https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 0101261544-C.T.T.N.H
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM VIỆT THÁI
THÀNH PHỐ HÀ NỘI

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PAZOPANIB INVAGEN

THUỐC ĐỘC

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay của trẻ em

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Pazopanib 200 mg (dưới dạng pazopanib hydrochloride 216,5 mg)

Thành phần tá dược: Magnesium stearate; Cellulose microcrystalline (PH 101); Povidone K-30; Sodium Starch Glycolate type A; Opadry Pink 13B24001 (bao gồm: Hypromellose 2910; Titanium dioxide (E171); Macrogol/PEG400; Red iron oxide (E172); Polysorbate 80).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim màu hồng, hình thuôn dài, hai mặt lồi, có khắc số '200' một mặt và mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

Pazopanib được chỉ định ở người lớn để điều trị bước đầu cho bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) tiến triển và cho những bệnh nhân đã được điều trị bằng cytokine trước đó cho bệnh tiến triển.

Sarcoma mô mềm (STS)

Pazopanib được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn mắc các phân nhóm chọn lọc của sarcoma mô mềm (STS) tiến triển đã dùng hóa trị để điều trị di căn trước đó hoặc cho bệnh nhân vẫn tiến triển bệnh trong vòng 12 tháng sau khi điều trị bổ trợ.

Hiệu quả và an toàn chỉ được thiết lập ở một số phân nhóm khối u mô học STS (xem mục Dược lực học).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Việc điều trị bằng pazopanib chỉ được bắt đầu bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các sản phẩm thuốc chống ung thư.

Liều dùng

Người lớn

Liều khuyến cáo của pazopanib để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) hoặc sarcoma mô mềm (STS) là 800 mg uống một lần mỗi ngày.

Điều chỉnh liều

Việc điều chỉnh liều (giảm hoặc tăng) phải tuân theo mô hình bậc thang với mỗi bậc 200 mg dựa trên khả năng dung nạp của từng bệnh nhân để hạn chế các tác dụng không mong muốn của thuốc. Liều pazopanib không được vượt quá 800 mg.

https://trungtamthuoc.com/

Trẻ em

Không sử dụng pazopanib ở trẻ dưới 2 tuổi vì lo ngại về an toàn đối với sự phát triển cơ quan và sự trưởng thành của trẻ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng)

Tính an toàn và hiệu quả của pazopanib ở trẻ em từ 2 đến 18 tuổi chưa được thiết lập.

Các dữ liệu sẵn có được mô tả trong mục Tác dụng không mong muốn, Dược lực học, Dược động học nhưng không có khuyến cáo về liều lượng được đưa ra

Người cao tuổi

Dữ liệu về việc sử dụng pazopanib ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên còn hạn chế. Trong các nghiên cứu với pazopanib ở bệnh nhân RCC, nhìn chung không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể trên lâm sàng về an toàn của pazopanib giữa các đối tượng ở độ tuổi 65 tuổi trở lên và các đối tượng trẻ hơn. Kinh nghiệm lâm sàng chưa xác định được sự khác biệt trong đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn, nhưng không thể loại trừ khả năng tăng nhạy cảm ở một số bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Suy thận được cho là không có ảnh hưởng về mặt lâm sàng trên dược động học của pazopanib do pazopanib và các chất chuyển hóa ít được bài tiết qua thận (xem mục Dược động học). Do đó, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trên 30 ml/phút. Nên thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút vì không có kinh nghiệm sử dụng pazopanib ở nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan dựa trên các nghiên cứu dược động học của pazopanib ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan ở các mức độ khác nhau (xem mục Dược động học). Tất cả bệnh nhân cần được xét nghiệm chức năng gan để xác định xem họ có bị suy gan hay không trước khi bắt đầu và trong khi điều trị bằng pazopanib (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Nên thận trọng khi dùng pazopanib cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình và theo dõi chặt chẽ khả năng dung nạp thuốc. Liều 800 mg pazopanib một lần mỗi ngày được khuyến cáo ở những bệnh nhân có bất thường nhẹ trong xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan (được định nghĩa là bilirubin bình thường và bất kỳ mức độ tăng alanine aminotransferase (ALT) nào hoặc tăng bilirubin (> 35% trực tiếp) lên tới 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) theo bất kể giá trị ALT nào). Khuyến cáo giảm liều pazopanib xuống 200 mg một lần mỗi ngày cho những bệnh nhân suy gan vừa (được định nghĩa là tăng bilirubin >1,5 đến 3 lần ULN theo bất kể giá trị ALT nào) (xem mục Dược động học).

Không khuyến cáo dùng pazopanib cho bệnh nhân suy gan nặng (được định nghĩa là bilirubin toàn phần > 3 x ULN theo bất kể giá trị ALT nào).

Xem mục Cảnh báo và thận trọng để theo dõi gan và điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị nhiễm độc gan do thuốc.

Cách dùng

Pazopanib được dùng bằng đường uống. Không nên uống pazopanib cùng thức ăn, uống cách ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn (xem mục Dược động học). Viên nén bao phim phải được uống nguyên viên với nước và không được làm vỡ hoặc nghiền nát (xem mục Dược động học).

https://trungtamthuoc.com/

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định trên những bệnh nhân quá mẫn cảm với thành phần hoạt chất hoặc với bất kì tá dược nào của sản phẩm.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các tác dụng lên gan

Đã có báo váo về các trường hợp suy gan (bao gồm cả tử vong) khi sử dụng pazopanib.

Thận trọng và kiểm soát chặt chẽ khi dùng pazopanib cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Liều 800 mg pazopanib một lần mỗi ngày được khuyến cáo cho bệnh nhân có bất thường nhẹ trong các xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan (bilirubin bình thường và tăng ALT ở bất kỳ mức độ nào hoặc tăng bilirubin lên tới 1,5 x ULN ở bất kể giá trị ALT nào). Khuyến cáo giảm liều pazopanib xuống 200 mg một lần mỗi ngày cho bệnh nhân suy gan vừa (tăng bilirubin >1,5 - 3 lần ULN ở bất kể giá trị ALT nào) (xem mục Cách dùng, liều dùng và mục Dược động học). Không khuyến cáo dùng pazopanib cho bệnh nhân suy gan nặng (bilirubin toàn phần > 3 x ULN ở bất kể giá trị ALT nào) (xem mục Cách dùng, liều dùng và mục Dược động học). Phơi nhiễm với thuốc ở liều 200 mg giảm rõ rệt ở những bệnh nhân này mặc dù có nhiều thay đổi nhưng các giá trị này không đủ để xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, đã quan sát thấy tăng transaminase huyết thanh (ALT, aspartate aminotransferase [AST]) và bilirubin (xem mục Tác dụng không mong muốn). Trong phần lớn các trường hợp, đã ghi nhận có tăng riêng lẻ ALT và AST mà không kèm theo tăng phosphatase kiềm hoặc bilirubin. Bệnh nhân trên 60 tuổi có thể có nguy cơ tăng ALT từ nhẹ (>3 x ULN) đến nặng (>8 x ULN). Những bệnh nhân có alen HLA-B*57:01 có nguy cơ tăng ALT liên quan đến pazopanib. Cần theo dõi chức năng gan ở tất cả các đối tượng dùng pazopanib, bất kể kiểu gen hay tuổi tác (xem mục Dược lực học).

Nên thực hiện xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng pazopanib, và vào các tuần 3, 5, 7 và 9, sau đó vào tháng thứ 3 và thứ 4, với các xét nghiệm bổ sung theo chỉ định lâm sàng. Việc kiểm tra định kỳ sẽ tiếp tục sau tháng thứ 4.

Xem Bảng 1 để biết hướng dẫn điều chỉnh liều cho bệnh nhân có giá trị ban đầu của bilirubin toàn phần ≤1,5 x ULN và AST và ALT ≤ 2 x ULN:

Bảng 1. Điều chỉnh liều đối với nhiễm độc gan do thuốc

Kết quả xét nghiệm chức năng gan	Điều chỉnh liều
Tăng transaminase từ 3 đến 8 x ULN	Tiếp tục dùng pazopanib và theo dõi chức năng gan hàng tuần cho đến khi transaminase trở về Mức 1 hoặc mức ban đầu
Tăng transaminase > 8 x ULN	Ngừng dùng pazopanib cho đến khi transaminase trở về Mức 1 hoặc mức ban đầu. Nếu xét thấy lợi ích tiềm tàng của việc sử dụng lại pazopanib vượt trội hơn nguy cơ nhiễm độc gan thì có thể dùng lại pazopanib với liều giảm còn 400 mg mỗi ngày và thực hiện xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan hàng tuần trong 8 tuần. Sau khi sử dụng lại pazopanib, nếu transaminase tăng trở lại > 3 x ULN thì phải dừng hẳn pazopanib.
Tăng transaminase > 3 x ULN đồng thời với	Ngừng sử dụng pazopanib lâu dài. Bệnh nhân cần được theo dõi cho đến khi trở lại Độ 1 hoặc mức cơ bản.

https://trungtamthuoc.com/

tăng bilirubin > 2 x ULN	Pazopanib là chất ức chế UGT1A1. Tăng bilirubin máu nhẹ, gián tiếp (không liên hợp) có thể xảy ra ở những bệnh nhân mắc hội chứng Gilbert. Những bệnh nhân chỉ tăng bilirubin gián tiếp nhẹ, đã biết hoặc nghi ngờ mắc hội chứng Gilbert và tăng ALT >3 x ULN nên được giám sát theo các khuyến cáo đối với trường hợp tăng ALT riêng lẻ.

Việc sử dụng đồng thời pazopanib và simvastatin làm tăng nguy cơ tăng ALT (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc) và cần thực hiện một cách thận trọng kèm theo giám sát chặt chẽ.

Tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, các biến cố tăng huyết áp bao gồm các đợt tăng huyết áp có triệu chứng mới được chẩn đoán (cơn tăng huyết áp) đã xảy ra. Cần kiểm soát tốt huyết áp trước khi bắt đầu dùng pazopanib. Bệnh nhân nên được theo dõi tình trạng tăng huyết áp sớm sau khi bắt đầu điều trị (không quá một tuần sau khi bắt đầu dùng pazopanib) và thường xuyên sau đó để đảm bảo kiểm soát huyết áp. Các mức tăng huyết áp (huyết áp tâm thu ≥150 mm Hg hoặc huyết áp tâm trương ≥100 mm Hg) xuất hiện sớm trong quá trình điều trị (khoảng 40% trường hợp xuất hiện trước ngày thứ 9 và khoảng 90% trường hợp xuất hiện trong vòng 18 tuần đầu). Cần theo dõi và kiểm soát huyết áp kịp thời bằng cách kết hợp liệu pháp hạ huyết áp và điều chỉnh liều pazopanib (tạm dừng và bắt đầu lại ở mức liều thấp dựa trên đánh giá lâm sàng) (xem mục Cách dùng, liều dùng và mục Tác dụng không mong muốn). Phải dừng sử dụng pazopanib nếu có bằng chứng về tăng huyết áp trầm trọng hoặc nếu tăng huyết áp nặng và dai dẳng mặc dù đã điều trị bằng thuốc hạ huyết áp và giảm liều pazopanib.

Hội chứng tổn thương não phía sau có thể hồi phục (PRES)/Hội chứng bệnh lý chất trắng phía sau có thể hồi phục (RPLS)

PRES/RPLS đã được báo cáo có liên quan đến pazopanib. PRES/RPLS có thể biểu hiện bằng đau đầu, tăng huyết áp, co giật, ngủ lịm, lú lẫn, mù lòa cũng như các rối loạn về thị giác và thần kinh khác và có thể gây tử vong. Ngừng hẳn pazopanib ở những bệnh nhân có PRES/RPLS.

Bệnh phổi kẽ (ILD)/Viêm phổi

ILD, có thể gây tử vong, đã được báo cáo là có liên quan đến pazopanib (xem mục Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng ở phổi biểu hiện ILD/viêm phổi và cần ngừng sử dụng pazopanib ở những bệnh nhân có ILD hoặc viêm phổi.

Rối loạn chức năng tim/Suy tim

Cần xem xét những rủi ro và lợi ích của pazopanib trước khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tim từ trước. Tính an toàn và dược động học của pazopanib ở bệnh nhân suy tim từ trung bình đến nặng hoặc những bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) dưới mức bình thường chưa được nghiên cứu.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, đã xảy ra các biến cố rối loạn chức năng tim như suy tim sung huyết và giảm LVEF (xem mục Tác dụng không mong muốn). Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh pazopanib và sunitinib ở bệnh nhân RCC (VEG108844), các đối tượng được đo LVEF ban đầu và theo dõi. Rối loạn chức năng cơ tim xảy ra ở 13% (47/362) đối tượng trong nhóm dùng pazopanib so với 11% (42/369) đối tượng trong nhóm dùng sunitinib. Suy tim sung huyết được quan sát thấy ở 0,5% đối tượng trong mỗi nhánh điều trị. Suy tim sung huyết đã được báo cáo ở 3 trong số 240 đối tượng (1%) trong nghiên cứu Pha III VEG110727 STS. Giảm LVEF ở những đối tượng được đo LVEF sau điều trị ban đầu và theo dõi được phát hiện ở 11% (15/140) ở nhóm dùng pazopanib, so với 3% (1/39) ở nhóm dùng giả dược.

https://trungtamthuoc.com/

Các yếu tố rủi ro

13 trong số 15 đối tượng trong nhóm pazopanib của nghiên cứu STS Pha III bị tăng huyết áp đồng thời có thể làm trầm trọng thêm rối loạn chức năng tim ở những bệnh nhân có nguy cơ do tăng hậu gánh của tim. 99% bệnh nhân (243/246) tham gia nghiên cứu STS Pha III, bao gồm 15 đối tượng, đã dùng anthracycline. Điều trị bằng anthracycline trước đó có thể là yếu tố nguy cơ gây rối loạn chức năng tim.

Kết quả

4 trong số 15 đối tượng đã hồi phục hoàn toàn (trong khoảng 5% so với mức ban đầu) và 5 đối tượng đã hồi phục một phần (trong phạm vi bình thường, nhưng thấp hơn >5% so với mức ban đầu). Một đối tượng không phục hồi được và không có dữ liệu theo dõi cho 5 đối tượng còn lại.

Quản lý

Ngừng sử dụng pazopanib và/hoặc giảm liều kết hợp với điều trị tăng huyết áp (nếu có, hãy tham khảo phần cảnh báo về tăng huyết áp ở trên) ở những bệnh nhân có LVEF giảm đáng kể theo chỉ định lâm sàng.

Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của suy tim sung huyết. Khuyến cáo đánh giá cơ bản và định kỳ LVEF cho bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng tim.

Kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, đã xuất hiện biến cố kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh (xem mục Tác dụng không mong muốn). Cần sử dụng pazopanib thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT, ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT và ở những bệnh nhân có bệnh tim từ trước. Khi sử dụng pazopanib, cần theo dõi cơ bản và định kỳ điện tâm đồ cũng như duy trì nồng độ các chất điện giải (ví dụ calci, magie, kali) trong khoảng bình thường.

Biến cố huyết khối động mạch

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, đã quan sát thấy biến cố nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ và cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (xem mục Tác dụng không mong muốn). Đã quan sát thấy các biến cố tử vong. Cần sử dụng thận trọng pazopanib cho bệnh nhân có nguy cơ cao bị huyết khối hoặc những người có tiền sử huyết khối. Pazopanib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân đã từng gặp biến cố trong vòng 6 tháng trước đó. Quyết định điều trị nên được đưa ra dựa trên đánh giá lợi ích/nguy cơ trên từng bệnh nhân.

Biến cố huyết khối tĩnh mạch

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, đã xảy ra các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch bao gồm huyết khối tĩnh mạch và tắc động mạch phổi gây tử vong. Mặc dù được quan sát trong cả nghiên cứu RCC và STS, tỷ lệ mắc ở nhóm STS (5%) cao hơn ở nhóm RCC (2%).

Huyết khối mao mạch (TMA)

TMA đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng về pazopanib khi dùng đơn trị liệu, kết hợp với bevacizumab và kết hợp với topotecan (xem mục Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân xuất hiện TMA nên ngừng hẳn pazopanib. Quan sát thấy có sự đảo ngược tác động của TMA sau khi ngừng điều trị. Pazopanib không được chỉ định dùng phối hợp với các thuốc khác.

Biến cố xuất huyết

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, các biến cố xuất huyết đã được báo cáo (xem mục Tác dụng không mong muốn). Đã xảy ra các biến cố xuất huyết gây tử vong. Pazopanib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có tiền sử ho ra máu, xuất huyết não hoặc xuất huyết đường tiêu

https://trungtamthuoc.com/

hóa (GI) nghiêm trọng về lâm sàng trong 6 tháng trước đó. Cần sử dụng thận trọng pazopanib cho bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra xuất huyết.

Chứng phình động mạch và bóc tách động mạch

Việc sử dụng thuốc ức chế con đường VEGF ở bệnh nhân có hoặc không có tăng huyết áp có thể thúc đẩy hình thành chứng phình động mạch và/hoặc bóc tách động mạch. Trước khi bắt đầu sử dụng pazopanib, cần xem xét cẩn thận nguy cơ này cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp hoặc có tiền sử phình động mạch.

Thủng và rò đường tiêu hóa (GI)

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, đã ghi nhận trường hợp thủng hoặc rò đường tiêu hóa (xem mục Tác dụng không mong muốn). Biến cố thủng gây tử vong đã xảy ra. Cần sử dụng thận trọng pazopanib cho bệnh nhân có nguy cơ bị thủng hoặc rò đường tiêu hóa.

Lành vết thương

Không có nghiên cứu chính thức về ảnh hưởng của pazopanib trong quá trình lành vết thương. Vì các chất ức chế yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) có thể làm chậm khả năng lành vết thương, nên phải ngừng điều trị bằng pazopanib ít nhất 7 ngày trước lịch phẫu thuật. Quyết định sử dụng lại pazopanib sau phẫu thuật phải dựa trên đánh giá lâm sàng về khả năng lành vết thương đã ổn định. Ngừng sử dụng pazopanib ở những bệnh nhân có vết thương hở.

Suy giáp

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, đã xuất hiện biến cố suy giáp (xem mục Tác dụng không mong muốn). Khuyến cáo thực hiện xét nghiệm chức năng tuyến giáp và bệnh nhân bị suy giáp nên được điều trị theo thực hành y tế tiêu chuẩn trước khi bắt đầu điều trị bằng pazopanib. Tất cả bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn chức năng tuyến giáp khi điều trị bằng pazopanib. Việc theo dõi chức năng tuyến giáp trong phòng thí nghiệm phải được thực hiện định kỳ và quản lý theo thực hành y tế tiêu chuẩn.

Protein niệu

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, đã ghi nhận các trường hợp protein niệu. Nên tiến hành phân tích nước tiểu ban đầu và định kỳ trong quá trình điều trị và bệnh nhân cần được theo dõi tình trạng protein niệu trở nên trầm trọng hơn. Ngừng sử dụng pazopanib nếu bệnh nhân mắc hội chứng thận hư.

Hội chứng ly giải khối u (TLS)

Sự xuất hiện của TLS, bao gồm cả TLS gây tử vong, có liên quan đến việc sử dụng pazopanib (xem mục Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân có nguy cơ mắc TLS cao hơn là những người có khối u phát triển nhanh, gánh nặng khối u cao, rối loạn chức năng thận hoặc mất nước. Cần xem xét các biện pháp phòng ngừa, ví dụ như điều trị nồng độ acid uric cao và truyền dịch qua đường tĩnh mạch trước khi bắt đầu dùng pazopanib. Những bệnh nhân có nguy cơ cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị theo chỉ định lâm sàng.

Tràn khí màng phổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib trong sarcoma mô mềm tiến triển, đã xảy ra các biến cố tràn khí màng phổi (xem mục Tác dụng không mong muốn). Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đang điều trị bằng pazopanib các dấu hiệu và triệu chứng của tràn khí màng phổi.

Trẻ em

Do cơ chế hoạt động của pazopanib có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự phát triển và trưởng thành của các cơ quan trong quá trình phát triển sớm sau khi sinh ở loài gặm nhấm (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng), không nên dùng pazopanib cho bệnh nhi dưới 2 tuổi.

Nhiễm trùng

https://trungtamthuoc.com/

Đã ghi nhận các trường hợp nhiễm trùng nghiêm trọng (có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính), một số trường hợp dẫn đến tử vong.

Kết hợp với các liệu pháp chống ung thư toàn thân khác

Các nghiên cứu lâm sàng về pazopanib kết hợp với một số liệu pháp chống ung thư khác (ví dụ như pemetxed, lapatinib hoặc pembrolizumab) đã bị chấm dứt sớm do lo ngại về việc tăng độc tính và/hoặc tử vong, đồng thời chưa thiết lập được liều kết hợp an toàn và hiệu quả với các phác đồ này.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu tiền lâm sàng ở động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Nếu sử dụng pazopanib trong thời kỳ mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng pazopanib, cần giải thích cho bệnh nhân về nguy hiểm tiềm tàng đối với thai nhi. Cần khuyên phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tránh thai trong khi điều trị bằng pazopanib (xem mục Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú).

Tương tác

Tránh điều trị đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp) hoặc protein kháng ung thư vú (BCRP) do nguy cơ tăng phơi nhiễm với pazopanib (xem mục Tương tác thuốc). Nên cân nhắc lựa chọn các thuốc thay thế dùng đồng thời không có hoặc có khả năng ức chế tối thiểu CYP3A4, P-gp hoặc BCRP.

Tránh điều trị đồng thời với thuốc gây cảm ứng CYP3A4 do nguy cơ giảm phơi nhiễm với pazopanib (xem mục Tương tác thuốc).

Đã ghi nhận các trường hợp tăng đường huyết khi điều trị đồng thời với ketoconazol.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời pazopanib với cơ chất uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) (ví dụ irinotecan) vì pazopanib là chất ức chế UGT1A1 (xem mục Tương tác thuốc).

Không uống nước bưởi trong khi điều trị bằng pazopanib (xem mục Tương tác thuốc).

Tá dược

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên nén bao phim, về cơ bản được coi là "không chứa natri"

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Mang thai/Tránh thai ở nam và nữ

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng pazopanib ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Chưa xác định được những nguy cơ tiềm ẩn cho con người.

Không được sử dụng pazopanib trong thời kỳ mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ thật sự cần điều trị bằng pazopanib. Nếu pazopanib được sử dụng trong thời kỳ mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng pazopanib, cần giải thích cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần được khuyên sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị và trong ít nhất 2 tuần sau khi dùng liều pazopanib cuối cùng và tránh mang thai trong khi điều trị bằng pazopanib.

Bệnh nhân nam (bao gồm cả những người đã thắt ống dẫn tinh) nên sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục trong khi dùng pazopanib và trong ít nhất 2 tuần sau khi dùng liều pazopanib cuối cùng để tránh khả năng tiếp xúc với thuốc với đối tác nữ đang mang thai hoặc có khả năng sinh sản.

Cho con bú

https://trungtamthuoc.com/

Tính an toàn khi sử dụng pazopanib trong thời gian cho con bú chưa được thiết lập. Hiện không biết liệu pazopanib hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Không có dữ liệu trên động vật về sự bài tiết pazopanib vào sữa động vật. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú sữa mẹ. Cần ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng pazopanib.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy khả năng sinh sản của nam và nữ có thể bị ảnh hưởng khi điều trị bằng pazopanib (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

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

Pazopanib không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Không thể dự đoán được tác động bất lợi đối với các hoạt động như vậy từ dược lý học của pazopanib. Cần lưu ý đến tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ tác dụng phụ của pazopanib khi xem xét khả năng của bệnh nhân trong việc thực hiện các nhiệm vụ đòi hỏi kỹ năng phán đoán, vận động hoặc nhận thức. Bệnh nhân nên tránh lái xe hoặc sử dụng máy móc nếu cảm thấy chóng mặt, mệt mỏi hoặc yếu.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với pazopanib

Các nghiên cứu *in vitro* gợi ý rằng quá trình chuyển hóa oxy hóa của pazopanib tại microsome trong gan người chủ yếu là qua trung gian CYP3A4, với sự tham gia một phần nhỏ từ CYP1A2 và CYP2C8. Vì thế, các tác nhân ức chế và cảm ứng của CYP3A4 có thể làm thay đổi chuyển hóa của pazopanib.

Thuốc ức chế CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib là chất nền cho CYP3A4, P-gp và BCRP.

Sử dụng đồng thời pazopanib (400 mg một lần mỗi ngày) với chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp ketoconazol (400 mg một lần mỗi ngày) trong 5 ngày liên tiếp dẫn đến tăng $AUC_{(0-24)}$ và C_{max} trung bình của pazopanib lần lượt là 66% và 45%, tương ứng so với việc dùng pazopanib đơn thuần (400 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày). So sánh các thông số dược động học của pazopanib C_{max} (phạm vi trung bình 27,5 đến 58,1 µg/ml) và $AUC_{(0-24)}$ (phạm vi trung bình 48,7 đến 1040 µg*h/ml) sau khi dùng pazopanib 800 mg đơn độc và sau khi dùng pazopanib 400 mg cộng với ketoconazol 400 mg (C_{max} trung bình 59,2 µg/ml, AUC trung bình$_{(0-24)}$1300 µg*h/ml) chỉ ra rằng, khi có chất ức chế CYP3A4 và P-gp mạnh, việc giảm liều xuống pazopanib 400 mg một lần mỗi ngày ở phần lớn bệnh nhân, sẽ dẫn đến phơi nhiễm toàn thân tương tự như mức được quan sát thấy sau khi dùng riêng 800 mg pazopanib một lần mỗi ngày. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể có mức phơi nhiễm pazopanib toàn thân lớn hơn mức đã được ghi nhận sau khi chỉ dùng 800 mg pazopanib đơn độc.

Dùng đồng thời pazopanib với các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác (ví dụ itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) có thể làm tăng nồng độ pazopanib. Nước bưởi có chứa chất ức chế CYP3A4 và cũng có thể làm tăng nồng độ pazopanib trong huyết tương.

Sử dụng 1500 mg lapatinib (một chất nền và chất ức chế yếu CYP3A4 và P-gp và ức chế mạnh BCRP) với 800 mg pazopanib dẫn đến tăng $AUC_{(0-24)}$ và C_{max} trung bình của pazopanib khoảng 50% đến 60% so với chỉ dùng 800 mg pazopanib. Sự ức chế P-gp và/hoặc BCRP của lapatinib có thể góp phần làm tăng phơi nhiễm với pazopanib.

https://trungtamthuoc.com/

Dùng đồng thời pazopanib với chất ức chế CYP3A4, P-gp và BCRP, như lapatinib, sẽ làm tăng nồng độ pazopanib trong huyết tương. Dùng đồng thời với các chất ức chế P-gp hoặc BCRP mạnh cũng có thể làm thay đổi nồng độ và phân bố của pazopanib, bao gồm cả sự phân bố vào hệ thần kinh trung ương (CNS).

Cần tránh sử dụng đồng thời pazopanib với chất ức chế CYP3A4 mạnh (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Nếu không có lựa chọn khác có thể chấp nhận về mặt y khoa để thay thế chất ức chế CYP34A mạnh thì nên giảm liều pazopanib xuống 400 mg mỗi ngày trong thời gian dùng đồng thời. Trong trường hợp này, cần theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn của thuốc và có thể xem xét giảm liều thêm nếu quan sát thấy các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc.

Nên tránh kết hợp với các chất ức chế P-gp hoặc BCRP mạnh hoặc nên lựa chọn một thuốc thay thế không có hoặc có khả năng ức chế tối thiểu P-gp hoặc BCRP.

Thuốc cảm ứng CYP3A4, P-gp, BCRP

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 như rifampin có thể làm giảm nồng độ pazopanib trong huyết tương. Sử dụng đồng thời pazopanib với các chất gây cảm ứng P-gp hoặc BCRP mạnh có thể làm thay đổi mức phơi nhiễm và phân bố của pazopanib, bao gồm cả sự phân bố vào hệ thần kinh trung ương. Khuyến cáo lựa chọn thuốc thay thế dùng đồng thời không có hoặc có khả năng cảm ứng tối thiểu với enzyme hoặc chất vận chuyển.

Ảnh hưởng của pazopanib đối với các thuốc khác

Các nghiên cứu *in vitro* với microsome gan người cho thấy pazopanib ức chế các enzyme CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 và 2E1. Tác dụng gây cảm ứng CYP3A4 ở người đã được chứng minh trong thử nghiệm PXR *in vitro*. Các nghiên cứu dược lý lâm sàng, sử dụng pazopanib 800 mg một lần mỗi ngày, đã chứng minh rằng pazopanib không có tác dụng liên quan đến lâm sàng đối với dược động học của caffein (cơ chất thăm dò CYP1A2), warfarin (cơ chất thăm dò CYP2C9) hoặc omeprazole (cơ chất thăm dò CYP2C19) ở bệnh nhân ung thư. Pazopanib làm tăng khoảng 30% AUC và C_{max} trung bình của midazolam (cơ chất thăm dò của CYP3A4) và tăng từ 33% đến 64% tỷ lệ giữa nồng độ dextrometrophan và dextrophan trong nước tiểu sau khi uống dextromethorphan (cơ chất thăm dò của CYP2D6). Sử dụng đồng thời pazopanib 800 mg một lần mỗi ngày và paclitaxel 80 mg/m^2 (cơ chất của CYP3A4 và CYP2C8) một lần mỗi tuần dẫn đến mức tăng trung bình AUC và C_{max} của paclitaxel lần lượt là 26% và 31%.

Dựa trên giá trị IC50 *in vitro* và giá trị C_{max} huyết tương *in vivo*, các chất chuyển hóa của pazopanib GSK1268992 và GSK1268997 có thể góp phần vào tác dụng ức chế thực sự của pazopanib đối với BCRP. Hơn nữa, không thể loại trừ sự ức chế BCRP và P-gp của pazopanib trong đường tiêu hóa. Cần thận trọng khi dùng đồng thời pazopanib với các chất nền BCRP và P-gp đường uống khác.

In vitro, pazopanib ức chế polypeptide vận chuyển anion hữu cơ ở người (OATP1B1). Không thể loại trừ rằng pazopanib sẽ ảnh hưởng đến dược động học của cơ chất của OATP1B1 (ví dụ: statin, xem phần "Ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời pazopanib và simvastatin" bên dưới).

Pazopanib là chất ức chế enzyme uridine diphosphoglucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1*) in vitro*. Chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan, SN-38, là 1 cơ chất của OATP1B1 và UGT1A1. Sử dụng đồng thời pazopanib 400 mg một lần mỗi ngày với cetuximab 250 mg/m^2 và irinotecan 150 mg/m^2 dẫn đến mức phơi nhiễm toàn thân với SN-38 tăng khoảng 20%. Pazopanib có thể có tác động lớn hơn đến sự phân bố SN-38 ở các đối tượng có đa hình UGT1A1*28 so với các đối tượng có alen thể tự nhiên. Tuy nhiên, kiểu gen UGT1A1 không phải lúc nào cũng có thể dự đoán được tác dụng của pazopanib đối với sự sắp xếp SN-38. Cần thận trọng khi dùng đồng thời pazopanib với cơ chất của UGT1A1.

https://trungtamthuoc.com/

Ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời pazopanib và simvastatin

Sử dụng đồng thời pazopanib và simvastatin làm gia tăng tỷ lệ tăng ALT. Kết quả từ phân tích tổng hợp sử dụng dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib cho thấy ALT > 3x ULN được báo cáo ở 126/895 (14%) bệnh nhân không sử dụng statin, so với 11/41 (27%) bệnh nhân sử dụng đã sử dụng đồng thời simvastatin (p = 0,038). Nếu bệnh nhân dùng simvastatin đồng thời bị tăng ALT, cần tuân theo hướng dẫn về liều dùng pazopanib và ngừng dùng simvastatin (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Ngoài ra, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời pazopanib và các statin khác vì không có đủ dữ liệu để đánh giá tác động của các thuốc này đối với mức ALT. Không thể loại trừ rằng pazopanib sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các statin khác (ví dụ atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Ảnh hưởng của thức ăn lên pazopanib

Dùng pazopanib cùng với bữa ăn nhiều chất béo hoặc ít chất béo sẽ làm tăng AUC và C_{max} khoảng 2 lần. Do đó, pazopanib nên được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Thuốc làm tăng pH dạ dày

Dùng đồng thời pazopanib với esomeprazole làm giảm sinh khả dụng của pazopanib khoảng 40% (AUC và C_{max}), và nên tránh dùng đồng thời pazopanib với các thuốc làm tăng pH dạ dày. Nếu việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế bơm proton (PPI) là cần thiết về mặt y khoa, khuyến cáo dùng pazopanib một lần mỗi ngày không cùng thức ăn vào buổi tối đồng thời với PPI. Nếu việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể H_2 là cần thiết về mặt y khoa, khuyến cáo dùng pazopanib không cùng thức ăn và cách ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đối kháng thụ thể H_2. Pazopanib nên được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng thuốc kháng acid tác dụng ngắn hạn. Khuyến cáo dùng đồng thời PPI và thuốc đối kháng thụ thể H_2 như thế nào sẽ dựa trên các cân nhắc về sinh lý.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Dữ liệu tổng hợp từ nghiên cứu RCC (VEG105192, n=290), nghiên cứu mở rộng (VEG107769, n=71), nghiên cứu Giai đoạn II bổ sung (VEG102616, n=225) và nghiên cứu giai đoạn III (VEG108844, n=557) được đánh giá tổng thể về độ an toàn và khả năng dung nạp của pazopanib (tổng n=1149) ở những đối tượng mắc RCC (xem mục Đặc tính dược lực học).

Dữ liệu tổng hợp từ nghiên cứu STS (VEG110727, n=369) và nghiên cứu bổ trợ Pha II (VEG20002, n=142) đã được đánh giá tổng thể về tính an toàn và khả năng dung nạp của pazopanib (tổng dân số an toàn n=382) ở các đối tượng mắc bệnh STS (xem mục Đặc tính dược lực học).

Các tác dụng không mong muốn nặng quan trọng nhất được xác định trong các nghiên cứu với RCC hoặc STS là cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim và não, rối loạn chức năng tim, thủng và rò đường tiêu hóa, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh và xuất huyết phổi, tiêu hóa và não, tất cả các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở <1% bệnh nhân được điều trị. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khác được xác định trong các nghiên cứu với STS bao gồm biến cố huyết khối tĩnh mạch, rối loạn chức năng thất trái và tràn khí màng phổi.

Các biến cố gây tử vong được cho là có thể liên quan đến pazopanib bao gồm xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết phổi/ho ra máu, chức năng gan bất thường, thủng ruột và đột quỵ do thiếu máu cục bộ.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (ít nhất 10% bệnh nhân gặp phải) ở bất kỳ cấp độ nào trong nghiên cứu với RCC và STS bao gồm: tiêu chảy, thay đổi màu tóc, giảm sắc tố da, phát

https://trungtamthuoc.com/

ban bong tróc, tăng huyết áp, buồn nôn, nhức đầu, mệt mỏi, chán ăn, nôn mửa , loạn vị giác, viêm miệng, giảm cân, đau, tăng alanine aminotransferase và tăng aspartate aminotransferase.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc, tất cả các cấp độ, đã được báo cáo ở các đối tượng RCC và STS hoặc trong giai đoạn hậu mãi đều được liệt kê bên dưới theo nhóm cơ quan, tần suất và mức độ nghiêm trọng theo MedDRA. Quy ước sau đây được dùng để phân loại tần suất: rất thường gặp (21/10); thường gặp (≥1/100 đến <1/10); ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000); rất hiếm gặp (<1/10.000); và không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Các mục phân loại đã được chia dựa vào tần suất tuyệt đối trong dữ liệu thử nghiệm lâm sàng. Dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường về độ an toàn và khả năng dung nạp trên tất cả các nghiên cứu lâm sàng của pazopanib và từ các báo cáo tự phát cũng đã được đánh giá. Trong mỗi loại cơ quan, các tác dụng không mong muốn có cùng tần suất được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Bảng 2 Các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị được báo cáo trong các nghiên cứu RCC (n = 1149) hoặc trong giai đoạn hậu mãi

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Tác dụng không mong muốn	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trung	Thường gặp	Nhiễm trùng (có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính)	Không biết	Không biết	Không biết
	Ít gặp	Nhiễm trùng nướu	1 (<1%)	0	0
		Viêm phúc mạc truyền nhiễm	1 (<1%)	0	0
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Ít gặp	Đau khối u	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Giảm tiểu cầu	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Giảm bạch cầu trung tính	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Giảm bạch cầu	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Ít gặp	bệnh đa hồng cầu	6 (0.03%)	1	0
	Hiếm gặp	Bệnh lý vi mạch huyết khối (bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và hội chứng tan máu tăng ure máu)+	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn nội tiết	Thường gặp	Suy giáp	83 (7%)	1 (<1%)	0
Rối loạn chuyển hóa và dinh	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn*	317 (28%)	14 (1%)	0
	Thường gặp	Giảm phosphat huyết	21 (2%)	7 (<1%	0

https://trungtamthuoc.com/

dưỡng		mất nước	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Ít gặp	Hạ magie máu	10 (<1%)	0	0
	Không biết	Hội chứng ly giải khối u*	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ	30 (3%)	0	0
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Rất thường gặp	Chứng loạn vị giác[c]	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Đau đầu	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Thường gặp	Chóng mặt	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Hôn mê	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Dị cảm	20 (2%)	2 (<1%)	
		Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên	17 (1%)	0	0
	Ít gặp	Giảm cảm giác	8 (<1%)	0	0
		Thiếu máu tạm thời	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Buồn ngủ	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Tai biến mạch máu não	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Đột quỵ do thiếu máu cục bộ	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Hiếm gặp	Hội chứng tổn thương não phía sau có thể hồi phục / Hội chứng bệnh lý chất trắng phía sau có thể hồi phục [+]	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn mắt	Thường gặp	Nhìn mờ	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Ít gặp	Bong võng mạc [+]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Rách võng mạc[+]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Lông mi đổi màu	4 (<1%)	0	0
Rối loạn tim	Ít gặp	Nhịp tim chậm	6 (<1%)	0	0
		Nhồi máu cơ tim	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Rối loạn chức năng tim[f]	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Thiếu máu cơ tim	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Thường gặp	Nóng bừng	16 (1%)	0	0
		Biến cố huyết khối tĩnh mạch[g]	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Đỏ bừng mặt	12 (1%)	0	0
	Ít gặp	Tăng huyết áp trầm trọng	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Xuất huyết	1 (<1%)	0	0
	Hiếm gặp	Chứng phình động mạch và bóc tách động mạch	Không biết	Không biết	Không biết

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Chảy máu cam	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Chứng khó phát âm	48 (4%)	0	0
		Khó thở	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Ho ra máu	15 (1%)	1 (<1%)	
	Ít gặp	Viêm mũi	8 (<1%)	0	0
		Xuất huyết phổi	2 (<1%)	0	0
		Tràn khí màng phổi	1 (<1%)	0	0
	Hiếm gặp	Bệnh phổi kẽ/viêm phổi[i]	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Buồn nôn	386 (34%)	14 (1%)	
		Nôn	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Đau bụng[a]	139 (12%)	15 (1%)	0
	Thường gặp	Viêm miệng	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Khó tiêu	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Đầy hơi	43 (4%)	0	0
		Chướng bụng	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Loét miệng	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Khô miệng	27 (2%)	0	0
	Ít gặp	Viêm tụy	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Xuất huyết trực tràng	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Đại tiện ra máu	6 (<1%)	0	0
		Xuất huyết tiêu hóa	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Phân đen	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Đại tiện thường xuyên	3 (<1%)	0	0
		Xuất huyết hậu môn	2 (<1%)	0	0
		thủng ruột già	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Xuất huyết miệng	2 (<1%)	0	0
		Xuất huyết đường tiêu hóa trên	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Rò ruột	1 (<1%)	0	0
		Nôn ra máu	1 (<1%)	0	0
		Xuất huyết trĩ	1 (<1%)	0	0
		Thủng hồi tràng	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Xuất huyết thực quản	1 (<1%)	0	0
		Xuất huyết sau phúc mạc	1 (<1%)	0	0
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng bilirubin máu	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Chức năng gan bất thường	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Nhiễm độc gan	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Ít gặp	Vàng da	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Tổn thương gan do thuốc	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Suy gan[e]	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Rối loạn da và mô dưới	Rất thường gặp	Thay đổi màu tóc	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Hội chứng rối loạn cảm giác	206 (18%)	39 (3%)	0

https://trungtamthuoc.com/

da		đỏ lòng bàn tay-bàn chân			
		Rụng tóc	130 (11%)	0	0
		Phát ban	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Thường gặp	Giảm sắc tố da	52 (5%)	0	0
		Da khô	50 (4%)	0	0
		Ngứa	29 (3%)	0	0
		Ban đỏ	25 (2%)	0	0
		Mất sắc tố da	20 (2%)	0	0
		Tăng tiết mồ hôi	17 (1%)	0	0
	Ít gặp	Rối loạn móng	11 (<1%)	0	0
		Bong tróc da	10 (<1%)	0	0
		Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	7 (<1%)	0	0
		Phát ban ban đỏ	6 (<1%)	0	0
		Rối loạn da	5 (<1%)	0	0
		Phát ban dát	4 (<1%)	0	0
		Phát ban ngứa	3 (<1%)	0	0
		Phát ban mụn nước	3 (<1%)	0	0
		Ngứa toàn thân	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Phát ban toàn thân	2 (<1%)	0	0
		Phát ban sần	2 (<1%)	0	0
		Ban đỏ lòng bàn chân	1 (<1%)	0	0
		Loét da*	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Thường gặp	Đau khớp	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Đau cơ	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Co thắt cơ	25 (2%)	0	0
	Ít gặp	Đau cơ xương khớp	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất thường gặp	Protein niệu	135 (12%)	32 (3%)	0
	Ít gặp	Xuất huyết đường tiết niệu	1 (<1%)	0	0
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Ít gặp	Rong kinh	3 (<1%)	0	0
		Xuất huyết âm đạo	3 (<1%)	0	0
		Chảy máu	1 (<1%)	0	0
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Thường gặp	Viêm niêm mạc	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Suy nhược	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Phù nề[b]	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Đau ngực	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Ít gặp	Rùng mình	4 (<1%)	0	0
		Rối loạn niêm mạc	1 (<1%)	0	0
Xét nghiệm	Rất thường gặp	Alanine aminotransferase tăng	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Aspartate aminotransferase tăng	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Thường gặp	Cân nặng giảm	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Bilirubin máu tăng	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)

https://trungtamthuoc.com/

		Creatinin máu tăng	55 (5%)	3 (<1%)	
		Lipase tăng	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Số lượng bạch cầu giảm	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Tăng hormone kích thích tuyến giáp trong máu	36 (3%)	0	0
		Amylase tăng	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Gammaglutamyltransferase tăng	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Huyết áp tăng	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Urê máu tăng	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Xét nghiệm chức năng gan bất thường	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Ít gặp	Men gan tăng cao	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Đường huyết giảm	7 (<1%)		1 (<1%)
		Điện tâm đồ QT kéo dài	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Transaminase tăng	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Xét nghiệm chức năng tuyến giáp bất thường	3 (<1%)	0	0
		Huyết áp tâm trương tăng	2 (<1%)	0	0
		Huyết áp tâm thu tăng	1 (<1%)	0	0

+ Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị được báo cáo trong giai đoạn hậu mãi (báo cáo trường hợp tự phát và phản ứng bất lợi nghiêm trọng từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng của pazopanib).
*Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị chỉ được báo cáo trong giai đoạn hậu mãi. Tần số không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn.
Các thuật ngữ sau đây đã được kết hợp:
a Đau bụng, đau bụng trên và đau bụng dưới
b Phù, phù ngoại biên, phù mắt, phù khu trú và phù mặt
c Chứng loạn vị giác, mất vị giác và thiếu vị giác
d Số lượng bạch cầu giảm, số lượng bạch cầu trung tính giảm và số lượng bạch cầu giảm
e Giảm cảm giác thèm ăn và chán ăn
f Rối loạn chức năng tim, rối loạn chức năng thất trái, suy tim và bệnh cơ tim hạn chế
g Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi và huyết khối

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và hội chứng rối loạn cảm giác đỏ lòng bàn tay-bàn chân được quan sát thường xuyên hơn ở những bệnh nhân gốc Đông Á.

Bảng 3. Các phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị được báo cáo trong các nghiên cứu STS (n=382) hoặc trong giai đoạn hậu mãi

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Tác dụng không mong muốn	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng nướu	4 (1%)	0	0
Khối u lành tính, ác tính và không xác định	Rất thường gặp	Đau khối u	121 (32%)	32 (8%)	0

https://trungtamthuoc.com/

(bao gồm u nang và polyp)					
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu	106 (44%)	3 (1%)	0
		Giảm tiểu cầu	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Giảm bạch cầu trung tính	79 (33%)	10 (4%)	0
	Ít gặp	Bệnh lý vi mạch huyết khối (bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và hội chứng tan máu tăng urê máu)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Rối loạn nội tiết	Thường gặp	Suy giáp	18 (5%)	0	0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn	108 (28%)	12 (3%)	0
		Giảm albumin máu	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Thường gặp	Mất nước	4 (1%)	2 (1%)	0
	Ít gặp	Hạ magie máu	1 (<1%)	0	0
	Không biết	Hội chứng ly giải khối u *	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ	5 (1%)	1 (<1%)	0
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Rối loạn vị giác	79 (21%)	0	0
		Đau đầu	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Thường gặp	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Chóng mặt	15 (4%)	0	0
	Ít gặp	Buồn ngủ	3 (<1%)	0	0
		Dị cảm	1 (<1%)	0	0
		Nhồi máu não	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Rối loạn mắt	Thường gặp	Nhìn mờ	15 (4%)	0	0
Rối loạn tim	Thường gặp	Rối loạn chức năng tim	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Rối loạn chức năng thất trái	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Nhịp tim chậm	4 (1%)	0	0
	Ít gặp	Nhồi máu cơ tim	1 (<1%)	0	0
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	152 (40%)	26 (7%)	0
	Thường gặp	Biến cố huyết khối tĩnh mạch	13 (3%)	13 (3%)	5 (1%)
		Nóng bừng	12 (3%)	0	0
		Đỏ bừng mặt	4 (1%)	0	0
	Ít gặp	Xuất huyết	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Hiếm gặp	Chứng phình động mạch và bóc tách động mạch	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Chảy máu cam	22 (6%)	0	0
		Chứng khó phát âm	20 (5%)	0	0
		Khó thở	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Ho	12 (3%)	0	0
		Tràn khí màng phổi	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)

https://trungtamthuoc.com/

		Nấc	4 (1%)	0	0
		Xuất huyết phổi	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Ít gặp	Đau họng	3 (<1%)	0	0
		Xuất huyết phế quản	2 (<1%)	0	0
		Viêm mũi	1 (<1%)	0	0
		Ho ra máu	1 (<1%)	0	0
	Hiếm gặp	bệnh phổi kẽ/viêm phổi*	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	174 (46%)	17 (4%)	0
		Buồn nôn	167 (44%)	8 (2%)	0
		Nôn	96 (25%)	7 (2%)	0
		Đau bụng	55 (14%)	4 (1%)	0
		Viêm miệng	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Thường gặp	Chướng bụng	16 (4%)	2 (1%)	0
		Khô miệng	14 (4%)	0	0
		Khó tiêu	12 (3%)	0	0
		Xuất huyết miệng	5 (1%)	0	0
		Đầy hơi	5 (1%)	0	0
		Xuất huyết hậu môn	4 (1%)	0	0
	Ít gặp	Xuất huyết tiêu hóa	2 (<1%)	0	0
		Xuất huyết trực tràng	2 (<1%)	0	0
		Rò ruột qua da	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Xuất huyết dạ dày	1 (<1%)	0	0
		phân đen	2 (<1%)	0	0
		Xuất huyết thực quản	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Viêm phúc mạc	1 (<1%)	0	0
		xuất huyết sau phúc mạc	1 (<1%)	0	0
		Xuất huyết đường tiêu hóa trên	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Thủng hồi tràng	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Bất thường chức năng gan	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Không biết	Suy gan *	Không biết	Không biết	Không biết
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Thay đổi màu lông	93 (24%)	0	0
		Giảm sắc tố da	80 (21%)	0	0
		Phát ban bong tróc	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Thường gặp	Rụng tóc	30 (8%)	0	0
		Rối loạn da	26 (7%)	4 (1%)	0
		Da khô	21 (5%)	0	0
		Chứng tăng tiết mồ hôi	18 (5%)	0	0
		Rối loạn móng	13 (3%)	0	0
		Ngứa	11 (3%)	0	0
		Ban đỏ	4 (1%)	0	0
	Ít gặp	Loét da	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Phát ban	1 (<1%)	0	0
		Phát ban sần	1 (<1%)	0	0
		Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	1 (<1%)	0	0
		Hội chứng rối loạn cảm giác	2 (<1%)	0	0

https://trungtamthuoc.com/

		đỏ lòng bàn tay-bàn chân			
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Thường gặp	Đau cơ xương khớp	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Đau cơ	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Co thắt cơ	8 (2%)	0	0
	ít gặp	Đau khớp	2 (<1%)	0	0
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Protein niệu	2 (<1%)	0	0
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Ít gặp	Xuất huyết âm đạo	3 (<1%)	0	0
		Rong kinh	1 (<1%)	0	0
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Thường gặp	Phù[b]	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Đau ngực	12 (3%)	4 (<1%)	0
		Rùng mình	10 (3%)	0	0
	Ít gặp	Viêm niêm mạc	1 (<1%)	0	0
		Suy nhược	1 (<1%)	0	0
Các chỉ số[h]	Rất thường gặp	Giảm cân	86 (23%)	5 (1%)	0
	Thường gặp	Khám tai mũi họng bất thường	29 (8%)	4 (1%)	0
		Alanine aminotransferase tăng	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Cholesterol máu bất thường	2 (<1%)	0	0
		Aspartate aminotransferase tăng	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Gamma glutamyltransferase tăng	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Ít gặp	Bilirubin máu tăng	2 (<1%)	0	0
		Aspartate aminotransferase tăng	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanine aminotransferase tăng	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Số lượng tiểu cầu giảm	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Điện tâm đồ QT kéo dài	2 (<1%)	0	1 (<1%)

+ Phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị được báo cáo trong giai đoạn hậu tiếp thị (báo cáo trường hợp tự phát và phản ứng bất lợi nghiêm trọng từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng của pazopanib).

* Phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị chỉ được báo cáo trong giai đoạn hậu mãi. Tần suất không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn.

Các thuật ngữ sau đây đã được kết hợp:

a Đau bụng, đau bụng trên và đau đường tiêu hóa

b Phù, phù ngoại biên và phù mí mắt

c Phần lớn các trường hợp này là hội chứng rối loạn cảm giác ban đỏ lòng bàn tay-bàn chân

d Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch – bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi và thuật ngữ Huyết khối

e Phần lớn các trường hợp này mô tả viêm niêm mạc

f Tần suất dựa trên bảng giá trị trong phòng thí nghiệm từ VEG110727 (N=240). Đây được các nhà điều tra

https://trungtamthuoc.com/

báo cáo là các tác dụng phụ ít thường xuyên hơn so với các bảng giá trị trong phòng thí nghiệm.
g Các biến cố rối loạn chức năng tim – bao gồm rối loạn chức năng thất trái, suy tim và bệnh cơ tim hạn chế
h Tần suất dựa trên các tác dụng phụ được báo cáo bởi các nhà điều tra. Những bất thường trong xét nghiệm được các nhà nghiên cứu báo cáo là tác dụng phụ ít thường xuyên hơn so với những gì được chỉ ra trong bảng giá trị xét nghiệm.

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và hội chứng rối loạn cảm giác đỏ lòng bàn tay-bàn chân được quan sát thường xuyên hơn ở những bệnh nhân gốc Đông Á.

Trẻ em

Thông tin về độ an toàn ở bệnh nhân nhi tương tự như được báo cáo ở người lớn trong các chỉ định đã được phê duyệt dựa trên dữ liệu từ 44 bệnh nhân nhi từ nghiên cứu Giai đoạn I ADVL0815 và 57 bệnh nhân nhi từ nghiên cứu Pha II PZP034X2203 (xem mục Đặc tính dược lực học).

Thông báo cho dược sỹ hoặc bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều pazopanib lên tới 2000 mg đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng. Một mối độ 3 (độc tính giới hạn liều) và tăng huyết áp độ 3 được ghi nhận ở 1 trong 3 bệnh nhân dùng liều tương ứng 2000 mg và 1000 mg mỗi ngày.
Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi quá liều pazopanib. Điều trị quá liều nên bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, chất ức chế protein kinase, chất ức chế protein kinase khác
Mã ATC: L01EX03

Cơ chế tác dụng:

Pazopanib được sử dụng đường uống, là một chất ức chế tyrosine kinase (TKI) mạnh, đa mục tiêu đối với các thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGFR) -1, -2 và -3, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR) -α và –β, và thụ thể yếu tố tế bào gốc (c-KIT), với giá trị IC_{50} lần lượt là 10, 30, 47, 71, 84 và 74 nM. Trong thử nghiệm tiền lâm sàng, pazopanib ức chế quá trình tự phosphoryl hóa tự động cảm ứng bởi các gốc kết hợp trên các thụ thể VEGFR-2, c-Kit và PDGFR-β trong tế bào. *In vivo*, pazopanib ức chế quá trình phosphoryl hóa VEGFR-2 cảm ứng bởi VEGF ở phổi chuột nhắt, sự hình thành mạch ở nhiều mô hình thử trên các loài động vật khác nhau và sự tăng trưởng của khối u ở người được ghép dị chủng trên chuột nhắt.

Dược di truyền học

Trong một phân tích tổng hợp về dược di truyền học từ 31 nghiên cứu lâm sàng về pazopanib được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc khác, ALT >5 x ULN (NCI CTC Cấp độ 3) xảy ra ở 19% số người mang alen HLA-B*57:01 và ở 10% số người không mang. Trong tập dữ liệu này, có 133/2235 (6%) bệnh nhân mang alen HLA-B*57:01 (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Nghiên cứu lâm sàng

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

Tính an toàn và hiệu quả của pazopanib trong RCC đã được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược. Các bệnh nhân (N = 435) mắc RCC tiến

https://trungtamthuoc.com/

triển tại chỗ và/hoặc di căn được chọn ngẫu nhiên để dùng pazopanib 800 mg một lần mỗi ngày hoặc giả dược. Mục tiêu chính của nghiên cứu là đánh giá và so sánh hai nhóm điều trị về tỷ lệ sống còn không tiến triển bệnh (PFS) và tiêu chí phụ chính là tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS). Các mục tiêu khác là đánh giá tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và thời gian đáp ứng.

Trong tổng số 435 bệnh nhân trong nghiên cứu này, có 233 bệnh nhân chưa từng được điều trị và 202 bệnh nhân được điều trị bước hai, các bệnh nhân đã được sử dụng phác đồ điều trị dựa trên IL-2 hoặc INFα trước đó. Thể trạng của bệnh nhân (ECOG) tương tự giữa nhóm pazopanib và nhóm giả dược (ECOG 0: 42% so với 41%, ECOG 1: 58% so với 59%). Phần lớn bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng thuận lợi (39%) hoặc trung bình (54%), MSKCC/ Motzer. Tất cả các bệnh nhân đều có mô học tế bào sáng hoặc chủ yếu là tế bào sáng. Khoảng một nửa số bệnh nhân có di căn từ 3 cơ quan trở lên liên quan đến bệnh và hầu hết bệnh nhân có di căn ở phổi (74%) và/hoặc hạch bạch huyết (54%) khi bắt đầu nghiên cứu.

Các tỷ lệ về số bệnh nhân chưa từng điều trị và số bệnh nhân đã được điều trị trước bằng cytokine là tương tự nhau (53% và 47% ở nhóm pazopanib, 54% và 46% ở nhóm giả dược). Trong phân nhóm được điều trị trước bằng cytokine, phần lớn (75%) là sử dụng phác đồ dựa trên interferon.

Các tỷ lệ là tương tự trong mỗi nhóm về số bệnh nhân đã được cắt thận trước đó (lần lượt là 89% và 88% ở nhóm pazopanib và nhóm giả dược) và/hoặc xạ trị trước đó (lần lượt là 22% và 15% ở nhóm pazopanib và nhóm giả dược).

Phân tích ban đầu về tiêu chí nghiên cứu chính PFS được dựa trên đánh giá bệnh bằng cách xem xét X quang độc lập trên toàn bộ quần thể nghiên cứu (chưa được điều trị và đã được điều trị trước bằng cytokine).

Bảng 4 Kết quả hiệu quả toàn bộ trên RCC theo đánh giá bởi ủy ban đánh giá độc lập (VEG105192)

Tiêu chí/Quần thể nghiên cứu	Pazopanib	Giả dược	HR (95% CI)	P (một bên)
PFS Toàn bộ bệnh nhân* ITT Giá trị trung vị (tháng)	 N = 290 9,2	 N = 145 4,2	 0,46 (0,34; 0,62)	 <0,0000001
Tỷ lệ đáp ứng % (95% CI)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	 -	 <0,001
HR = tỷ số rủi ro; ITT = Dự định điều trị; PFS = Thời gian sống còn không tiến triển bệnh. * - quần thể chưa được điều trị và quần thể được điều trị trước bằng cytokine				

Đối với những bệnh nhân đáp ứng với điều trị, thời gian đáp ứng trung bình là 11,9 tuần và trung vị của thời gian đáp ứng là 58,7 tuần theo đánh giá độc lập (VEG105192).

Dữ liệu trung vị sống còn toàn bộ (OS) trong đề cương có xác định phân tích tỷ lệ sống sót cuối cùng là 22,9 tháng và 20,5 tháng [HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] tương ứng đối với các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm pazopanib và nhóm giả dược. Các kết quả OS có thể xu hướng lệch vì 54% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược cũng nhận được pazopanib trong phần mở rộng của nghiên cứu này sau khi bệnh tiến triển. Có 66% bệnh nhân dùng giả dược được điều trị sau nghiên cứu so với 30% bệnh nhân sử dụng pazopanib.

Không có sự khác biệt thống kê nào được quan sát thấy giữa các nhóm về Chất lượng Cuộc sống Toàn cầu sử dụng EORTC QLQ-C30 và EuroQoL EQ-5D.

https://trungtamthuoc.com/

Trong một nghiên cứu pha II trên 225 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng tái phát tại chỗ hoặc di căn, tỷ lệ đáp ứng là 35% và trung vị thời gian đáp ứng là 68 tuần theo một đánh giá độc lập. Trung vị PFS là 11,9 tháng.

Tính an toàn, hiệu quả và chất lượng cuộc sống của pazopanib so với sunitinib đã được đánh giá trong một nghiên cứu không thua kém pha III, ngẫu nhiên, nhãn mở, nhóm song song (VEG108844).

Trong nghiên cứu VEG108844, bệnh nhân (N = 1110) mắc RCC tiến triển cục bộ và/hoặc di căn chưa dùng liệu pháp toàn thân trước đó, được chọn ngẫu nhiên để nhận pazopanib 800 mg một lần mỗi ngày liên tục hoặc sunitinib 50 mg một lần mỗi ngày trong chu kỳ dùng thuốc 6 tuần trong đó 4 tuần điều trị, sau đó là 2 tuần không điều trị.

Mục tiêu chính của nghiên cứu này là đánh giá và so sánh PFS ở những bệnh nhân được điều trị bằng pazopanib với những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib. Các đặc điểm nhân khẩu học là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị. Đặc điểm bệnh tại thời điểm chẩn đoán ban đầu và khi sàng lọc là cân bằng giữa các nhóm điều trị với phần lớn bệnh nhân có mô học là tế bào sáng và bệnh ở giai đoạn IV.

Nghiên cứu VEG108844 đã đạt tiêu chí chính về PFS và chứng minh rằng pazopanib không thua kém sunitinib, vì giới hạn trên của 95% CI đối với tỷ số rủi ro thấp hơn giới hạn không thua kém xác định theo đề cương là 1,25. Các kết quả hiệu quả toàn bộ được tổng kết trong Bảng 5.

Bảng 5 Kết quả về hiệu quả toàn bộ (VEG108844)

Tiêu chí	Pazopanib N=557	Sunitinib N=553	HR (95% CI)
PFS			
Toàn bộ			
Trung vị (tháng)	8,4	9,5	1,047
(95% CI)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Sống còn toàn bộ			
Trung vị (tháng)	28,3	29,1	0,915[a]
(95%CI)	26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)

HR = Tỉ số rủi roPFS: Thời gian sống còn không tiến triển bệnh
[a] Giá trị p = 0,245 (2 bên)

Ung thư mô mềm (STS)

Hiệu quả và an toàn của pazopanib trên STS đã được đánh giá trong một thử nghiệm then chốt pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng với giả dược (VEG110727). Tổng số 369 bệnh nhân ung thư mô mềm tiến triển đã được cho dùng ngẫu nhiên pazopanib 800 mg một lần mỗi ngày hoặc giả dược. Điều quan trọng là, chỉ những bệnh nhân mắc một số phân nhóm mô học chọn lọc của ung thư mô mềm được phép tham gia vào nghiên cứu, do đó hiệu quả và tính an toàn của pazopanib chỉ coi như được thiết lập cho các bệnh nhân mắc các phân nhóm ung thư mô mềm này và điều trị với pazopanib nên hạn chế cho các phân nhóm STS này mà thôi.

Các loại khối u dưới đây được chọn vào nghiên cứu:

Nguyên bào sợi (sacôm sợi ở người lớn, sacôm sợi nhầy, sacôm sợi dạng biểu mô xơ cứng, các khối u sợi đơn độc ác tính), các khối u được gọi chung là u mô bào sợi (u mô bào sợi ác tính đa hình thái [MFH], MFH tế bào khổng lồ, MFH dạng viêm), sacôm cơ trơn, các khối u cuộn mạch ác

https://trungtamthuoc.com/

tính, cơ xương (sacôm cơ vân dạng phế nang và đa hình thái), mạch (u nội mô mạch máu dạng biểu mô, sacôm mạch máu), các loại chưa xác định rõ sự biệt hóa (hoạt dịch, dạng biểu mô, mô mềm dạng phế nang, tế bào sáng, tế bào tròn nhỏ xơ hóa, u dạng cơ vân ngoài thận, u trung mô ác tính, PEComa, sacôm nội mạc mạch máu) ngoại trừ sacôm sụn, các khối u vỏ bao kinh ngoại biên ác tính, các sacôm mô mềm không biệt hóa chưa được phân loại (NOS) và các loại sacôm khác (không có trong danh sách các khối u không được lựa chọn vào nghiên cứu).

Các loại khối u dưới đây không được chọn vào nghiên cứu:
Sacôm mô mỡ (tất cả các phân nhóm), tất cả các sacôm cơ vân không phải dạng phế nang hoặc đa hình thái, sacôm sụn, sacôm xương, các khối u Ewing/PNET, GIST, sacôm sợi bì dạng củ, sacôm sợi cơ dạng viêm, u trung mô ác tính và các khối u trung bì hỗn hợp của tử cung.
Ghi chú những bệnh nhân bị sacôm mô mỡ đã được loại trừ khỏi nghiên cứu then chốt pha III do trong nghiên cứu pha II mở đầu (VEG20002), tác động (PFS ở tuần 12) của pazopanib ở tế bào mô mỡ không đáp ứng các điều kiện tiên quyết để được thử nghiệm lâm sàng tiếp theo.

Các tiêu chí lựa chọn chính khác của nghiên cứu VEG110727 là: có bằng chứng mô học của STS ác tính cấp độ trung bình hoặc cao và có tiến triển bệnh trong vòng 6 tháng khi điều trị di căn, hoặc tái phát trong vòng 12 tháng sau điều trị tân bổ trợ.
98% các đối tượng đã dùng doxorubicin trước đó, 70% đã dùng ifosfamide trước đó và 65% các đối tượng trước đó đã dùng từ 3 loại thuốc hóa trị trở lên được tham gia vào nghiên cứu.

Bệnh nhân được phân tầng theo các yếu tố đánh giá thể trạng của WHO (WHO PS) (0 hoặc 1) trước khi bắt đầu điều trị và theo số bước trị liệu toàn thân trước đó để điều trị bệnh tiến triển (0 hoặc 1 so với 2+). Trong mỗi nhóm điều trị, phần trăm đối tượng dùng liệu pháp toàn thân trước đó để điều trị bệnh tiến triển ở bước 2+ (58% đối với nhóm giả dược và 55% đối với nhóm pazopanib) hơi cao hơn một chút so với nhóm dùng liệu pháp toàn thân trước đó ở bước 0 hoặc 1 (42% với nhóm giả dược và 45% với nhóm pazopanib). Trung vị khoảng thời gian theo dõi các đối tượng (được xác định từ ngày chia ngẫu nhiên đến ngày liên lạc cuối cùng hoặc tử vong) là tương tự cho cả hai nhóm điều trị (9,36 tháng ở nhóm giả dược [khoảng 0,69 đến 23,0 tháng] và 10,04 tháng ở nhóm pazopanib [khoảng 0,2 đến 24,3 tháng]).
Mục tiêu chính của thử nghiệm là thời gian sống còn không tiến triển bệnh (PFS đánh giá bởi nhóm xem xét xạ trị độc lập), các tiêu chí phụ bao gồm thời gian sống còn toàn bộ (OS), tỉ lệ đáp ứng toàn bộ và thời gian đáp ứng.

Bảng 6: Các kết quả về Hiệu quả toàn bộ trên STS theo đánh giá độc lập (VEG110727)

Tiêu chí / Quần thể nghiên cứu	Pazopanib	Giả dược	HR (95%CI)	Giá trị P (hai bên)
PFS				
Toàn bộ bệnh nhân ITT	N=246	N=123		
Trung vị (tuần)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Sacôm cơ trơn	N=109	N=49		
Trung vị (tuần)	20,1	8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Các phân nhóm sacôm hoạt dịch	N=25	N=13		
Trung vị (tuần)	17,9	4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005

https://trungtamthuoc.com/

Các phân nhóm STS khác Trung vị (tuần)	N=112 20,1	N=61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
Sống còn toàn bộ				
Toàn bộ bệnh nhân ITT Trung vị (tuần)	N=246 12,6	N=123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Sacôm cơ trơn* Trung vị (tuần)	N=109 16,7	N=49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Các phân nhóm sacôm hoạt dịch* Trung vị (tuần)	N=25 8,7	N=13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Các phân nhóm STS khác* Trung vị (tuần)	N=112 10,3	N=61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Tỉ lệ đáp ứng (CR+PR) % (95 % CI) Thời gian đáp ứng Trung vị (tuần) (95 % CI)	4 (2,3, 7,9) 38,9 (16,7; 40,0)	0(0,0; 3,0)		

HR = Tỉ số rủi ro; ITT = Dự định điều trị; PFS = Thời gian sống còn không tiến triển bệnh;
CR = Đáp ứng toàn bộ; PR = Đáp ứng một phần, OS = sống còn toàn bộ
* Sống còn toàn bộ cho các phân nhóm mô học STS tương ứng (sacôm cơ trơn, sacôm hoạt dịch và các STS khác) nên được hiểu một cách thận trọng do số lượng bệnh nhân nhỏ và các khoảng tin cậy rộng.

Cũng quan sát thấy sự cải thiện tương tự về PFS dựa trên đánh giá của nghiên cứu viên ở nhóm pazopanib so với nhóm giả dược (trên toàn bộ dân số dự định điều trị HR: 0,39, 95 % CI, 0,30 đến 0,52, p < 0,001).
Không quan sát thấy khác biệt đáng kể về OS giữa 2 nhóm điều trị trong lần phân tích cuối cùng về OS thực hiện sau khi 76% (280/369) các biến cố đã xảy ra (HR 0,87, 95% CI 0,67, 1,12 p=0,256).

Trẻ em

Một nghiên cứu pha I (ADVL0815) về pazopanib đã được tiến hành trên 44 bệnh nhân nhi có nhiều khối u rắn tái phát hoặc khó chữa. Mục tiêu chính là điều tra liều dung nạp tối đa (MTD), đặc điểm an toàn và đặc tính dược động học của pazopanib ở trẻ em. Thời gian phơi nhiễm trung bình trong nghiên cứu này là 3 tháng (1-23 tháng).
Một nghiên cứu pha II (PZP034X2203) của pazopanib đã được tiến hành trên 57 bệnh nhi có khối u rắn khó chữa bao gồm sacôm cơ vân (N=12), sacôm mô mềm không phải cơ vân (N=11), sacôm Ewing/pPNET (N=10), sacôm xương (N=10), u nguyên bào thần kinh (N=8) và u nguyên bào gan (N=6). Nghiên cứu này là nghiên cứu nhãn mở, không đối chứng, đơn chất, nhằm xác định hoạt tính điều trị của pazopanib ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 1 đến <18 tuổi.
Pazopanib được dùng hàng ngày dưới dạng viên nén với liều 450 mg/m^2 hoặc dưới dạng hỗn dịch uống ở liều 225 mg/m^2. Liều tối đa hàng ngày được phép là 800 mg đối với viên nén và 400 mg đối với hỗn dịch uống. Thời gian phơi nhiễm trung bình là 1,8 tháng (1 ngày-29 tháng).
Kết quả của nghiên cứu này không cho thấy bất kỳ hoạt động chống khối u có ý nghĩa nào ở nhóm trẻ em tương ứng. Do đó, pazopanib không được khuyến cáo điều trị những khối u này ở trẻ em (xem mục Cách dùng, liều dùng để biết thông tin về sử dụng cho trẻ em).

https://trungtamthuoc.com/

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống liều đơn pazopanib 800 mg cho những bệnh nhân có các khối u rắn, trung vị thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) khoảng 19 ± 13 µg/ml là 3,5 giờ (khoảng 1,0-11,9 giờ) và đạt được $AUC_{0-\infty}$ khoảng 650 ± 500 µg.giờ/ml. Liều dùng hàng ngày làm tăng AUC_{0-T} từ 1,23 đến 4 lần.

AUC và Cmax không tăng nhất quán ở liều pazopanib trên 800 mg.

Phơi nhiễm toàn thân đối với pazopanib tăng lên khi uống thuốc cùng với thức ăn. Sử dụng pazopanib cùng với bữa ăn nhiều hoặc ít chất béo dẫn đến làm tăng giá trị AUC và C_{max} lên khoảng 2 lần. Vì thế, pazopanib phải được sử dụng ít nhất 2 giờ sau bữa ăn hoặc 1 giờ trước bữa ăn (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Uống một liều viên nén pazopanib 400 mg đã được nghiền nát làm tăng $AUC_{(0-72)}$ thêm 46% và tăng C_{max} khoảng gấp 2 lần và làm giảm tmax khoảng 2 giờ so với uống nguyên cả viên nén. Kết quả này cho thấy sinh khả dụng và tỉ lệ hấp thu pazopanib theo đường uống tăng lên khi uống viên nén đã được nghiền so với uống nguyên cả viên nén (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Phân bố

Pazopanib gắn với protein huyết tương của người trên 99% không phụ thuộc nồng độ trong khoảng 10-100 µg/ml. Các nghiên cứu *in vitro* gợi ý rằng pazopanib là cơ chất của P-gp và BCRP.

Chuyển hóa

Các kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng quá trình chuyển hóa của pazopanib chủ yếu qua trung gian CYP3A4, và một phần nhỏ qua CYP1A2 và CYP2C8. Bốn chất chuyển hóa gốc của pazopanib chỉ chiếm 6% phơi nhiễm trong huyết tương. Một trong số các chất chuyển hóa này ức chế sự phát triển của các tế bào nội mô tĩnh mạch rốn người được VEGF kích hoạt với cùng hiệu lực như pazopanib, các chất chuyển hóa khác có hoạt tính kém hơn 10-20 lần. Vì thế, tác dụng của pazopanib phụ thuộc chủ yếu vào phơi nhiễm với pazopanib gốc.

Thải trừ

Pazopanlb được thải trừ chậm với thời gian bán thải trung bình là 30,9 giờ sau khi sử dụng liều khuyến cáo 800 mg. Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân với thải trừ qua thận chiếm < 4 % của liều đã sử dụng.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Các kết quả cho thấy dưới 4% liều uống pazopanib được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng pazopanib và chất chuyển hóa. Các kết quả từ mô hình dược động học quần thể (dữ liệu từ các đối tượng có các giá trị CLCR ban đầu khoảng từ 30,8 ml/phút đến 150 ml/phút) cho thấy rằng suy thận dường như không có ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng về dược động học của pazopanib. Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 30 ml/phút. Nên thận trọng với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút

https://trungtamthuoc.com/

do không có kinh nghiệm sử dụng pazopanib ở nhóm bệnh nhân này (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Suy gan

Nhẹ

Trung vị C_{max} và $AUC_{(0-24)}$ của pazopanib ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân có bất thường nhẹ các thông số về gan (được định nghĩa là hoặc bilirubin bình thường và tăng ALT ở bất kỳ mức độ nào hoặc tăng bilirubin tới 1,5 lần ULN bất kể giá trị ALT nào) sau khi dùng 800 mg một lần mỗi ngày là tương tự với giá trị trung vị ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường (xem Bảng 7). 800 mg pazopanib một lần mỗi ngày là liều khuyến cáo cho những bệnh nhân bất thường nhẹ về các xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Trung bình

Liều dung nạp tối đa (MTD) của pazopanib ở bệnh nhân suy gan vừa (được định nghĩa là tăng bilirubin >1,5 đến 3 lần ULN bất kể giá trị ALT nào) là 200 mg một lần mỗi ngày. Các giá trị trung vị $AUC_{(0-24)}$ và C_{max} ở trạng thái ổn định sau khi dùng 200 mg pazopanib một lần mỗi ngày trên bệnh nhân suy gan vừa là khoảng 44% và 39% các giá trị trung vị tương ứng sau khi dùng 800 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường (xem Bảng 7).

Dựa trên dữ liệu an toàn và tính dung nạp, nên giảm liều pazopanib tới 200 mg một lần mỗi ngày ở các đối tượng suy gan vừa (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Nặng

Các giá trị trung vị C_{max} và $AUC_{(0-24)}$ ở trạng thái ổn định sau khi dùng 200 mg pazopanib một lần mỗi ngày ở bệnh nhân suy gan nặng là khoảng 18% và 15% các giá trị trung vị tương ứng sau khi dùng 800 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Dựa trên sự giảm mức phơi nhiễm và dự trữ gan hạn chế, không khuyến cáo pazopanib cho các bệnh nhân suy gan nặng (được định nghĩa là bilirubin toàn phần > 3 lần ULN bất kể giá trị ALT nào) (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Bảng 7: Trung vị các giá trị dược động học của pazopanib ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân suy gan

Nhóm	Liều nghiên cứu	C_{max} (µg/ml)	A U C (0-24) (µg x giờ/ml)	Liều khuyến cáo
Chức năng gan bình thường	800 mg OD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg một lần mỗi ngày
Suy chức năng gan nhẹ	800 mg OD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg một lần mỗi ngày
Suy chức năng gan vừa	200 mg OD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg một lần mỗi ngày
Suy chức năng gan nặng	200 mg OD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Không khuyến cáo

https://trungtamthuoc.com/

Trẻ em

Khi dùng pazopanib 225 mg/m^2 (dưới dạng hỗn dịch uống) ở bệnh nhi, các thông số dược động học (C_{max}, T_{max} và AUC) tương tự như những thông số đã báo cáo ở bệnh nhân người lớn được điều trị bằng pazopanib 800 mg. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt giữa trẻ em và người lớn về độ thanh thải pazopanib, tính theo diện tích bề mặt cơ thể.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng của pazopanib đã được đánh giá trên chuột nhắt, thỏ và khỉ. Trong các nghiên cứu liều lặp lại ở loài gặm nhấm, tác dụng ở nhiều loại mô (xương, răng, đế móng, cơ quan sinh sản, mô huyết học, thận và tuyến tụy) xuất hiện liên quan đến dược lý học của việc ức chế VEGFR và/hoặc làm gián đoạn các đường truyền tín hiệu VEGF, với hầu hết tác dụng xảy ra ở mức phơi nhiễm trong huyết tương dưới mức được quan sát thấy trong lâm sàng. Các tác động khác được quan sát bao gồm giảm cân, tiêu chảy và/hoặc tỷ lệ mắc bệnh là thứ phát vì tác dụng cục bộ trên đường tiêu hóa do tiếp xúc nhiều với sản phẩm thuốc ở niêm mạc tại chỗ (khí) hoặc tác dụng dược lý (động vật gặm nhấm). Các tổn thương gan tăng sinh (các ổ tăng bạch cầu ái toan và u tuyến) đã được thấy ở chuột cái ở mức phơi nhiễm gấp 2,5 lần mức phơi nhiễm ở người dựa trên AUC.

Trong các nghiên cứu về độc tính trên động vật chưa trưởng thành, khi cho chuột cống trước khi cai sữa dùng thuốc từ ngày 9 đến ngày 14 sau sinh, pazopanib gây tử vong và có sự tăng trưởng/trưởng thành bất thường trên thận, phổi, gan và tim ở mức liều khoảng 0,1 lần của liều phơi nhiễm lâm sàng dựa trên AUC ở người trưởng thành. Khi cho chuột cống sau khi cai sữa dùng thuốc từ ngày 21 đến ngày 62 sau sinh, các phát hiện về độc tính là tương tự với chuột cống trưởng thành có mức phơi nhiễm tương đương. Bệnh nhi có tăng nguy cơ bị tác động của thuốc trên xương và răng hơn so với người lớn, vì những thay đổi này, bao gồm cả ngắn chi đã hiện diện ở chuột cống chưa trưởng thành ở liều > 10 mg/kg/ngày (tương đương với khoảng 0,1- 0,2 lần liều phơi nhiễm lâm sàng dựa trên AUC ở người trưởng thành) (xem mục Cảnh báo và Thận trọng).

Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản và gây quái thai

Pazopanib đã được chứng minh là gây độc cho phôi và gây quái thai khi dùng cho chuột và thỏ ở mức phơi nhiễm thấp hơn 300 lần so với mức phơi nhiễm ở người (dựa trên AUC). Các tác động bao gồm giảm khả năng sinh sản của con cái, tăng tỷ lệ mất trước và sau khi cấy, tiêu thai sớm, chết phôi, giảm trọng lượng cơ thể thai nhi và dị tật tim mạch. Giảm hoàng thể, tăng u nang và teo buồng trứng cũng đã được ghi nhận ở loài gặm nhấm. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột đực, không có ảnh hưởng đến khả năng giao phối hoặc khả năng sinh sản, nhưng đã ghi nhận giảm trọng lượng tinh hoàn và mào tinh hoàn cùng với việc giảm tỷ lệ sản xuất tinh trùng, khả năng vận động của tinh trùng cũng như nồng độ tinh trùng trong mào tinh hoàn và tinh hoàn được quan sát thấy ở mức phơi nhiễm gấp 0,3 lần mức phơi nhiễm ở người dựa trên AUC.

Độc tính di truyền

Pazopanib không gây tổn hại di truyền trong các thử nghiệm độc tính gen (xét nghiệm Ames, xét nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể tế bào lympho ngoại biên ở người và vi nhân in vivo ở chuột). Một chất trung gian tổng hợp trong sản xuất pazopanib, cũng có mặt trong dược chất cuối cùng với

https://trungtamthuoc.com/

lượng thấp, không gây đột biến trong xét nghiệm Ames nhưng gây độc gen trong xét nghiệm ung thư hạch ở chuột và xét nghiệm vi nhân in vivo trên chuột.

Tính gây ung thư

Trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài hai năm với pazopanib, số lượng u tuyến gan ở chuột nhắt và ung thư biểu mô tuyến tá tràng ở chuột cống tăng lên. Dựa trên sinh bệnh học đặc hiệu của loài gặm nhấm và cơ chế cho những phát hiện này, chúng không được coi là có nguy cơ gây gia tăng ung thư đối với bệnh nhân dùng pazopanib.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ x 30 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở

NHÀ SẢN XUẤT

Pharmacare Premium Ltd.

HHF003 Hal Far Industrial estate, Birzebbugia BBG 3000, Malta