Rx

110028696

NOLVADEX-D

Tamoxifen citrat
Viên nén bao phim

THUỐC ĐỘC: THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC
Thành phần hoạt chất: Tamoxifen citrat PH.Eur. 30,4 mg (tương đương với 20 mg tamoxifen).
Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, gelatin, croscarmellose natri type A, magnesi stearat; hydroxypropylmethylcellulose 2910, manogol 300, titan đioxyd.

DẠNG BÀO CHẾ
Viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH
Điều trị ung thư biểu mô tuyến vú:
- trong điều trị bổ trợ (điều trị dự phòng tái phát);
- trong trường hợp tiến triển sau khi phẫu thuật.

Hiệu quả của các phương pháp điều trị nếu có rất nhất ở các phụ nữ có khối u dương tính với thụ thể estradiol và/hoặc progesteron.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG
Liều dùng
Người lớn
Liều khuyến cáo của tamoxifen thường tương đương là 20mg/ngày. Không thấy có hiệu lợi lâm sàng khi điều trị với liều cao hơn 60 ml hoàn tất phẫu thuật cắt triệt khả năng sống còn của bệnh nhân. Không có bằng chứng rõ ràng hỗ trợ cho việc điều trị với liều 20-40 mg mỗi ngày, mặc dù việc điều trị với liều cao được sử dụng cho một số bệnh nhân có bệnh tiến triển.

Người cao tuổi
Người cao tuổi ung thư vú có liều dùng tương tự người lớn và ở một số bệnh nhân, Nolvadex được sử dụng đơn tị liệu.

Sử dụng cho trẻ em
Không khuyến cáo sử dụng Nolvadex cho trẻ em. Hiệu quả và tính an toàn của Nolvadex trên trẻ em chưa được thiết lập (xem phần *Đặc tính dược lực học* và *Đặc tính dược động học*).

Cách dùng
Sử dụng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH
Nolvadex-D không được dùng trong các trường hợp sau:
- Phụ nữ có thai. Bệnh nhân tiền mãn kinh được kiểm tra cẩn thận để loại trừ trường hợp mang thai trước khi điều trị (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có khả năng sinh đẻ*).
- Bệnh nhân tiền cảm vỏ thượng thận hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào được liệt kê trong phần *Thành phần tá dược*.
- Dùng đồng thời với anticoagulant (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC
Trong khi điều trị ung thư vú bằng Nolvadex-D, một số trường hợp bệnh nhân tiền mãn kinh có thể bị mất kinh.
Sự gia tăng tần suất rối loạn nội mạc tử cung bao gồm tăng sản, polip, ung thư, nội mạc tử cung và sarcoma tử cung (thấy hết ở dạng u Müllerian thể hỗn hợp ác tính) đã được ghi nhận là có liên quan với điều trị bằng Nolvadex-D.
Một số yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển ung thư nội mạc tử cung, trong đó phần lớn các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến nồng độ oestrogen. Do đó, điều trị bằng Nolvadex-D có thể làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Ngoài ra, các yếu tố nguy cơ khác bao gồm béo phì, chảy máu mang thai, dải thấp đường cổ tử cung, tuổi cao, hút thuốc trong đa rang và liệu pháp thay thế hormone oestrogen. Nhìn chung nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung tăng theo thời gian sử dụng. Tăng khảo sát ngày càng cần thiết và đang dùng Nolvadex-D có các triệu chứng phù khoa bất thường, đặc biệt là suất huyết âm đạo không có kinh nguyệt, hoặc các triệu chứng liên quan tới kinh nguyệt, suất liết âm đạo và các triệu chứng như đau hoặc nặng vùng chậu. Một số khối u siêu phát thư hại suất hiện ngoài nội mạc tử cung và vú đã điện đã được ghi nhận trong các trường hợp bệnh tăng ở bệnh nhân ung thư vú sau khi điều trị bằng tamoxifen. Mối quan hệ nhân quả với chưa được xác lập và đến quan trọng vẫn chưa rõ ràng. Cần khảo sát ngay lập tức.
Thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối (VTE)
- Tăng 2-3 lần nguy cơ VTE đã được ghi nhận trên phụ nữ khác mạch sử dụng tamoxifen (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Đối với các bệnh nhân ung thư vú, bộc số cần xem xét kỹ liên sử bản trên bệnh nhân và gia đình bệnh nhân có nguy cơ VTE. Nếu có nguy cơ huyết khối, bệnh nhân cần được kiểm tra các yếu tố cần gây huyết khối. Các bệnh nhân có nhỉ quả đương tính với các yếu tố nguy cơ huyết khối cần được Quyết định sử dụng tamoxifen cho các bệnh nhân nếu nhận đưa tiên nguy cơ lồng thể đối với bệnh nhân. Ở mặt số bệnh nhân, chỉ nên dùng tamoxifen cùng với thuốc chống đông dự phòng có thể có lợi (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
- Nguy cơ VTE tăng thêm khi bệnh nhân bị bẩm phi nặng, khi tuổi bệnh nhân tăng lên và có các yếu tố VTE khác. Tất cả bệnh nhân nên được xem xét cẩn thận về các nguy cơ và lợi ích trước khi điều trị bằng tamoxifen. Đối với các bệnh nhân ung thư vú, *nguy cơ nhỏ* (đang khỏi sử hoàn thể hại phối hợp (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Việc sử dụng kéo dài thuốc chống đông dự phòng có thể hữu ích cho một số bệnh nhân ung thư vú có nhiều yếu tố nguy cơ VTE.
- Phẫu thuật và tình trạng bất động: Đối với các bệnh nhân ung thư vú, chỉ nên ngưng kị liệu với tamoxifen khi nguy cơ huyết khối do tamoxifen vượt trội các nguy cơ do ngưng điều trị. Tất cả bệnh nhân nên có biện pháp dự phòng huyết khối thích hợp, và nên bao gồm vớ/ tất điều chỉnh áp lực trong quá trình nằm viện, tập di lại sớm, nếu có thể, và điều trị với thuốc chống đông.
- Nếu bệnh nhân có biểu hiện VTE, nên ngưng ngay tamoxifen và tiến hành biện pháp điều trị thích hợp. Nếu bệnh nhân sử dụng tamoxifen để điều trị ung thư vú, quyết định sử dụng lại tamoxifen nên được đánh giá kỹ lưỡng nếu nguy cơ lồng thể của bệnh nhân. Ở mặt số bệnh nhân ung thư vú chưa tạo, việc sử dụng tamoxifen cùng với thuốc chống đông dự phòng có thể cần kiểm.
- Tất cả bệnh nhân nên hiểu rõ triệu chứng và dấu hiệu bệnh nhân cần bắt kì triệu chứng VTE nào.

Trong phẫu thuật tất tao vú ít hoặc bằng kỹ thuật vi phẫu, Nolvadex-D có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến chứng liên vạt ghép vi mạch.
Trong một nghiên cứu không đối chứng trên 28 bệnh nhân nhỉ nữ từ 2-10 tuổi bị hội chứng McCune Albright (MAS) sử dụng 20 mg tamoxifen mỗi ngày trong 12 tháng, thể tích trung bình tử cung tăng sau 6 tháng điều trị và tăng gấp đôi vào cuối thử nghiệm kéo dài 1 năm. Mặc dù các ghi nhận này phù hợp với các thử nghiệm trước đó trên các tamoxifen, mối liên hệ nhân quả chưa được thiết lập (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
Trong v.vên, bệnh nhân chuyển hóa kém CYP2D6 có nồng độ endoxifen trung huyết tương thấp hơn, dẫn đến nguy cơ tái phát khi chuyển hóa cơ hoạt tinh quan trọng nhất của tamoxifen (xem phần *Đặc tính dược động học*).
Đồng thời tiềm với các thuốc ức chế enzym CYP2D6 có thể làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính endoxifen. Do đó, nên tránh dùng kết hợp chất ức chế mạnh CYP2D6 (như paroxetin, fluoxetin, quinidin, cinacalcet hoặc bupropion) trong khi điều trị bằng tamoxifen (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Đặc tính dược động học*).
Phản ứng trên da nghiêm trọng khi sử dụng hóa trị liệu sau xạ trị tiềm kém bức bào cấp tiến bệnh nhân dùng Nolvadex-D đã được xạ trị trước đó. Các phản ứng trường hợp phục sau khi làm hồi ngưng điều trị và nhắc lại điều trị thì phản ứng cũng giảm nhẹ. Trong hầu hết trường hợp có thể tiếp tục sử dụng Nolvadex-D.
Nolvadex-D chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp vì không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
Một viên thuốc chứa < 1 mmol natri (23mg), có nghĩa về cơ bản "không có natri".

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ
Phụ nữ có khả năng có thai
Bệnh nhân nữ không nên có thai trong khi dùng điều trị bằng Nolvadex-D vì trong vòng thống kê ung thư vú, tamoxifen đã được dùng quy cho các bệnh thuỉ hoặc biện phẫu tính thai không hormon khác nếu vẫn hoạt động tinh dục. Bệnh nhân liền mãn kinh cần được khám nghiệm cẩn thận để loại trừ khả năng có thai trước khi điều trị. Nên khuyến cáo cho bệnh nhân về nguy cơ sẩm thai đối với bào thai nếu có thai trong khi điều trị bằng Nolvadex-D hoặc trong vòng 9 tháng sau khi ngưng điều trị.
Phụ nữ có thai
Nolvadex-D không được sử dụng trong thời gian mang thai. Mặt số ít trường hợp như sẩy thai tự nhiên, khuyết tật thai và thai lưu đã được ghi nhận ở phụ nữ dùng Nolvadex-D, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác lập. Các nghiên cứu dịch tễ trên hiện sinh ở chuột, thỏ và khỉ cho thấy Nolvadex-D không có tiềm năng gây quái thai.
Đối với vụ gián tuổi thụ hệ sinh sản của bào thai ở loài gặm nhấm, tamoxifen liên quan đến những thay đổi lượng tư vơi những thay đổi có estradiol, ethinylestradiol, clomiphen và dietilstilbestrol (DES) gây ra. Mặc dù có mối liên quan về mặt lâm sàng của những thay đổi nầy chưa được biết, nhưng một vài thay đổi, đặc biệt là sự phát triển bất thường biểu mô tuyến trong âm đạo tương tự với những thay đổi ở phụ nữ bị cảm DES ở tử cung và những bệnh nhân có 1/1000 ngày cư ung thư tế bào sáng ở âm đạo hoặc cổ tử cung. Chỉ một số nhỏ bệnh nhân phụ nữ có thai đang tamoxifen. Ở những bệnh nhân nữ trẻ bị loài dùng tamoxifen ở tử cung nay, không ghi nhận bất cứ sự phát triển bất thường liên quan đến thai nhi và mối nguy cơ sẩm thai đối với bào thai nếu có thai trong khi điều trị bằng Nolvadex-D hoặc trong vòng 9 tháng sau khi ngưng điều trị.
Phụ nữ có thai
Nolvadex-D không được sử dụng trong thời gian mang thai. Mặt số ít trường hợp như sẩy thai tự nhiên, khuyết tật thai và thai lưu đã được ghi nhận ở phụ nữ dùng Nolvadex-D, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác lập. Các nghiên cứu dịch tễ trên hiện sinh ở chuột, thỏ và khỉ cho thấy Nolvadex-D không có tiềm năng gây quái thai.
Đối với vụ gián tuổi thụ hệ sinh sản của bào thai ở loài gặm nhấm, tamoxifen liên quan đến những thay đổi lượng tư vơi những thay đổi có estradiol, ethinylestradiol, clomiphen và dietilstilbestrol (DES) gây ra. Mặc dù có mối liên quan về mặt lâm sàng của những thay đổi nầy chưa được biết, nhưng một vài thay đổi, đặc biệt là sự phát triển bất thường biểu mô tuyến trong âm đạo tương tự với những thay đổi ở phụ nữ bị cảm DES ở tử cung và những bệnh nhân có 1/1000 ngày cư ung thư tế bào sáng ở âm đạo hoặc cổ tử cung. Chỉ một số nhỏ bệnh nhân phụ nữ có thai đang tamoxifen. Ở những bệnh nhân nữ trẻ bị loài dùng tamoxifen ở tử cung nay, không ghi nhận bất cứ sự phát triển bất thường liên quan đến thai nhi và mối nguy cơ sẩm thai đối với bào thai nếu có thai trong khi điều trị bằng Nolvadex-D hoặc trong vòng 9 tháng sau khi ngưng điều trị.

Phụ nữ có thai
Nolvadex-D không được sử dụng trong thời gian mang thai. Mặt số ít trường hợp như sẩy thai tự nhiên, khuyết tật thai và thai lưu đã được ghi nhận ở phụ nữ dùng Nolvadex-D, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác lập. Các nghiên cứu dịch tễ trên hiện sinh ở chuột, thỏ và khỉ cho thấy Nolvadex-D không có tiềm năng gây quái thai.
Đối với vụ gián tuổi thụ hệ sinh sản của bào thai ở loài gặm nhấm, tamoxifen liên quan đến những thay đổi lượng tư vơi những thay đổi có estradiol, ethinylestradiol, clomiphen và dietilstilbestrol (DES) gây ra. Mặc dù có mối liên quan về mặt lâm sàng của những thay đổi nầy chưa được biết, nhưng một vài thay đổi, đặc biệt là sự phát triển bất thường biểu mô tuyến trong âm đạo tương tự với những thay đổi ở phụ nữ bị cảm DES ở tử cung và những bệnh nhân có 1/1000 ngày cư ung thư tế bào sáng ở âm đạo hoặc cổ tử cung. Chỉ một số nhỏ bệnh nhân phụ nữ có thai đang tamoxifen. Ở những bệnh nhân nữ trẻ bị loài dùng tamoxifen ở tử cung nay, không ghi nhận bất cứ sự phát triển bất thường liên quan đến thai nhi và mối nguy cơ sẩm thai đối với bào thai nếu có thai trong khi điều trị bằng Nolvadex-D hoặc trong vòng 9 tháng sau khi ngưng điều trị.
Phụ nữ cho con bú
Tuy chưa xác định rõ là Nolvadex-D có bài tiết qua sữa mẹ hay không, người ta vẫn khuyến cáo không dùng Nolvadex-D trong thời kỳ cho con bú. Sự quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng thuốc nên tùy thuộc vào mức độ quan trọng của việc ngưng thuốc đối với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC
Nolvadex-D không ảnh hưởng bất hoặc ảnh hưởng tiềm ẩn lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, tính trạng mệt mỏi đã được ghi nhận khi sử dụng Nolvadex-D, nên thận trọng khi dùng lái xe và vận hành máy móc trong khi vẫn còn triệu chứng này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC
Dùng chung Nolvadex-D với các thuốc kháng đông máu loại coumarin có thể làm tăng đáng kể tác động chống đông máu. Nên bắt đầu dùng kết hợp thước như thể để điều trị ung thư vú nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận.
Dùng chung Nolvadex-D với các chất gây độc tế bào, để điều trị ung thư vú, có thể làm tăng nguy cơ tắc mạch do huyết khối. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
Do sự tăng nguy cơ VTE này, dự phòng huyết khối nên được xem xét ở bệnh nhân trong quá trình điều trị bằng thuốc hóa trị.
Sử dụng tamoxifen phối hợp với anastrozol như là điều trị bổ trợ không cho thấy cải thiện hiệu quả so với đơn tị tamoxifen.
Do Nolvadex-D được chuyển hóa qua hệ thống enzym Cytochrome P450 3A4, nên khả năng chung với các thuốc như rifampicin, dược liệu gây cảm ứng men mạy thì cần thận trọng và nếu đã tamoxifen cần phải giảm. Mối liên quan trên tăng sản của sự giảm nồng độ nầy vẫn chưa rõ.
Tương tác về dược động học lẫn nhỉ chỉ có ghép enzym CYP2D6 cho thấy giảm nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của tamoxifen, 4-hydroxy-N- desmethyltamoxifen (endoxifen) đã được báo cáo trong v.vên.
Tương tác về dược động học lẫn nhỉ chỉ có ghép enzym CYP2D6 cho thấy giảm 65-75% nồng độ huyết tương của một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc (như endoxifen) đã được báo cáo trong v.vên. Đã ghi nhận giảm hiệu quả của tamoxifen khi dùng chung thời với một số thuốc chống trầm cảm loại ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (như paroxetin) trong một số nghiên cứu. Do không thể loại trừ khả năng làm giảm tác dụng của tamoxifen, nên tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP2D6 (như paroxetin, fluoxetin, quinidin, cinacalcet hoặc bupropion) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học*).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC
Bảng các tác dụng không mong muốn
Tần suất các tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 - <1/10); ít gặp (≥1/1,000 - <1/100); hiếm gặp (≥ 1/10,000 - <1/1,000); rất hiếm gặp (<1/10,000), chưa biết (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).
Từ khi có quy định cụ thể, phân loại tần suất sau được tính dựa trên số lượng các phản ứng ngoại ý được ghi nhận từ nghiên cứu lâm sàng và nhiều hơn 3356 bệnh nhân nữ hậu mãn kinh bị ung thư vú có thể phẫu thuật được tị liệu với tamoxifen 20 mg mỗi ngày và có quy định cụ thể, đã không tính đến tần suất biến cố trong nhóm so sánh hoặc đánh giá của nghiên cứu viên và khả năng liên quan đến thuốc nghiên cứu.
Bảng 1: Phản ứng ngoại ý (ADR) phân loại theo hệ cơ quan và Tần suất

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng ngoại ý
U lành tính, ác tính và không đặc hiệu (bao gồm cả u nang và polip)	Thường gặp	U xơ tử cung
	Ít gặp	Ung thư nội mạc tử cung
	Hiếm gặp	Sarcoma tử cung (hầu hết ở dạng u Müllerian thể hỗn hợp ác tính)* Hiện tượng bùng phát khối u*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Thiếu máu
	Ít gặp	Giảm tiểu cầu, Giảm bạch cầu
	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu trung tính * Chứng mất bạch cầu hạt *
Rối loạn hệ miễn dịch	Thường gặp	Phù cùng quầng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Ứ dịch cơ thể *
	Ít gặp	Tăng triglyceride (ở bệnh nhân đi cắn xương)*
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Biến cố mạch máu não do thiếu máu cục bộ Nhức đầu
	Ít gặp	Chóng mặt
	Hiếm gặp	Rối loạn cảm giác (bao gồm dị cảm và giảm vị giác)
	Rất hiếm gặp	Viêm thần kinh thị giác
Rối loạn mắt	Thường gặp	Bệnh đục thủy tinh thể Bệnh võng mạc
	Ít gặp	Rối loạn thị giác
	Hiếm gặp	Thay đổi giác mạc * Bệnh lý thần kinh thị giác *
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Nóng bừng mặt
	Thường gặp	Huyết khối tắc mạch (bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối vi mạch và nghẽn mạch phổi)
	Ít gặp	Viêm phổi mô kẽ
Rối loạn hệ hấp, ngực và trung thất	Hiếm gặp	Phù phổi
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Thường gặp	Nôn Táo bón Tiêu chảy Đau bụng Viêm tụy
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Thay đổi men gan Gan nhiễm mỡ
	Ít gặp	Xơ gan
	Hiếm gặp	Viêm gan Vàng da Ứ mật * Sỏi mật * Tổn thương tế bào gan* Hoại tử gan*
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Nổi mẩn ở da
	Thường gặp	Rụng tóc
	Hiếm gặp	Phù mạch Hội chứng Stevens-Johnson* Viêm mao mạch da* Bệnh pemphigoid bọng nước * Ban đỏ đa dạng* Hồng ban đa dạng*
	Rất hiếm gặp	Lupus da ban đỏ*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Vọp bẻ ở chân Đau cơ
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất thường gặp	Xuất huyết âm đạo Xuất tiết âm đạo
	Thường gặp	Ngưng âm hộ Rối loạn nội mạc tử cung* (bao gồm tăng sản và polip)
	Hiếm gặp	Lạc nội mạc tử cung* U máu buồng trứng* Polip âm đạo*
	Rất hiếm gặp	Rối loạn chuyển hóa porphyrin *
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Rất thường gặp	Phù ngoại vi
Cận lâm sàng	Thường gặp	Tăng triglyceride
Chấn thương, ngộ độc và thủ tục điều trị	Hiếm gặp	Phát hiện bất thường nghiệm trong do xạ trị*

* Phản ứng phụ không được báo cáo trong nhóm tamoxifen của nghiên cứu nói trên (n= 3094) tuy nhiên, trong giới hạn của dữ liệu hiện có, trong cuộc thử nghiệm khác hoặc từ các nguồn tự điều khiển. Tần suất được tính theo giới hạn tin cậy 95% của nhóm tamoxifen (n= 3094). Tần suất được tính theo số liệu mẫu lớng, như 3094). Tần suất được tính là 3/3094 trong đương vọng với phản ứng ít gặp.
Không quan sát thấy biến cố trong các nghiên cứu lâm sàng chính khác. Tần suất được tính theo số liệu mẫu lớn của khoảng 3/3094 trong đương vọng với phản ứng ít gặp.
Tăng 31% trung bình trên 30X. X là cỡ mẫu lớng cộng của 13.357 bệnh nhân được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng chính, Tần suất được tính là 3/13.357 trong đương vọng với phản loại tần suất "Rất hiếm gặp".
Tác dụng phụ của Nolvadex-D có thể phân loại theo tần độ ảng được lý của thước như những hiện tượng mất, suất huyết âm đạo, kiểu hình bất cân bằng giữa hệ và nhân ảng da xương quanh bướu hay theo tiêu đưng ngoại ý thường gặp như rối loạn tiêu hóa, nhóm thường nhỉ và ít gặp hơn là ở cơ bản và ngày nay.
Khi các tác dụng phụ này nặng, có thể xử lý tế bằng cách giảm liều (đến mức tối thiểu 20 mg/ngày) mà không ảnh hưởng đến việc kiểm soát bệnh. Nếu các tác dụng phụ không giảm giảm liều, có thể cần phải ngưng kị liệu. Nếu mức độ và tần suất các triệu chứng giảm sau khi đã ngưng, hồi chứng Stevens-Johnson, viêm mao mạch da, dạng pemphigoid bọng nước và ban đỏng vẫn quá hiếm, kể cả trong nhóm dùng thường được ghi nhận. Ít gặp thường hợp bệnh nhân bị cảm xương bị tăng canxi trong máu khi bắt đầu điều trị.
Các trường hợp rối loạn trị giác, bao gồm thay đổi miễn gặp ở giác mạc và các bào của thường gặp ở bệnh võng mạc đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bắc đầu điều trị bằng tamoxifen. Bệnh đục thủy tinh thể thường gặp nhiều có liên quan đến việc dùng Nolvadex-D.
Các trường hợp bệnh võng mạc đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bắc đầu điều trị bằng tamoxifen. Bệnh võng mạc đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bắc đầu điều trị bằng tamoxifen. Bệnh võng mạc đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bắc đầu điều trị bằng tamoxifen. Bệnh võng mạc đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bắc đầu điều trị bằng tamoxifen.
Tăng triglyceride (bao gồm dị cảm và loạn vị giác) được ghi nhận thường gặp ở bệnh nhân đang Nolvadex-D.
U xơ tử cung, bao gồm u xơ tử cung và những thay đổi nội mạc khác kể cả tăng sản và polip cũng được ghi nhận

Rx

NOLVADEX-D

Tamoxifen citrate
Film coated tablets

TOXIC DRUG. USE UPON PRESCRIPTION ONLY.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USING.

COMPOSITION AND STRENGTH

Active ingredient:
Tamoxifen citrate Ph. Eur. 30.4 mg (equivalent to 20 mg of tamoxifen).
Excipients: Lactose monohydrate, maize starch, gelatin, croscarmellose sodium type A, magnesium stearate, hydroxypropylmethylcellulose 2910, macrogol 300, titanium dioxide.

PHARMACOLOGY / DOSAGE FORM

Film coated tablets.

THERAPEUTIC INDICATION

Treatment of breast cancer:
- In adjuvant treatment (preventive treatment of recurrences)
- In advanced forms with local or metastatic progression.

The effectiveness of this treatment in higher risk premenopausal women whose tumor contains receptors of estradiol and/ or progesterone.

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Posology

Adults

The recommended daily dose of tamoxifen is normally 20 mg. No additional benefit, in terms of delayed recurrence or improved survival in patients, has been demonstrated with higher doses. Supplementary evidence supporting the use of treatment with 30-40 mg per day is not available, although these doses have been used in some patients with advanced disease.

Elderly people

Similar dosing regimens of Nolvadex-D have been used in the elderly with breast cancer and in some of these patients have been used as sole therapy.

Paediatric population

The use of Nolvadex-D is not recommended in children. The safety and efficacy of Nolvadex-D in children has not yet been established (see *sections Pharmacodynamic properties and Pharmacokinetic properties*).

Method of administration

For administration by the oral route.

CONTRAINDICATIONS

Nolvadex-D should not be used in the following:

- *Pregnancy. Premenopausal women should be carefully examined before treatment to exclude the possibility of pregnancy (see also section Pregnancy and Lactation).*
- *Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section Composition abs strength - Excipients.*
- *Concurrent anastrozole therapy (see section Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).*

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS

Menstruation is suppressed in a proportion of premenopausal women receiving Nolvadex-D for the treatment of breast cancer.
An increased incidence of endometrial cancer, including hyperplasia, polyps, cancer and uterine sarcoma (mostly malignant mixed Mullerian tumours) has been reported in association with Nolvadex-D treatment. The underlying mechanism is unknown, but may be related to the oestrogen-like effect of Nolvadex-D.

There are several factors that influence the risk of developing endometrial cancer, with the majority of risk factors affecting oestrogen levels. Therefore, Nolvadex-D treatment may influence the incidence of endometrial cancer. In addition, other risk factors include obesity, nulliparity, diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome and oestrogen-only HRT. There is also the general risk for endometrial cancer with increasing age. Any patients receiving or having previously received Nolvadex-D, who report abnormal gynaecological symptoms, especially non-menstrual vaginal bleeding, or who presents with menstrual irregularities, vaginal discharge and symptoms such as pelvic pain or pressure should be promptly investigated.
A number of second primary tumours, occurring at sites other than the endometrium and the opposite breast, have been reported in clinical trials, following the treatment of breast cancer patients with tamoxifen. No causal link has been established and the clinical significance of these observations remains unclear.

Venous thromboembolism

- A 2–3-fold increase in the risk for VTE has been demonstrated in healthy tamoxifen-treated women (see section *Undesirable effects*).
- In patients with *breast cancer*, prescribers should obtain careful histories with respect to the patient's personal and family history of VTE. If suggestive of a predisposition, patients should be screened for thrombophilic factors. Patients who test positive should be counselled regarding their thrombotic risk. The decision to use tamoxifen in these patients should be based on the overall risk to the patient. In selected patients, the use of Nolvadex-D in combination with anticoagulants may be justified (*cross-reference section Interactions with other medicinal products and other forms of interaction*).
- The risk of VTE is further increased by severe obesity, increasing age and *all other risk factors for thrombosis. Nolvadex-D should be carefully considered for all patients* before treatment with tamoxifen. In patients with *breast cancer*, this risk is *also increased by concomitant chemotherapy* (*see section Interactions with other medicinal products and other forms of interaction*). Long-term anticoagulant prophylaxis may be justified for some patients with *breast cancer* who have multiple risk factors for VTE.
- Surgery and immobility: For patients with *breast cancer*, tamoxifen treatment should only be stopped if the risk of tamoxifen-induced thrombosis clearly outweighs the risks associated with interrupting treatment. All patients should receive appropriate thrombosis prophylactic measures and should include graduated compression stocking for the patient and mobilisation of the patient ambulant, if possible, and anticoagulant treatment.
- If any patient presents with VTE, tamoxifen should be stopped immediately and appropriate anti-thrombosis measures initiated. In patients receiving tamoxifen for *breast cancer*, the decision to re-start tamoxifen should be made with respect to the overall risk for the patient. In selected patients with *breast cancer*, the continued use of tamoxifen, with prophylactic anticoagulation, may be justified.
- All patients should be advised to contact their doctors immediately if they become aware of any symptoms of VTE.

In delayed microsurgical breast reconstruction Nolvadex-D may increase the risk of microvascular flap complications.

In an uncontrolled trial in 28 girls aged 2–10 years with McCune Albright Syndrome (MAS), who received 20 mg once a day for up to 12 months duration, mean uterine volume increased after 6 months of treatment and doubled at the end of the one-year study. While this finding is in line with the pharmacodynamic properties of tamoxifen, a causal relationship has not been established (see section *Pharmacodynamic properties*).

In the literature it has been shown that CYP2D6 poor metabolisers have a lowered plasma level of endoxifen, one of the most important active metabolites of tamoxifen (see section *Pharmacokinetic properties*).

Concomitant medications that inhibit CYP2D6 may lead to reduced concentrations of the active metabolite endoxifen. Therefore, potent inhibitors of CYP2D6 (e.g. paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet or bupropion) should whenever possible be avoided during tamoxifen treatment (see section *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction and Pharmacokinetic properties*).

Radiation recall has been reported very rarely in patients on Nolvadex-D who have received prior radiotherapy. The reaction is usually reversible upon temporary cessation of therapy and re-challenge may result in a milder reaction. Treatment with Nolvadex-D was continued in most cases.

Nolvadex-D contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

PREGANCY AND LACTATION

Women of childbearing potential

Women should be advised not to become pregnant whilst taking Nolvadex-D and for nine months following discontinuation of therapy and should use barrier or other non/hormonal contraceptive methods if sexually active.
Premenopausal patients must be carefully examined before treatment to exclude pregnancy. Women should be informed of the potential risks to the foetus, should they become pregnant whilst taking Nolvadex-D or within nine months of cessation of therapy.

Pregnancy

Nolvadex-D must not be administered during pregnancy. There have been a small number of reports of spontaneous abortions, birth defects and foetal deaths after women have taken Nolvadex-D, although no causal relationship has been established.

Reproductive toxicology studies in rats, rabbits and monkeys have shown no teratogenic potential.

In rodent models of foetal reproductive tract development, tamoxifen was associated with changes similar to those caused by estradiol, ethylestrenol, clomiphene and diethylstilbestrol (DES). Although the clinical relevance of these changes is unknown, some of them, especially vaginal adenosis, are similar to those seen in young women who were exposed to DES in utero and who have a 1 in 1000 risk of developing clear-cell carcinoma of the vagina or cervix. Only a small number of pregnancies have been exposed to tamoxifen. Such exposure has not been reported to cause subsequent vaginal adenosis or clear-cell carcinoma of the vagina or cervix in young women exposed in utero to tamoxifen.

Breast-feeding

It is not known if Nolvadex-D is excreted in human milk and therefore the drug is not recommended during breast-feeding. The decision either to discontinue nursing or discontinue Nolvadex-D should take into account the importance of the drug to the mother.

EFFECT ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Nolvadex-D is unlikely to impair the ability of patients to drive or operate machinery. However, fatigue has been reported with the use of Nolvadex-D and caution should be observed when driving or using machinery while such symptoms persist.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

When Nolvadex-D is used in combination with coumarin-type anticoagulants, a significant increase in anticoagulant effect may occur. Where such co-administration is initiated for the treatment of breast cancer, careful monitoring of the patient is recommended.

When Nolvadex-D is used in combination with cytotoxic agents, for the treatment of breast cancer, there is an increased risk of thromboembolic events occurring (see also sections *Special warnings and precautions for use and Undesirable effects*). Because of this increase in risk of VTE, thrombosis prophylaxis should be considered for these patients for the period of concomitant chemotherapy.

The use of tamoxifen in combination with anastrozole as adjuvant therapy has not shown improved efficacy compared with tamoxifen alone.

As Nolvadex-D is metabolised by cytochrome P450 3A4, care is required when co-administering with drugs, such as ritamycin, known to induce this enzyme as tamoxifen levels may be reduced. The clinical relevance of this reduction is unknown.

Pharmacokinetic interaction with CYP2D6 inhibitors, showing a reduction in plasma level of an active tamoxifen metabolite, 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen), has been reported in the literature.

Pharmacokinetic interaction with CYP2D6 inhibitors, showing a 65-75% reduction in plasma levels of one of the more active forms of the drug, i.e. endoxifen, has been reported in the literature. Reduced efficacy on tamoxifen has been reported with concomitant usage of some SSRI antidepressants (e.g. paroxetine) in some studies. As a reduced effect of tamoxifen cannot be excluded, co-administration with potent CYP2D6 inhibitors (e.g. paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet or bupropion) should whenever possible be avoided (see section *Special warnings and precautions for use and Pharmacokinetic properties*).

UNDESIRABLE EFFECTS

Tabulated list of adverse reactions

The following definitions apply to the incidence of undesirable effects: Frequencies are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).
Unless specified, the following frequency categories were calculated from the number of adverse events reported in a phase III study comparing N 3368 postmenopausal women patients with operable breast cancer, treated for 5 years and unless specified, no account was taken of the frequency within the comparative treatment group or whether the investigator considered it to be related to study medication.

Table 1 Adverse Drug Reactions (ADR) by Organ Class (SOC) and Frequency

SOC	Frequency	Adverse Drug Reaction
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Common	Uterine fibroids
	Uncommon	Endometrial cancer;
	Rare	Uterine Sarcoma (mostly malignant mixed Mullerian tumours); Tumour Flare*
Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia
	Uncommon	Thrombocytopenia
		Leukopenia
	Rare	Neutropenia
		Agranulocytosis
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity reactions
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Fluid retention
	Uncommon	Hypercalcemia (in patients with bony metastases)
Nervous system disorders	Common	Ischaemic cerebrovascular events
		Headache
		Light headedness
		Sensory disturbances (including paresthesia and dysgeusia)
	Rare	Optic neuritis
Eye disorders	Common	Cataracts
		Retinopathy
	Uncommon	Visual disturbances
	Rare	Corneal changes
		Optic neuropathy*
Vascular disorders	Very Common	Hot flushes
	Common	Thromboembolic events (including deep vein thrombosis, microvascular thrombosis and pulmonary embolism)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Interstitial pneumonitis
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Common	Vomiting
		Diarrhoea
		Dyspepsia
	Uncommon	Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	Common	Changes in liver enzymes
		Fatty liver
	Uncommon	Cirrhosis of the liver
	Rare	Hepatitis
		Cholestasis*
		Hepatic fibrosis*
		Hepatocellular injury*
		Hepatic necrosis*
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Skin Rash
	Common	Alopecia
	Rare	Angioedema
		Pruritus/Pruritus
		Stevens-Johnson syndrome*
		Cutaneous vasculitis*
		Bullous pemphigoid*
		Erythema multiforme*
	Very rare	Cutaneous lupus erythematosus*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Leg cramps
		Myalgia
Reproductive system and breast disorders	Very common	Vaginal bleeding
		Vaginal discharge
	Common	Pruritus vulvae
		Endometrial changes (including hyperplasia and polyps)
	Rare	Endometriosis
		Cystic ovarian swelling*
		Vaginal polyps
Congenital, familial and genetic disorders	Very rare	Porphyria cutanea tarda*
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
Investigations	Common	Elevated triglycerides
Injury, poisoning and procedural complications	Rare	Radiation Recall*

*This adverse drug reaction was not reported in the tamoxifen arm (n= 3294) of the above study; however, it has been reported in other trials or from other sources. The frequency has been calculated using the upper limit of the 95% confidence interval for the point estimate (based on 0/X, where X represents the total sample size e.g. 3094). This is calculated as 3/3094 which equates to a frequency category of 'rare'.
* The event was not observed in other major clinical studies. The frequency has been calculated using the upper limit of the 95% confidence interval for the point estimate (based on 3/X, where X represents the total sample size of 13,357 patients in the major clinical studies). This calculated as 3/13,357 which equates to a frequency category of 'very rare'.

Side effects such as those listed above are to be expected with use of this drug, e.g.hot flushes, vaginal bleeding, vaginal discharge, pruritus vulvae and tumour flare are expected side effects, e.g. gastro-intestinal intolerance, headache, light-headedness and occasionally, fluid retention and rash.
When side effects are severe, it may be possible to control them by a simple reduction of dosage from 20mg/day without loss of control of the disease. If side effects do not respond to this measure, it may be necessary to stop the treatment.

Skin rashes (including rare reports of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, cutaneous vasculitis and bullous pemphigoid and cutaneous hypersensitivity reactions, including angioedema have been reported.
Uncommonly patients with bony metastases have developed hypercalcaemia (in association with bony flare).
Cases of visual disturbances including rare reports of corneal changes and common reports of retinopathy have been described in patients receiving Nolvadex-D therapy. Cataracts have been reported commonly in association with the administration of Nolvadex-D.
Cases of optic neuropathy and optic neuritis have been reported in patients receiving tamoxifen and, in a small number of cases, blindness has occurred. Sensory disturbances (including paresthesia and dysgeusia) have been reported commonly in patients receiving Nolvadex-D.
Uterine fibroids, endometriosis and other endometrial changes including hyperplasia and polyps have been reported.
Falls in platelet counts to below 100,000 platelets per mm but occasionally lower, have been reported in patients taking tamoxifen for breast cancer.
Leucopenia has been observed in patients receiving treatment of Nolvadex-D, sometimes in association with anaemia and/or thrombocytopenia.
Neutropenia has been reported on rare occasions; this can sometimes be very severe and cases of agranulocytosis have been reported.
There is evidence of an ischaemic cerebrovascular events and
thromboembolic events including deep vein thrombosis, microvascular thrombosis, and pulmonary embolism, occurring commonly during tamoxifen therapy (see sections *Contraindications, Special warnings and precautions for use and Interactions with other medicinal products and other forms of interaction*). When Nolvadex-D is used in combination with cytotoxic agents, there is an increased risk of thromboembolic events occurring.
Leg cramps and myalgia have been reported commonly in patients receiving Nolvadex-D.
Uncommonly, cases of interstitial pneumonitis have been reported.
Nolvadex-D has been associated with changes in liver enzyme levels and with a spectrum of more severe liver abnormalities, which in some cases were fatal, including fatty liver, cholestasis and hepatitis, liver failure, cirrhosis, and hepatocellular injury (including hepatic necrosis).
Commonly, elevation of serum triglyceride levels, in some cases with
pancreatitis, may be associated with the use of Nolvadex-D.
Cystic ovarian swellings have rarely been observed in women receiving Nolvadex-D.
Vaginal polyps have rarely been observed in women receiving Nolvadex-D.
Cutaneous lupus erythematosus has been observed very-rarely in patients receiving Nolvadex-D.
Porphyria cutanea tarda has been observed very-rarely in patients receiving Nolvadex-D.
Fatigue has been reported very commonly in patients taking Nolvadex-D.
Radiation Recall has been observed very-rarely in patients receiving Nolvadex-D.
Uncommonly incidences of endometrial cancer and rare instances of uterine sarcoma (mostly malignant Mullerian tumours) has been reported in association with Nolvadex-D treatment.

OVERDOSE AND TREATMENT

On theoretical grounds, a medical emergency would be expected to cause enhancement of the pharmacological side effects mentioned above.
Observations in animals show that extremely high doses (300 times the recommended daily dose) may produce oestrogenic effects.
There have been reports in the literature that Nolvadex-D given at several times the standard dose may be associated with prolongation of QT interval of the ECG.
There is no specific antidote to overdosage and treatment must be symptomatic.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Anti-estrogens; ATC code: L02BA01.
Nolvadex-D (tamoxifen) is a non-steroidal, triphenylethylene drug which displays a complex spectrum of oestrogen antagonist and oestrogen agonist-like pharmacological effects in different tissues. In breast cancer patients, the tumour level, tamoxifen acts primarily as an antioestrogen, preventing oestrogen binding to the oestrogen receptor. In the clinical situation, it is oncostatic and tamoxifen leads to reductions in levels of blood total cholesterol and low density lipoprotein in postmenopausal women of both healthy and breast cancer patients, but adversely affect bone mineral density in postmenopausal women.
An uncontrolled trial was undertaken in a heterogenous group of 28 girls aged 2 to 10 years with McCune Albright Syndrome (MAS), who received 20 mg once a day for up to 12 months duration. Among the patients who reported vaginal bleeding during the pre-study period, 63% (12 out of 21 patients) reported no bleeding for a 6-month period and 33% (7 out of 21 patients) reported no vaginal bleeding for the entire trial. Mean uterine volume increased after 6 months of treatment and doubled at the end of the one-year study. While this finding is in line with the pharmacodynamic properties of tamoxifen, a causal relationship has not been established (see section *Pharmacodynamic properties*).

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Tamoxifen is absorbed rapidly with maximum serum concentrations attained within 4-7 hours. Steady state concentrations (about 300 ng/ml) are achieved after two weeks treatment with 40 mg daily. The drug is highly protein bound to serum albumin (>99%). Metabolism is by hydroxylation, demethylation and conjugation. Tamoxifen does not adversely affect bone mineral density in postmenopausal women.
Tamoxifen is metabolised mainly via CYP3A4 to N-desmethyl tamoxifen, which is further metabolised by CYP2D6 to another active metabolite endoxifen. In patients of low or high activity CYP2D6 phenotype, endoxifen concentrations are approximately 75% lower than in patients with normal CYP2D6 activity. Administration of strong CYP2D6 inhibitors reduces the endoxifen circulating levels to a similar extent.
Tamoxifen and its metabolites are excreted in the faeces and the elimination half-life of approximately seven days has been calculated for the drug itself, whereas the plasma concentrations of the principal circulating metabolite, is 14 days.
In a clinical study where girls between 2 and 10 years with McCune Albright Syndrome (MAS) received 20 mg tamoxifen once a day for up to 12 months duration, there was an age-dependent decrease in clearance and an increase in exposure (AUC), (with values up to 50% higher in the youngest patients) compared with adults.
Tamoxifen is metabolised mainly via CYP3A4 to N-desmethyl tamoxifen, which is further metabolised by CYP2D6 to another active metabolite endoxifen. In patients of low or high activity CYP2D6 phenotype, endoxifen concentrations are approximately 75% lower than in patients with normal CYP2D6 activity. Administration of strong CYP2D6 inhibitors reduces the endoxifen circulating levels to a similar extent.

PACK SIZE: Box of 3 blisters x 10 tablets.

STORAGE CONDITION
Do not store above 30°C. Store in original container.

SHELF LIFE: 3 years from manufacturing date.

SPECIFICATION: Manufacturer's specification.

MANUFACTURER
AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom.

DATE OF REVISION OF TEXT: 16/02/2023
Doc ID-003883084 version 5.0

© AstraZeneca 2021

Nolvadex is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

AstraZeneca

110028696