Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC ĐỘC

TÊN THUỐC

# TAMIFINE 10mg

## Tamoxifen 10mg

**Để xa tầm tay trẻ em.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Không dùng quá liều chỉ định.**

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.**

## THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

**Thành phần hoạt chất**: Mỗi viên nén chứa tamoxifen citrate 15,2 mg tương đương tamoxifen 10 mg.

**Thành phần tá dược**: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmelose sodium, colloidal silicon dioxide và magnesium stearate

## DẠNG BÀO CHẾ

**Dạng bào chế**: Viên nén

**Mô tả sản phẩm**: Viên nén màu trắng, tròn, có khắc vạch với đường kính 7,0 mm

## CHỈ ĐỊNH

Điều trị hỗ trợ ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ có nguy cơ cao tái phát sau khi đã được điều trị ung thư vú tiên phát

Điều trị ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ đã có di căn

Kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh do không phóng noãn

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

**Liều lượng**

Người lớn

*Điều trị hỗ trợ ung thư vú:* Liều khuyến cáo là 20 mg/ngày, chia làm 1 hoặc 2 lần

*Điều trị ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ đã có di căn:* Liều khuyến cáo là 20-40 mg/ngày, chia làm 1 hoặc 2 lần

*Điều trị vô sinh do không phóng noãn*

Khả năng mang thai ở phụ nữ phải được loại trừ trước khi khởi đầu đợt điều trị và trước khi bắt đầu đợt điều trị tiếp theo.

Ở phụ nữ có kinh nguyệt đều nhưng không phóng noãn: Đợt điều trị đầu tiên là 20 mg/ngày, uống vào các ngày thứ 2, 3, 4 và 5 của vòng kinh. Nếu không kết quả (dựa vào theo dõi nhiệt độ cơ bản hoặc ít chất nhày cổ tử cung trước khi phóng noãn) có thể sử dụng tới 40 mg/ngày rồi đến 80 mg/ngày trong các đợt điều trị sau đó.

Ở phụ nữ có kinh không đều, đợt điều trị đầu tiên có thể bắt đầu vào bất kỳ ngày nào, nếu không có dấu hiệu phóng noãn thì tiếp tục điều trị đợt thứ hai, bắt đầu 45 ngày sau đó, với liều tăng lên như trên. Nếu có đáp ứng, đợt điều trị tiếp theo bắt đầu vào ngày thứ 2 của vòng kinh.

Người cao tuổi

Dùng như liều khuyến cáo ở người lớn trong điều trị ung thư vú

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ em vì hiệu quả và tính an toàn của tamoxifen chưa được thiết lập.

**Cách dùng**

Thuốc được dùng bằng đường uống

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với tamoxifen citrate hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ có thai, phải loại trừ khả năng mang thai trước khi tiến hành điều trị ung thư vú và vô sinh ở bệnh nhân tiền mãn kinh.

Sử dụng đồng thời tamoxifen với anastrozole.

Điều trị vô sinh cho bệnh nhân có tiền sử bản thân hoặc gia đình bị thuyên tắc tĩnh mạch vô căn hoặc có đột biến gen.

Loạn chuyển hóa porphyrin.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ức chế kinh nguyệt

Trong khi điều trị ung thư vú bằng tamoxifen, một số trường hợp bệnh nhân tiền mãn kinh có thể bị mất kinh.

Rối loạn nội mạc tử cung

Sự gia tăng tần suất rối loạn nội mạc tử cung bao gồm tăng sản, polyp, ung thư nội mạc tử cung và sarcoma tử cung (hầu hết ở dạng u Mullarian thể hỗn hợp ác tính) đã được ghi nhận là có liên quan đến việc điều trị bằng tamoxifen. Cơ chế chưa được biết nhưng có thể liên quan đến đặc tính giống oestrogen của tamoxifen. Cần theo dõi ngay các bệnh nhân đã và đang dùng tamoxifen có các triệu chứng phụ khoa bất thường, đặc biệt là xuất huyết âm đạo, hoặc có biểu hiện rối loạn kinh nguyệt, xuất tiết âm đạo và các triệu chứng như đau hoặc nặng vùng chậu.

Khối u thứ phát

Một số khối u tiên phát thứ hai xuất hiện ngoài nội mạc tử cung và vú đối diện đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư vú sau khi điều trị bằng tamoxifen. Mối quan hệ nhân quả vẫn chưa được xác lập và tầm quan trọng về mặt lâm sàng của các quan sát này vẫn chưa rõ ràng.

Thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối

Tăng 2-3 lần nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối đã được ghi nhận trên phụ nữ khỏe mạnh sử dụng tamoxifen.

Ở các bệnh nhân bị ung thư vú, bác sỹ cần xem xét kỹ tiền sử thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối của bản thân bệnh nhân và gia đình bệnh nhân; nếu có nguy cơ huyết khối, bệnh nhân cần được kiểm tra các yếu tố huyết khối. Bệnh nhân xét nghiệm dương tính với các yếu tố huyết khối nên được tư vấn về các nguy cơ huyết khối xảy ra. Quyết định sử dụng tamoxifen cho các bệnh nhân này nên dựa trên nguy cơ tổng thể đối với bệnh nhân. Ở một số bệnh nhân có chọn lọc cho thấy việc sử dụng tamoxifen cùng với thuốc chống đông máu dự phòng có thể có ích trong điều trị.

Nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối tăng khi bệnh nhân bị béo phì nặng, khi tuổi bệnh nhân tăng và khi có các yếu tố nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối khác. Bệnh nhân nên được xem xét cẩn thận về các nguy cơ và lợi ích trước khi điều trị bằng tamoxifen. Nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối cũng tăng khi có hóa trị liệu phối hợp. Việc sử dụng kéo dài thuốc chống đông máu dự phòng có thể có ích cho một số bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối.

Phẫu thuật và tình trạng bất động: Chỉ nên ngưng trị liệu với tamoxifen khi nguy cơ huyết khối do tamoxifen vượt trội các lợi ích do ngưng điều trị. Bệnh nhân nên được khuyến cáo các biện pháp dự phòng nguy cơ huyết khối thích hợp, nếu có thể nên hướng dẫn bệnh nhân cách sử dụng vớ áp lực trong quá trình nằm viện, tập đi lại sớm và điều trị với thuốc chống đông.

Nếu bệnh nhân có biểu hiện thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối, nên ngưng ngay tamoxifen và tiến hành biện pháp chống đông máu thích hợp. Việc quyết định tiếp tục sử dụng tamoxifen nên được đánh giá dựa trên nguy cơ tổng thể của bệnh nhân. Ở những bệnh nhân được điều trị vô sinh, khuyến cáo không nên tiếp tục sử dụng tamoxifen trừ khi có các giải pháp hữu hiệu giải quyết tình trạng huyết khối. Ở những bệnh nhân đang dùng tamoxifen cho bệnh ung thư vú, nên quyết định tái khởi động tamoxifen đối với nguy cơ chung cho bệnh nhân. Ở những bệnh nhân ung thư vú được chọn, việc tiếp tục sử dụng tamoxifen với thuốc chống đông dự phòng có thể có ích trong điều trị.

Bệnh nhân nên liên lạc với bác sĩ ngay lập tức nếu bệnh nhân có bất kì triệu chứng thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối nào trong quá trình điều trị bằng tamoxifen.

Sử dụng thuốc cho trẻ em

Trong một nghiên cứu không có đối chứng trên 28 bệnh nhi nữ từ 2-10 tuổi bị hội chứng McCune Albright (MAS) sử dụng 20 mg tamoxifen một lần 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 đặc tính dược lực học của tamoxifen nhưng mối liên hệ nhân quả chưa được thiết lập.

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose

Thuốc TAMIFINE 10mg có chứa lactose. Do đó, bệnh nhân có các vấn đề di truyền về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

## SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

**Phụ nữ có thai**

Tamoxifen không được sử dụng trong thời gian mang thai. Một số ít trường hợp như sẩy thai tự nhiên, khuyết tật thai và thai lưu đã được ghi nhận ở phụ nữ có thai dùng tamoxifen, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác lập.

Các nghiên cứu độc tính trên hệ sinh sản ở chuột, thỏ và khỉ cho thấy tamoxifen không có tiềm năng gây quái thai.

Đối với sự phát triển hệ sinh sản của bào thai ở loài gặm nhấm, tamoxifen liên quan đến những thay đổi tương tự với những thay đổi do oestradiol, ethynyloestradiol, clomiphene và diethylstilboestrol gây ra. Mặc dù mối liên quan về mặt lâm sàng của những thay đổi này 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 trẻ dùng diethylstilboestrol ở tử cung và những bệnh nhân có 1/1000 nguy cơ ung thư tế bào sáng ở âm đạo hoặc cổ tử cung. Chỉ một số nhỏ bệnh nhân là phụ nữ có thai dùng tamoxifen. Ở những bệnh nhân nữ trẻ tuổi dùng tamoxifen này, không ghi nhận bất cứ sự phát triển bất thường biểu mô tuyến trong âm đạo hoặc ung thư tế bào sáng ở âm đạo hoặc ở cổ tử cung.

Bệnh nhân nữ không nên có thai trong khi đang điều trị bằng tamoxifen và nên sử dụng biện pháp tránh thai không hormon hoặc dạng vách ngăn.

Bệnh nhân tiền mãn kinh cần được khám nghiệm cẩn thận để loại trừ khả năng có thai trước khi điều trị.

Nên thông báo cho bệnh nhân về mối nguy cơ tiềm ẩn đối với bào thai nếu có thai trong khi điều trị bằng tamoxifen hoặc trong vòng 2 tháng sau khi ngưng điều trị.

**Phụ nữ cho con bú**

Mặc dù chưa xác định rõ tamoxifen có bài tiết qua sữa mẹ hay không nhưng khuyến cáo không dùng tamoxifen 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 dùng thuốc đối với người mẹ.

## ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có các bằng chứng cho thấy tamoxifen có khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân. Tuy nhiên, tác dụng phụ của thuốc là mệt mỏi đã được báo cáo khi sử dụng tamoxifen, do đó bệnh nhân nên cẩn thận khi lái xe hoặc vận hành máy móc khi sử dụng thuốc.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Dùng chung tamoxifen với các thuốc kháng đông máu loại coumarin có thể làm tăng đáng kể tác dụng chống đông máu. Khi bắt đầu dùng kết hợp thuốc, nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

Dùng chung tamoxifen với các chất gây độc tế bào để điều trị ung thư vú, có thể làm tăng nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối. Do sự tăng nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối này nên dự phòng huyết khối cần được xem xét ở bệnh nhân trong giai đoạn hóa trị liệu phối hợp.

Sử dụng tamoxifen phối hợp với anastrozole trong điều trị bổ trợ không cho thấy cải thiện hiệu quả so với đơn trị tamoxifen.

Do tamoxifen được chuyển hóa qua hệ thống men CYP3A4 của cytochrom P450 nên khi dùng chung với các thuốc như rifampicin gây cảm ứng men thì cần thận trọng vì nồng độ tamoxifen có thể bị giảm. Mối liên quan trên lâm sàng của sự giảm nồng độ này vẫn chưa rõ.

Tương tác về dược động học với chất ức chế enzym CYP2D6 cho thấy giảm nồng độ huyết thanh của chất chuyển hóa có hoạt tính của tamoxifen là 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen) đã được báo cáo trong y văn. Mối liên quan về *mặt lâm sàng của tương tác này vẫn chưa rõ. Hiệu quả điều trị* của tamoxifen giảm đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời một số thuốc chống trầm cảm SSRI (như paroxetine) trong một số nghiên cứu. Do việc giảm tác dụng của tamoxifen không thể loại trừ, do đó khuyến cáo không nên phối hợp điều trị tamoxifen với các thuốc ức chế enzym CYP2D6 (như paroxetine, fluoxetine, quinidin, cinacalcet hoặc bupropion).

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn được qui ước như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1 /10), thường gặp (1/100 < ADR ≤ 1/10), ít gặp (1/1.000 < ADR ≤ 1/100), hiếm gặp (1/10.000 < ADR ≤ 1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000).

Bệnh nhân lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)
Thường gặp: U xơ tử cung
Ít gặp: Ung thư nội mạc tử cung
Hiếm gặp: Sarcoma tử cung (hầu hết ở dạng u Mullarian thể hỗn hợp ác tính), phát xạ khối u

Rối loạn máu và hệ bạch huyết
Thường gặp: Thiếu máu
Ít gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thỉnh thoảng có liên quan đến tình trạng thiếu máu và/ hoặc giảm tiểu cầu
Hiếm gặp: Giảm bạch cầu trung tính được ghi nhận ở một số trường hợp, đôi khi có thể trở nên trầm trọng, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu thoáng qua thường từ 80.000 - 90.000 /mm$^3$, đôi khi thấp hơn đã được ghi nhận ở bệnh nhân ung thư vú điều trị bằng tamoxifen.
Rất hiếm gặp: Tăng nguy cơ viêm tắt tĩnh mạch, giảm tiểu cầu thoáng qua

Rối loạn hệ miễn dịch
Thường gặp: Phản ứng quá mẫn

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng
Rất thường gặp: Giữ nước
Ít gặp: Tăng canxi trong máu (ở những bệnh nhân có di căn về xương)

Rối loạn hệ thần kinh
Thường gặp: Nhức đầu, nhức đầu nhẹ, rối loạn cảm giác (bao gồm cảm giác dị cảm và rối loạn tâm thần)
Hiếm gặp: Viêm dây thần kinh thị giác

Rối loạn thị giác
Thường gặp: Đục thủy tinh thể, bệnh võng mạc
Ít gặp: Rối loạn thị giác
Hiếm gặp: Thay đổi giác mạc, bệnh thần kinh thị giác

Rối loạn mạch máu
Rất thường gặp: Nóng đỏ bừng
Thường gặp: Tăng tần suất tắt mạch do huyết khối kể cả huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi, nguy cơ có thể tăng khi dùng đồng thời tamoxifen với thuốc gây độc tế bào.

Rối loạn hô hấp và trung thất
Thường gặp: Tăng tần suất tắt mạch do huyết khối bao gồm nghẽn mạch phổi, nguy cơ có thể tăng khi dùng đồng thời tamoxifen với thuốc gây độc tế bào.
Ít gặp: Viêm phổi mô kẽ

Rối loạn tiêu hóa
Rất thường gặp: Buồn nôn
Thường gặp: Nôn, tiêu chảy, táo bón
Ít gặp: Viêm tụy

Rối loạn gan mật
Thường gặp: Thay đổi men gan, gan nhiễm mỡ
Ít gặp: Xơ gan
Hiếm gặp: Viêm gan, ứ mật, suy gan, tổn thương tế bào gan, hoại tử gan

Rối loạn da và mô dưới da
Rất thường gặp: Phát ban
Thường gặp: Rụng tóc
Hiếm gặp: Phù nề, hội chứng Steven-Johnsons, viêm mao mạch, bóng nước dạng Pemphigus, hồng ban đa dạng, các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch cũng được ghi nhận.
Rất hiếm gặp: Lupus ban đỏ

Rối loạn cơ xương và mô liên kết
Thường gặp: Chuột rút, đau cơ

Rối loạn hệ sinh dục và ngực
Rất thường gặp: Chảy máu âm đạo, tiết dịch âm đạo
Thường gặp: Ngứa âm hộ, những thay đổi nội mạc khác kể cả tăng sản và polyp
Hiếm gặp: Ức chế kinh nguyệt ở phụ nữ tiền mãn kinh, lạc nội mạc tử cung, u nang buồng trứng, polyp âm đạo

Rối loạn bẩm sinh và di truyền
Rất hiếm gặp: Bệnh porphyrin xuất hiện chậm

Rối loạn tổng quát và điều trị tại chỗ
Rất thường gặp: Mệt mỏi
Thường gặp: Đau ở khối u

Rối loạn khác
Thường gặp: Hiện tượng tăng nồng độ triglyceride huyết thanh cũng đã được ghi nhận, trong vài trường hợp có thể xảy ra viêm tụy do dùng tamoxifen.
Rất hiếm: Thu hồi bức xạ ở bệnh nhân dùng tamoxifen đã được xạ trị

**Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

**Quá liều**

Theo lý thuyết, việc dùng quá liều làm tăng các tác động dược lý được nêu trên. Các quan sát thực nghiệm trên động vật cho thấy với liều rất cao (100-200 lần so với liều dùng hàng ngày), tamoxifen có thể gây ra các tác dụng oestrogen. Đã có báo cáo trong y văn là tamoxifen khi dùng với liều gấp nhiều lần liều khuyến cáo có thể liên quan đến sự kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ. Những triệu chứng quá liều là độc thần kinh cấp với các biểu hiện như run, tăng phản xạ, loạng choạng, chóng mặt.

**Xử trí**

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu dùng cho trường hợp quá liều tamoxifen, chủ yếu là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

## THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ

**Dược lực học**

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, thuốc đối kháng estrogen

Mã ATC: L02BA01

Cơ chế tác dụng

Tamoxifen thuộc nhóm triphenylethylen, không steroid có tác động kết hợp của các tác dụng dược lý tương tự chất đồng vận oestrogen và đối kháng oestrogen ở các mô khác nhau. Ở bệnh nhân ung thư vú, tại khối u tamoxifen tác động chủ yếu như một chất kháng oestrogen, ngăn chặn oestrogen gắn kết vào thụ thể oestrogen. Trên lâm sàng người ta nhận thấy tamoxifen làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL trong máu khoảng 10-20% ở phụ nữ trong thời kỳ hậu mãn kinh. Hơn nữa tamoxifen được ghi nhận là duy trì mật độ khoáng của xương ở phụ nữ trong thời kỳ hậu mãn kinh và không có tác động bất lợi trên mật độ khoáng của xương.

**Dược động học**

Hấp thu

Sau khi uống, tamoxifen được hấp thu nhanh với nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được trong vòng 4-7 giờ. Nồng độ ở trạng thái hằng định (khoảng 300 ng/ml) đạt được sau 4 tuần điều trị với liều 40 mg/ngày.

Phân bố

Thuốc gắn kết mạnh với albumin huyết thanh (> 99%)

Chuyển hóa

Sau khi uống, thuốc chuyển hoá bằng cách hydroxy hoá, demethyl hoá và liên hợp, tạo thành những chất chuyển hoá có tác động dược lý tương tự với hợp chất gốc và góp phần vào tác động điều trị. Thuốc chuyển hóa chủ yếu thành N-desmethyltamoxifen và thành chất chuyển hóa ít hơn 4-hydroxytamoxifen. Cả hai chất chuyển hóa này có thể chuyển đổi tiếp thành 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen, vẫn giữ được ái lực cao với thụ thể oestrogen.

Thải trừ

Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân, một lượng nhỏ thuốc được đào thải qua nước tiểu. Thời gian bán thải khoảng 7 ngày đối với tamoxifen và khoảng 14 ngày đối với chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn N-desmethyltamoxifen.

## QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

## ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

**Điều kiện bảo quản của thuốc**: Giữa thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C trong bao bì kín. Tránh ánh sáng.

**Hạn dùng của thuốc**: 60 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng**: Tiêu chuẩn cơ sở

## TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

**MEDOCHEMIE LTD - CENTRAL FACTORY**
1 - 10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Cộng hòa Síp