.3 Raf mrü**

36 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden koruyarak saklanmalıdır.

## **6.5 Ambalajın yapısı ve içeriği**

PVC/PVDC film kaplı beyaz PVC ve alüminyum folyo blister ambalajda 30 tablet şeklinde ambalajlanmıştır.

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

## **8.RUHSAT NUMARASI(LARI)**

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**