KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAMOXİT 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler):

Her bir tablet 10 mg tamoksifene eşdeğer 15.2 mg tamoksifen sitrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 117 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TAMOXİT 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 TAMOXİT tedavi süresi hekimin tayinine bırakılır.

Uygulama şekli:

Oral olarak kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

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 bildirilmiş fakat bu vakalar ile ilaç kullanımı arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır (bkz. bölüm 4.6. Gebelik ve Laktasyon).

Tamoksifene veya bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlığı 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 değişimler 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 mensturel 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 tamoksifen, uzun QT sendromuna / Torsades de Pointes gelişmesine neden olabilir. Konjenital uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes tanısı ya da şüphesi bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ash ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

Venöz tromboembolizm (VTE)

- Tamoksifen verilen sağlıklı kadınlarda, tromboembolizm riskinde 2–3 kat artış görülmüştür (bkz. bölüm 4.8.).
- *Meme kanserli* hastalarda, ilaç reçete edilmeden önce dikkali 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 kullanımı 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.). 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 bulundukları 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 tamoksifen mikrovaskuler flap komplikasyonları riskinin artmasına neden olabilir.

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

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 tıbbi ürün laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tamoksifen 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.
Tamoksifen 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 tamoksifen metabolizması için bilinen yol CYP3A4 enzimleri ile kataliz sonucu demetilasyondur. Enzim indüksiyonu yapan bir ajan olan rifampisinin varlığında CYP3A4 ile farmakokinetik etkileşimin, tamoksifen 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 kullanımının, 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. ve 5.2.).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden bu belge kategorisi ve elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

TAMOXİT hamilelerde kontrendikedir.

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

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

Gebelik dönemi:

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

Laktasyon dönemi:

Tamoksifenin insan sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, laktasyon sırasında bu ilacın alınması önerilmez. Bebeğin emzirilmesinin bırakılması veya tamoksifen 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 benzemekteydi. Tamoksifen kullanan hamile kadın sayısı çok azdı. 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.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tamoksifen'in araç ve makina 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	: ≥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

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, duyularda değişiklik (parestezi

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : TSH1SZTAX33K05B1B3SHY3ZW36ZW36

ve disguzi).

Seyrek: Optik sinir iltihabı.

Göz hastalıkları

Yaygın: Katarakt, retinopati.

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları.

Seyrek: Kornea değişiklikleri, optik nöropati.

Vasküler hastalıkları

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 hastalıkları

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: Saç 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*

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ash ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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; antiestrojenler.

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, trifeniletilen yapısında bir ilaçtır. Meme kanserli hastalarda, tümör seviyesinde, tamoksifen primer olarak antiestrojen etki yaparak, estrojenin, estrojen reseptörüne bağlanmasını 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 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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

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 tamamıyla aydınlatılamamıştır (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 olacağını göstermektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 CYPD6 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.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Mısır nişastası (Amidon)
Jelatin (sığır kaynaklı)
Kroskarmeloz sodyum A tipi
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metil selüloz
Makrogol 300
Titanyum dioksit

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli bilgi yoktur.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60, 100 ve 250 film tabletlik PVdC/PVC blister / Alu folyo ambalajlarda, kullanma talimatı ile beraber, karton kutu içerisinde ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23
Bağcılar / İstanbul
Telefon : 0212 410 39 50
Faks : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

2018/321

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 27.06.2018
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1SHY3Z1AxS3k0SHY3SHY3ZW56ZW56