

# Tamoxifen ( Nolvadex)

## 諾瓦得士錠 10 mg /錠

**作用機轉**：競爭性地結合至腫瘤細胞的雌激素受體，抑制雌激素的作用。但在某些器官(例如：骨頭) 則為雌激素作用劑，因此有避免骨質疏鬆的效果。

### 一、注意事項及常見或嚴重副作用：

- **心臟血管副作用**：高血壓(11%)、末梢水腫(11%)。
- **皮膚方面副作用**：熱潮紅(33-64%)、皮疹(13%)、掉髮 (< 1-5%)、多形性紅斑。
- **代謝及內分泌方面副作用**：體重減輕(23%)、體重增加(9%)、高膽固醇血症(4%)。
- **胃腸方面副作用**：噁心及嘔吐 (5-26%)、膽結石(37%)、腹痛(9%)、便秘(4-8%)、腹瀉(7%)、消化不良(6%)。請參考《副作用症狀解釋與自我照顧》。
- **血液方面副作用**：血小板減少( $\leq 10\%$ )、貧血(5%)、血栓栓塞(1.7%)、白血球減少(罕見)。如有四肢紅腫熱痛，或呼吸困難，懷疑血栓發生，請馬上就醫。
- **肝臟方面副作用**：肝功能指數升高(2-5%)。停藥可恢復。
- **骨骼肌肉方面副作用**：關節炎(14%)、關節痛(11%)、背痛(10%)、骨頭痛(6-10%)、骨質疏鬆(7%)、骨折(7%)、肌肉疼痛(5%)、感覺異常(5%)。骨頭或肌肉疼痛，藥物(普拿疼)可以緩解。
- **神經系統副作用**：失眠(9%)、頭暈(8%)、憂鬱(2-12%)、頭痛(8%)、焦慮(6%)、疲倦(4%)。請參考《副作用症狀解釋與自我照顧》。
- **眼睛方面副作用**：白內障(7%)。
- **腎臟方面副作用**：腎功能指數升高( $\leq 2\%$ )。

- **生殖系統副作用**：陰道分泌物(30%)、陰道出血(2-23%)、月經不規則(13-25%)、無月經(16%)、卵巢囊腫(3%)、增加子宮內膜癌的風險。須每年定期婦科檢查。
- **呼吸系統副作用**：咽炎(14%)、咳嗽(4-9%)、呼吸困難(8%)、支氣管炎(5%)、鼻竇炎(5%)。

註釋:癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀、或當下併用的其他藥物的可能副作用。本藥的使用時間長達5年以上，因此受收載的藥物不良反應，就顯得很多。是否真是此藥所引發的副作用，有些則未知。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, 又稱常見毒性標準), 用於描述病人接受化療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1級)、中級 (2級)、嚴重(3級)，或致命 (4級)、死亡 (5級)。發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥。4級大多需要住院介入醫療處理。



## 二、確定不良反應 (重要) 及注意事項

**熱潮紅**:常會發生，並且會嚴重影響服用 tamoxifen 的女性的生活品質。由於許多女性會服用 tamoxifen 治療或預防乳腺癌超過5年，因此應考慮與此病相關的不遵守醫囑或停藥的風險。tamoxifen 治療與潮熱相關報告嚴重症狀的可能性高3至4倍。在2年的治療後或停藥3至6個月，症狀的嚴重程度會下降。

◇ 作用機轉	與劑量無關；確切機制未知；被認為是由於中樞神經系統中的抗雌激素作用影響了核心體溫的調節。
◇ 發生時間	在治療的前3個月內發生率和嚴重性增加，並且在整個治療過程中持續，且在前2年內發生率最高（超過90%）。
◇ 風險因素	停經前，年輕就更年期，未使用tamoxifen之前就自然發生更年期熱潮紅、肥胖、吸煙、咖啡因和酒精、憂鬱和焦慮、被雇員工、以前用過化療。

<p><b>視力影響</b>：據報告服用tamoxifen的的視力影響（包括角膜沉積，白內障，上皮性角膜病變，黃斑水腫，黃斑病變，視神經炎，視網膜血栓形成，視網膜病變和視色變化）。也報導了白內障手術的需求增加。請定期追蹤視力。</p>	
◇ 作用機轉	劑量和時間有關；視網膜毒性可能是由於軸索退化或藥物與極性脂質結合導致藥物-脂蓄積的機制有關。阻斷晶狀體中的氯離子通道被認為誘發白內障的機制。
◇ 發生時間	可發生在tamoxifen給後的任何時間，並且可能在tamoxifen停用後發生。大多數發生在服藥2年後。
◇ 風險因素	長期治療。
<p><b>血栓</b>:tamoxifen 發生了嚴重且危及生命的血栓事件報告（某些致命），包括腦血管意外（中風），深靜脈血栓（DVT）和肺栓塞（PE）。停藥後，可恢復正常。</p>	
◇ 作用機轉	與劑量有關；機轉不清楚；提出雌激素作用會增加風險。影響抗凝蛋白，例如抗凝血酶，蛋白S和蛋白C，與絕經後的雌激素。
◇ 發生時間	tamoxifen使用後，發生肺栓塞事件平均發生時間27個月（範圍：2到60個月）。深靜脈血栓平均發生時間19個月（範圍：2到57個月）。中風平均發生時間30個月（範圍：1到63個月）。
◇ 風險因素	劑量 $\geq 20\text{mg}$ /天、年齡 $> 49$ 歲、已使用24個月、BMI（ $\geq 25\text{kg} / \text{m}^2$ ）、手術，骨折和不活動病史、凝血因子V萊頓突變、吸煙、靜脈血栓的個人病史/家族病史、血壓升高或膽固醇升高
<p><b>子宮惡性腫瘤</b>:包括致命的子宮內膜癌和子宮癌（肉瘤）病例。tamoxifen治療期間繼續發生子宮內膜癌的風險增加，但在停藥後降低。定期婦科追蹤，如有不正常陰道出血。</p>	
◇ 作用機轉	與劑量和使用時間長短有關；在停經後子宮和子宮內膜組織中，tamoxifen 的雌激素作用與子宮內膜，形成息肉。子宮內膜增生和子宮肌瘤有關，導致子宮內膜癌和子宮肉瘤的風險增加。
◇ 發生時間	子宮內膜癌最早可在開始使用tamoxifen 6個月至停藥後的6年內。據報導，在tamoxifen開始治療後，子宮肉瘤的中位數為6至9年，而在開始治療後20年出現過一個病例。
◇ 風險因素	劑量累積、先前用過雌激素替代療法、肥胖、子宮內膜異常病史、治療時間 $\geq 2$ 年、停經後女性，尤其是未進行子宮切除術且年齡大於49歲的女性。

### 藥師小叮嚀：

1. 增加子宮內膜癌的風險，須每年定期婦科檢查。
2. 無法吞服之病人，可將2顆錠劑放入40 mL的水中靜置，接著攪拌使錠劑完全分解且呈均勻的懸浮液，約需2-5分鐘。
3. 葡萄柚汁可能會降低的Tamoxifen代謝。當伴隨使用，監測藥物副作用。
4. 熱潮紅：常見的藥物不良反應，但少嚴重。如果症狀嚴重的話，可以降低劑量或分多次使用。如果因夜間盜汗，導致睡眠中斷，可將藥物改成早上服用，以減少熱潮紅的頻率和嚴重程度。由於熱潮紅太嚴重，因而顯著降低生活品質，偶而可暫時停藥。有些藥物(如clonidine)也可用於改善熱潮紅的頻率與嚴重度。
5. 在可能會懷孕的病人在使用前評估懷孕狀態。治療應在月經期間或妊娠試驗陰性後立即開始。
6. Tamoxifen 加重症狀：暫時增加骨頭疼痛，局部疾病症狀加劇（先前的病灶部位腫瘤變大、紅腫熱痛）和在已有轉移性疾病發生高鈣血。病人先前已有廣泛骨頭轉移者，使用Tamoxifen，可能會有高血鈣症。Tamoxifen 加重症狀是一對治療有反應的好徵兆，雖然高血鈣需要治療。
7. 臨床監測：定期眼科、三酸甘油酯和膽固醇抽血、骨密度檢查。



# 藥師 Note

## 1. 適應症:(只標記最常用的適應症)

- 乳腺癌切除後，無癌細胞的情況下使用，目的為降低風險（使用者為絕經前和絕經後高風險女性）。使用方式為口服：每天 20 毫克，持續 5 年。
- 建議指南：美國臨床腫瘤學會（ASCO）針對激素受體陽性轉移性乳腺癌的內分泌治療指南根據更年期狀況建議以下內容（Rugo 2016）。

■ **停經前**：對於未曾接受過內分泌治療的病人或已接受過卵巢抑制和 AI 治療的病人，可將 tamoxifene（與卵巢抑制聯合使用）作為一線治療。tamoxifene（持續抑制卵巢）也可作為二線治療。也可以考慮單獨使用 tamoxifene，但首選聯合治療。

■ **停經後**：對於以前沒有內分泌治療的病人，可將 tamoxifene 作為二線治療。在先前接受過 tamoxifene 內分泌治療的病人，對於治療後遠期復發（輔助治療後 > 12 個月才復發）的病人，tamoxifene 可以為其第一線或第二線治療。對於先前接受過 AI 內分泌治療的病人，可將 tamoxifene 作為一線或二線治療藥物。

■ **治療持續時間**：繼續使用 tamoxifene，直到疾病進展好轉（通過影像學，臨床檢查或疾病相關症狀記錄）。



## 2. 劑量調整 (oral route)

- **常用劑量**：20 mg PO once daily
- **肝功能不全劑量調整**：無須劑量調整

### 3. 常見的副作用處理

若發生腹瀉、皮疹及骨髓抑制，以下為副作用發生時處置方式：

- **Endometrial changes**：Tamoxifen會刺激子宮內膜的增生，引起子宮內膜的改變，如：增生、息肉、子宮肌瘤、子宮內膜異位。
- **Uterine malignancies associated with tamoxifen**：與Tamoxifen有關的子宮惡性腫瘤。常見為子宮內膜腺癌、子宮肉瘤、子宮內膜癌。預後差很少見。風險隨著使用時間增加。接受Tamoxifen的婦女，應接受常規婦科檢查，如有下列異常的婦科症狀，如月經不規則、陰道異常出血或分泌，或盆腔疼痛都必須快速接受影像檢查，如：陰道內膜超音波和子宮內膜切片檢查是必要的，以排除癌症可能性。
- **視力病變**（視網膜病變，角膜混濁，視力下降）在使用Tamoxifen皆有視力改變的報告。Tamoxifen 會增加白內障的危險。白內障的形成可能是由於tamoxifen 抑制晶狀體的氯離子通道。如有質疑眼睛症狀，應及時就醫。
- **血栓事件**：靜脈血栓，中風，和肺栓塞。對有血栓病史的病人且沒接受抗凝血治療。
- **肝毒性**：短暫無症狀的肝指數升高。更嚴重的肝功能異常，包括：脂肪肝，膽汁淤積和肝炎，少見，死亡的報告更罕見。
- **血脂肪變化**：降低LDL、HDL，增加TG。先前有高血脂的病人，可定期監測cholesterol, TG。

### 4. 藥物交互作用

- Substrate of CYP2A6 (minor), CYP2B6 (minor), CYP2C9 (minor), CYP2D6 (major), CYP2E1 (minor), CYP3A4 (major); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits CYP2C9 (weak)
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

## 5. 警告/注意事項與不良反應有關的處理

### ➤ 與疾病有關的問題：

這些事件每千名女性年的發病率是根據國家外科手術輔助乳腺癌和腸計畫（NSABP）P-1 試驗估算而來，這些高乳腺癌女性患病率如下：

■ 子宮內膜腺癌	tamoxifen 2.20，安慰劑為 0.71
■ 子宮肉瘤	tamoxifen 為 0.17，安慰劑為 0.04
■ 中風	tamoxifen 為 1.43，安慰劑為 1.00。
■ 肺栓塞	tamoxifen 為 0.75，安慰劑為 0.25

- **骨礦物質密度**：Tamoxifene 的使用可能與骨礦物質密度（BMD）的變化有關，其影響可能取決於月經狀況。在停經後婦女，Tamoxifen 使用對 BMD 有保護作用，可防止 5 年治療期中 BMD 的損失。在停經前的女性中，持續有月經女性的 BMD 礦物質密度下降（與基準相比）。可能會增加骨折的風險。
- **高脂血症**：高膽固醇血症和高脂血症在上市已有報導。患有高脂血症的病人可能需要定期監測膽固醇和甘油三酸酯。
- **轉移性乳腺癌**：可能會發生局部疾病發作，骨骼和腫瘤疼痛加劇；可能與（良好的）腫瘤反應有關；發作是在治療開始後不久，通常會迅速消退。在一些有骨轉移的病人中，通常在開始治療的幾週內就發生了高鈣血症。進行適當的高鈣血症處理；如果高鈣血症嚴重，則停用 Tamoxifen。

### ➤ 並用藥物治療問題：

- **選擇性 5-羥色胺再攝取抑製劑（SSRI）**：可能會導致 tamoxifen 療效降低。據報導，強效 CYP2D6 抑製劑（fluoxetine, paroxetine）會干擾 tamoxifen 轉化成活性代謝物 endoxifen。在可能的情況下，選擇對 endoxifen 濃度影響很小或沒有影響的替代藥物。弱 CYP2D6 抑製劑（venlafaxine, citalopram）對轉化為 endoxifen 的影響最小；escitalopram 也是一種弱 CYP2D6 抑製劑。在對服用 tamoxifen 和 SSRIs 的乳腺癌病人進行的回顧性分析中，並用 paroxetine 和 tamoxifen 與乳腺癌致死風險增加相關。

## 6. 臨床監測項目

- 全血計數、血小板、血清鈣、肝功能檢查
- 三酸甘油酯和膽固醇（原本患有高脂血症的病人）
- INR 和 PT（使用維生素 K 拮抗劑的病人）
- 妊娠試驗（在有生殖潛力的女性中在接受治療之前）
- 監測並及時評估異常陰道出血，月經不規則，陰道分泌改變或骨盆疼痛/壓力
- 乳房檢查（基礎值和常規）、婦科檢查（基準和每年，在停藥後繼續）
- 乳房 X 光檢查（基線和常規）； 血栓栓塞的症狀（例如中風，靜脈栓塞或肺栓塞）
- 眼科檢查（如果視力問題或白內障）
- 骨礦物質密度（停經前婦女）。
- 監控醫囑遵從性。

## 7. 機轉

Tamoxifen is a selective estrogen receptor modulator (SERM) that competitively binds to estrogen receptors on tumors and other tissue targets, producing a nuclear complex that decreases DNA synthesis and inhibits estrogen effects; nonsteroidal agent with potent antiestrogenic properties which compete with estrogen for binding sites in breast and other tissues; cells accumulate in the G<sub>0</sub> and G<sub>1</sub> phases; therefore, tamoxifen is cytostatic rather than cytotoxic.

