



Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PAZOSUN 200

PAZOSUN 400

THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

PAZOSUN 200

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Pazopanib hydrochloride tương đương pazopanib 200 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, povidone, magnesium stearate, Opadry complete film coating system YS-1-17506-A GRAY (HPMC 2910/hypromellose, titanium dioxide, macrogol/PEG, polysorbate 80, ferrosferic oxide/black iron oxide)

PAZOSUN 400

Thành phần dược chất: Pazopanib hydrochloride tương đương pazopanib 200 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose; sodium starch glycolate; povidone; magnesium stearate; Opadry complete film coating system White YS-1-7706-G (titanium dioxide, HPMC 2910/hypromellose, macrogol/PEG, polysorbate 80)

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả:

PAZOSUN 200: Viên nén bao phim màu xám, hình nang, được khắc "S7" trên một mặt, mặt còn lại trơn.

PAZOSUN 400: Viên nén bao phim màu trắng, hình nang, hai mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

Pazopanib được chỉ định là thuốc điều trị đầu tay ở người lớn mắc ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển (RCC) và những bệnh nhân có bệnh tiến triển đã được nhận cytokine trước đó.

Sarcoma mô mềm (STS)

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

Tính hiệu quả và an toàn của thuốc chỉ được thiết lập trên một số loại phân nhóm mô học sarcoma mô mềm nhất định.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Việc điều trị bằng pazopanib chỉ nên bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bằng các 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 (tăng hoặc giảm liều) phải thực hiện theo từng bước, tăng hoặc giảm 200 mg mỗi bước, dựa trên mức độ dung nạp của từng bệnh nhân để hạn chế các tác dụng không mong muốn của thuốc. Liều dùng của pazopanib không nên vượt quá 800 mg.

Bệnh nhân trẻ em

Không nên sử dụng pazopanib ở trẻ em dưới 2 tuổi do các quan ngại về tính an toàn liên quan đến sự tăng trưởng của các cơ quan và sự trưởng thành của trẻ.

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

Dữ liệu đã được báo cáo được trình bày ở mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc** và **Đặc tính dược động học**, nhưng không thể đưa ra các khuyến cáo về liều lượng.

Người cao tuổi

Dữ liệu về việc sử dụng pazopanib ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên còn hạn chế. Nhìn chung, không quan sát thấy có sự khác biệt đáng kể trên lâm sàng về tính an toàn khi dùng pazopanib giữa những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Các kinh nghiệm trên lâm sàng không chỉ ra được sự khác biệt về đáp ứng với thuốc giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn, nhưng không thể loại trừ được việc tăng nhạy cảm với thuốc ở một số bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Suy thận được cho là hầu như không có ảnh hưởng trên lâm sàng trên dược động học của pazopanib do pazopanib và các chất chuyển hóa ít được đào thải qua thận. Do đó, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 30 ml/phút. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút do chưa có báo cáo về việc sử dụng pazopanib ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Các khuyến cáo về liều ở những bệnh nhân suy gan được dựa trên các nghiên cứu dược động học của pazopanib ở những bệnh nhân có mức độ rối loạn chức năng thận khác nhau. Tất cả bệnh nhân nên được xét nghiệm chức năng gan để xác định liệu họ có bị suy gan không trước khi bắt đầu điều trị và trong quá trình điều trị bằng pazopanib. Nên thận trọng khi sử dụng pazopanib cho những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình và theo dõi chặt chẽ về khả năng dung nạp thuốc. 800 mg pazopanib dùng 1 lần mỗi ngày là liều được khuyến cáo ở

những bệnh nhân có các bất thường nhẹ trong các xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan (được định nghĩa là bilirubin bình thường hoặc tăng nồng độ của alanine aminotransferase (ALT) ở bất kỳ mức độ nào hoặc tăng nồng độ của bilirubin ($> 35\%$ bilirubin trực tiếp) tới 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) bất kể các giá trị ALT. Khuyến cáo giảm liều pazopanib xuống 200 mg 1 lần mỗi ngày ở những bệnh nhân suy gan trung bình (được định nghĩa là tăng bilirubin $> 1,5$ lần đến 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) bất kể giá trị ALT).

Không khuyến cáo dùng pazopanib ở những bệnh nhân suy gan nặng (được định nghĩa là bilirubin toàn phần $> 3 \times$ ULN bất kể giá trị ALT).

Xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** để biết thêm về theo dõi chức năng gan và điều chỉnh liều ở những bệnh nhân nhiễm độc gan do thuốc.

Cách dùng:

Pazopanib được sử dụng bằng đường uống. Không nên sử dụng thuốc cùng với thức ăn. Nên dùng thuốc cách bữa ăn ít nhất là 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn. Nên nuốt nguyên viên thuốc với nước, không được bẻ hoặc nghiền viên thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên gan

Các trường hợp suy gan (có thể gây tử vong) đã được báo cáo khi sử dụng pazopanib. Nên thận trọng và giám sát chặt chẽ khi sử dụng pazopanib ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. 800 mg pazopanib dùng 1 lần mỗi ngày là liều khuyến cáo ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan khi xét nghiệm huyết thanh (nồng độ bilirubin bình thường và tăng ALT ở bất kỳ mức độ nào hoặc tăng bilirubin đến $1,5 \times$ ULN bất kể giá trị ALT). Giảm liều pazopanib 200 mg 1 lần mỗi ngày được khuyến cáo cho những bệnh nhân suy gan trung bình (tăng bilirubin $> 1,5$ đến $3 \times$ ULN bất kể giá trị ALT). Pazopanib không được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan nặng (bilirubin toàn phần $> 3 \times$ ULN bất kể giá trị ALT). Phơi nhiễm với thuốc ở liều 200 mg giảm đáng kể, mặc dù có tính biến thiên, trên những bệnh nhân này nhưng giá trị này không đủ để xem là có tác động trên lâm sàng.

Tăng transaminase huyết thanh (ALT, aspartate aminotransferase [AST]) và bilirubin đã được báo cáo với pazopanib. Trong phần lớn trường hợp, có tăng riêng lẻ ALT và AST mà không tăng đồng thời phosphatase kiềm hoặc bilirubin. Những bệnh nhân trên 60 tuổi có thể có nguy cơ tăng ALT nhẹ ($>3 \times$ ULN) đến nặng ($>8 \times$ ULN).

Những bệnh nhân mang alen HLA-B*57:01 có nguy cơ tăng ALT do pazopanib gia tăng. Nên theo dõi chức năng gan chặt chẽ ở tất cả các đối tượng nhận pazopanib, bất kể kiểu gen hoặc độ tuổi.

IND
N PH
ĐẠI C
THÀ
CHÍ
3 *

Các xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan nên được thực hiện khi bắt đầu điều trị bằng pazopanib, ở các tuần 3, 5, 7 và 9, sau đó là ở các tháng 3 và 4, với các xét nghiệm bổ sung khi được chỉ định trên lâm sàng. Các xét nghiệm định kỳ nên được tiếp tục sau tháng thứ 4.

Xem bảng 1 về hướng dẫn điều chỉnh liều cho các bệnh nhân có các giá trị bilirubin toàn phần ban đầu $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ và AST và ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$:

Bảng 1 Điều chỉnh liều khi nhiễm độc gan do thuốc

Các giá trị xét nghiệm chức năng gan	Điều chỉnh liều
Tăng transaminase từ $3 \times \text{ULN}$ và $8 \times \text{ULN}$	Tiếp tục sử dụng pazopanib và theo dõi chức năng gan hàng tuần cho đến khi các transaminase trở về Mức 1 hoặc mức ban đầu.
Tăng transaminase $> 8 \times \text{ULN}$	Tạm ngừng pazopanib cho đến khi các transaminase trở về Mức 1 hoặc mức ban đầu. Nếu lợi ích tiềm tàng của việc quay trở lại điều trị bằng pazopanib được xem là vượt qua nguy cơ nhiễm độc gan thì sử dụng trở lại pazopanib với liều đã giảm là 400 mg hàng ngày và thực hiện các xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan mỗi tuần trong 8 tuần. Sau khi sử dụng trở lại pazopanib, nếu tiếp tục tăng transaminase $> 3 \times \text{ULN}$, nên ngừng vĩnh viễn pazopanib.
Tăng transaminase $> 3 \times \text{ULN}$ đồng thời với tăng bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$	Ngừng vĩnh viễn pazopanib. Bệnh nhân nên được theo dõi cho đến khi trở về Mức 1 hoặc mức ban đầu. Pazopanib là một chất ức chế UGT1A1. Tăng bilirubin máu nhẹ, gián tiếp (không liên hợp) có thể xuất hiện ở những bệnh nhân mắc hội chứng Gilbert. Những bệnh nhân chỉ tăng bilirubin máu nhẹ, gián tiếp, đã biết hoặc nghi ngờ mắc hội chứng Gilbert, và tăng ALT $> 3 \times \text{ULN}$ nên được giám sát như khuyến cáo đối với chỉ tăng một mình ALT.

Dùng đồng thời pazopanib và simvastatin làm tăng nguy cơ tăng ALT, do đó nên sử dụng một cách thận trọng và theo dõi chặt chẽ.

Tăng huyết áp

Tăng huyết áp bao gồm các đợt tăng huyết áp có triệu chứng mới được được chẩn đoán (con tăng huyết áp) đã được báo cáo đối với pazopanib. Tăng huyết áp nên được kiểm soát tốt trước khi bắt đầu điều trị bằng pazopanib. Bệnh nhân nên được giám sát về tăng huyết áp ngay sau khi bắt đầu điều trị (không trễ hơn 1 tuần sau khi bắt đầu dùng pazopanib) và thường

xuyên sau đó để đảm bảo kiểm soát được 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 đợt điều trị (xấp xỉ 40% các trường hợp xuất hiện trước ngày thứ 9 và xấp xỉ 90% các trường hợp xuất hiện trong vòng 18 tuần đầu). Huyết áp cần được theo dõi chặt chẽ và kiểm soát ngay lập tức bằng cách sử dụng kết hợp thuốc chống tăng huyết áp và điều chỉnh liều pazopanib (tạm ngừng hoặc dùng lại với mức liều đã giảm dựa vào đánh giá trên lâm sàng).

Phải ngừng sử dụng pazopanib nếu có bằng chứng của cơn tăng huyết áp hoặc nếu tăng huyết áp trầm trọng và dai dẳng mặc dù đã sử dụng thuốc chống tăng huyết áp và giảm liều pazopanib.

Hội chứng tổn thương não phía sau có khả năng hồi phục (Posterior reversible encephalopathy syndrom – PRES)/ Hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có thể hồi phục (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome – RPLS)

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

Bệnh phổi kẽ (ILD)/ Viêm phổi

Bệnh phổi kẽ, là bệnh có thể gây tử vong, đã được báo cáo là có liên quan đến pazopanib. Cần theo dõi những bệnh nhân có triệu chứng phổi gợi ý đến bệnh phổi kẽ/ viêm phổi. Ngừng sử dụng pazopanib ở những bệnh nhân bị viêm phổi kẽ hoặc viêm phổi.

Rối loạn chức năng tim

Nguy cơ và lợi ích của pazopanib nên được xem xét trước khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân rối loạn chức năng tim từ trước. Tính an toàn và được động học của pazopanib ở những bệnh nhân suy tim trung bình đến trầm trọng hoặc ở những người có phân suất tống máu thất trái (LVEF) dưới mức bình thường chưa được báo cáo.

Các biến cố rối loạn chức năng tim như suy tim sung huyết và giảm LVEF đã được báo cáo với pazopanib. Một nghiên cứu so sánh giữa pazopanib và sunitinib đã được báo cáo ở những bệnh nhân có bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), được đo chỉ số LVEF lúc ban đầu và theo dõi trong quá trình điều trị. Rối loạn chức năng cơ tim đã được báo cáo ở 13% bệnh nhân ở nhóm pazopanib so với 11% bệnh nhân trong nhóm sunitinib. Suy tim sung huyết đã được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị. Suy tim sung huyết đã được báo cáo ở 1% bệnh nhân trong một nghiên cứu về sarcoma mô mềm (STS). Giảm LVEF ở những bệnh nhân được đo LVEF ngay sau khi bắt đầu điều trị và trong quá trình điều trị đã được báo cáo ở 11% bệnh nhân trong nhóm pazopanib so với 3% bệnh nhân trong nhóm giả dược.

Yếu tố nguy cơ

Trong nhóm pazopanib trong một nghiên cứu pha III về STS, hầu hết bệnh nhân có tăng huyết áp đồng thời có thể tăng rối loạn chức năng tim ở những bệnh nhân có nguy cơ do tăng hậu gánh tim. 99% bệnh nhân tham gia nghiên cứu pha III về STS, bao gồm 11% bệnh nhân trong

nhóm pazopanib, được nhận anthracycline. Do đó, điều trị bằng anthracycline trước đó cũng có thể là một yếu tố nguy cơ của rối loạn chức năng tim ở những bệnh nhân STS.

Kết quả

Trong nghiên cứu STS, các bệnh nhân trong nhóm pazopanib bị rối loạn chức năng tim, hồi phục hoàn toàn đã được báo cáo ở 26% bệnh nhân (khác biệt dưới 5% so với ban đầu) và 33% bệnh nhân phục hồi một phần (trong khoảng bình thường, nhưng khác biệt > 5% so với mức ban đầu). Một bệnh nhân không phục hồi và dữ liệu theo dõi đã không được báo cáo ở 33% bệnh nhân.

Kiểm soát

Tạm ngừng pazopanib và/hoặc giảm liều nên được kết hợp với điều trị tăng huyết áp (nếu có, tham khảo cảnh báo liên quan đến tăng huyết áp ở trên) ở những bệnh nhân giảm LVEF đáng kể, như chỉ định trên lâm sàng.

Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của suy tim sung huyết. Đánh giá ban đầu và định kỳ về LVEF được khuyến cáo ở những bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng tim.

Kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh

Các biến cố kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh đã được báo cáo đối với pazopanib. Nên sử dụng pazopanib một cách cẩn trọng ở những bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT, ở những bệnh nhân sử dụng thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc khác mà có thể gây kéo dài khoảng QT và ở những bệnh nhân bị bệnh tim từ trước. Khi sử dụng pazopanib, cần giám sát điện tâm đồ lúc ban đầu và định kỳ và duy trì nồng độ của các chất điện giải (như calci, magnesi, kali) trong khoảng giới hạn bình thường.

Biến cố huyết khối động mạch

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim, đột quy thiếu máu cục bộ và cơn thiếu máu não thoáng qua đã được báo cáo. Các biến cố từ vong đã được báo cáo. Pazopanib nên được sử dụng cẩn trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra các biến cố huyết khối hoặc từng có tiền sử của biến cố huyết khối. Hiện chưa có nghiên cứu về sử dụng pazopanib trên người đã có một biến cố trong vòng 6 tháng trước đó. Cần đưa ra quyết định điều trị dựa trên đánh giá lợi ích/nguy cơ của từng bệnh nhân.

Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch bao gồm huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc động mạch phổi gây tử vong đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib. Mặc dù được báo cáo cả trong nghiên cứu RCC và STS, tỷ lệ mắc cao hơn ở các bệnh nhân STS (5%) so với các bệnh nhân RCC (2%).

Huyết khối mao mạch (TMA)

Huyết khối mao mạch đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng pazopanib đơn trị, kết hợp với bevacizumab và kết hợp với topotecan. Những bệnh nhân phát triển TMA

nên ngừng pazopanib vĩnh viễn. Đảo ngược tác động của TMA đã được báo cáo sau khi ngừng điều trị. Pazopanib không được chỉ định để sử dụng phối hợp với các hoạt chất khác.

Biến cố xuất huyết

Các biến cố xuất huyết đã được báo cáo với pazopanib. Các biến cố xuất huyết gây tử vong đã được báo cáo. Chưa có nghiên cứu nào về sử dụng pazopanib ở những bệnh nhân có tiền sử ho ra máu, xuất huyết não hoặc xuất huyết đường tiêu hóa nghiêm trọng về mặt lâm sàng trong 6 tháng trước đó. Nên sử dụng pazopanib một cách thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra xuất huyết tiêu hóa.

Phình mạch não và bóc tách động mạch

Việc sử dụng các chất ức chế con đường VEGF ở những bệnh nhân kèm hoặc không kèm tăng huyết áp có thể thúc đẩy sự hình thành phình mạch não và/hoặc bóc tách động mạch. Trước khi bắt đầu điều trị bằng pazopanib, nguy cơ này nên được xem xét cẩn thận ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp hoặc tiền sử phình mạch não.

Thùng và rò đường tiêu hóa

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, các biến cố thùng hoặc rò đường tiêu hóa đã được báo cáo. Các biến cố thùng gây tử vong đã được báo cáo. Pazopanib nên được sử dụng một cách thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ về thùng hoặc rò đường tiêu hóa.

Lành vết thương

Không có nghiên cứu chính thức về ảnh hưởng của pazopanib trên quá trình lành vết thương. Do các thuốc ức chế yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) có thể ảnh hưởng đến quá trình lành vết thương, nên ngừng điều trị bằng pazopanib ít nhất 7 ngày trước ngày phẫu thuật. Quyết định dùng lại pazopanib sau phẫu thuật nên được dựa trên đánh giá lâm sàng cho thấy quá trình lành vết thương đã ổn định. Nên ngừng pazopanib ở những bệnh nhân có vết thương hở.

Giảm chức năng tuyến giáp

Các biến cố giảm chức năng tuyến giáp đã được báo cáo. Khuyến cáo do chức năng tuyến giáp lúc ban đầu và các bệnh nhân giảm chức năng tuyến giáp nên được điều trị theo thực hành chuẩn trước khi bắt đầu điều trị bằng pazopanib. Tất cả bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn chức năng tuyến giáp khi điều trị bằng pazopanib. Giám sát bằng xét nghiệm chức năng tuyến giáp nên được thực hiện định kỳ và theo thực hành y khoa chuẩn.

Protein niệu

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib, protein niệu đã được báo cáo. Nên tiến hành phân tích nước tiểu trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị và cần giám sát các bệnh nhân về diễn biến protein niệu trở nên xấu hơn. Phải ngừng pazopanib nếu bệnh nhân tiến triển thành hội chứng thận hư.

Hội chứng ly giải khối u (TLS)

Sự xuất hiện của TLS, bao gồm TLS gây tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng pazopanib. Những bệnh nhân bị gia tăng nguy cơ TLS là những bệnh nhân có các khối u tăng trưởng nhanh, gánh nặng khối u lớn, rối loạn chức năng thận, hoặc mất nước. Các biện pháp phòng ngừa, như điều trị tình trạng acid uric cao và bù nước qua đường tĩnh mạch, nên được xem xét trước khi khởi đầu điều trị bằng pazopanib. Những bệnh nhân có nguy cơ nên được giám sát chặt chẽ và điều trị theo chỉ định về lâm sàng.

Tràn khí màng phổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng với pazopanib trong sarcoma mô mềm tiến triển, các biến cố tràn khí màng phổi đã được báo cáo. Những bệnh nhân đang điều trị với pazopanib nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của tràn khí màng phổi.

Trẻ em

Do cơ chế tác dụng của pazopanib có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự tăng trưởng của các cơ quan và sự trưởng thành trong giai đoạn phát triển sớm sau khi sinh ở động vật gặm nhấm, không nên sử dụng pazopanib cho bệnh nhân trẻ em dưới 2 tuổi.

Nhiễm khuẩn

Các ca nhiễm khuẩn nặng (kèm hoặc không kèm giảm bạch cầu trung tính), một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo.

Phối hợp với các liệu pháp chống ung thư dùng đường toàn thân khác

Các nghiên cứu lâm sàng sử dụng pazopanib phối hợp với một số thuốc chống ung thư khác (bao gồm pemetrexed, lapatinib và pembrolizumab đã phải kết thúc sớm do mối quan ngại về sự tăng độc tính và/hoặc tử vong, và liệu phối hợp an toàn và hiệu quả vẫn chưa được thiết lập.

Mang thai

Các nghiên cứu tiền lâm sàng ở động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản. Nếu pazopanib được sử dụng trong thai kỳ, hoặc nếu bệnh nhân có thai khi dùng pazopanib, phải giải thích cho bệnh nhân về các nguy hiểm tiềm tàng đối với thai nhi. Cần khuyến các phụ nữ trong độ tuổi sinh sản thực hiện tránh thai khi được điều trị với pazopanib.

Tương tác

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

Nên tránh dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 do nguy cơ giảm phơi nhiễm với pazopanib.

Các trường hợp tăng đường huyết đã được báo cáo khi dùng đồng thời với ketoconazole.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời pazopanib với các cơ chất uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) (ví dụ irinotecan) vì pazopanib là chất ức chế UGT1A1.

Nên tránh dùng nước ép bưởi chùm trong khi điều trị với pazopanib.

Tá dược

Thuốc có chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) cho mỗi liều, do đó được xem là “không chứa natri”.

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

Phụ nữ mang thai/ Tránh thai ở nam giới và nữ giới

Hiện chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng pazopanib ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản. Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn trên người.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai nên được khuyên sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp trong khi điều trị và ít nhất 2 tuần sau liều cuối cùng của pazopanib và tránh có thai trong khi đang được điều trị với pazopanib.

Bệnh nhân nam (bao gồm những người đã triệt sản) nên sử dụng bao cao su trong khi quan hệ trong thời gian điều trị với pazopanib và ít nhất 2 tuần sau liều cuối cùng của pazopanib để tránh nguy cơ tiếp xúc với thuốc cho bạn tình đang mang thai hoặc bạn tình nữ có khả năng sinh sản.

Phụ nữ cho con bú

Chưa có báo cáo về tính an toàn của việc sử dụng pazopanib trong giai đoạn cho con bú. Chưa rõ liệu pazopanib hoặc chất chuyển hóa của nó có tiết vào sữa người hay không. Hiện chưa có dữ liệu về sự bài tiết pazopanib vào sữa động vật. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ được cho bú. Nên ngừng cho con bú trong khi điều trị với pazopanib.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng khả năng sinh sản ở nam giới và nữ giới có thể bị ảnh hưởng bởi việc điều trị bằng pazopanib.

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

Pazopanib không có hoặc ít có ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Ảnh hưởng bất lợi trên các hoạt động này không thể được dự kiến từ tính chất dược lý của pazopanib. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các biến cố ngoại ý của pazopanib nên được lưu ý khi xem xét khả năng của bệnh nhân để thực hiện các tác vụ cần kỹ năng đánh giá, 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 KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác

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 micrososome 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.

Các thuốc ức chế CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib là cơ chất của 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 ketoconazole (400 mg một lần mỗi ngày) trong 5 ngày liên tiếp, làm tăng tương ứng 66% và 45% giá trị trung bình của $AUC_{(0-24)}$ và C_{max} của pazopanib so với khi dùng pazopanib một mình (400 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày). So sánh các thông số dược động học của pazopanib C_{max} (khoảng giá trị trung bình từ 27,5 đến 58,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) và $AUC_{(0-24)}$ (khoảng giá trị trung bình từ 48,7 đến 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$) sau khi dùng một mình pazopanib 800 mg và sau khi dùng pazopanib 400 mg kết hợp với ketoconazole 400mg (C_{max} trung bình 59,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $AUC_{(0-24)}$ trung bình 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$) cho thấy với sự hiện diện của chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp, giảm liều pazopanib 400 mg một lần mỗi ngày ở phần lớn các bệnh nhân sẽ dẫn đến phơi nhiễm toàn thân tương tự như quan sát thấy sau khi dùng một mình pazopanib 800 mg một lần mỗi ngày. Tuy nhiên một vài bệnh nhân có thể có phơi nhiễm pazopanib toàn thân nhiều hơn so với những bệnh nhân dùng một mình pazopanib 800 mg.

Sử dụng đồng thời pazopanib với các thuốc ức chế mạnh nhóm CYP3A4 khác (ví dụ như itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) có thể làm tăng nồng độ của pazopanib. Nước ép bưởi chùm có chứa tác nhân ức chế CYP3A4 cũng có thể làm tăng nồng độ pazopanib trong huyết tương.

Sử dụng 1500 mg lapatinib (một cơ chất và là chất ức chế yếu CYP3A4, P-gp và ức chế mạnh BCRP) cùng với 800 mg pazopanib làm tăng khoảng 50% đến 60% giá trị trung bình $AUC_{(0-24)}$ và C_{max} của pazopanib khi so sánh với việc sử dụng đơn độc 800 mg pazopanib. Sự ức chế P-gp và/hoặc BCRP bởi lapatinib có lẽ đã góp phần vào việc tăng phơi nhiễm với pazopanib. Sử dụng đồng thời pazopanib với thuốc ức chế CYP3A4, P-gp, và BCRP, như lapatinib, sẽ làm tăng nồng độ pazopanib trong huyết tương. Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh P-gp hoặc BCRP cũng có thể làm thay đổi sự phơi nhiễm và phân bố của pazopanib, bao gồm cả sự phân bố tới hệ thần kinh trung ương (CNS).

Nên tránh sử dụng đồng thời pazopanib với thuốc ức chế mạnh CYP3A4. Nếu không có lựa chọn khác có thể chấp nhận được về mặt y khoa để thay thế thuốc ức chế mạnh CYP3A4 thì nên giảm liều pazopanib xuống còn 400mg mỗi ngày trong khi dùng kết hợp. Trong các

trường hợp này nên theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn, và có thể cân nhắc giảm liều thêm nếu quan sát thấy các tác dụng không mong muốn có khả năng liên quan đến thuốc.

Nên tránh kết hợp với các thuốc ức chế mạnh P-gp hoặc BCRP, hoặc khuyến cáo lựa chọn một thuốc thay thế dùng đồng thời không có hoặc có khả năng ức chế tối thiểu P-gp hoặc BCRP.

Các thuốc cảm ứng CYP3A4, P-gp, BCRP

Các thuốc cảm ứng CYP3A4 như rifampin có thể làm giảm nồng độ pazopanib trong huyết tương. Dùng đồng thời pazopanib với các thuốc cảm ứng mạnh P-gp hoặc BCRP có thể làm thay đổi sự phơi nhiễm và phân bố của pazopanib, bao gồm cả sự phân bố tới hệ thần kinh trung ương (CNS). Khuyến cáo lựa chọn một thuốc thay thế dùng đồng thời không có hoặc có khả năng cảm ứng ít nhất với enzyme hoặc chất vận chuyển.

Ảnh hưởng của pazopanib lên các thuốc khác

Các nghiên cứu *in vitro* trên các microsome gan người đã cho thấy pazopanib có tác dụng ức chế các CYP enzyme 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, và 2E1. Tác dụng gây cảm ứng tiềm tàng trên CYP3A4 ở người đã được chứng minh trong một thử nghiệm PXR *in vitro* ở người. Các nghiên cứu dược lý học lâm sàng, sử dụng pazopanib 800 mg một lần mỗi ngày, đã cho thấy rằng pazopanib không có ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng về dược động học của caffeine (cơ chất thăm dò của CYP1A2), warfarin (cơ chất thăm dò của CYP2C9), hoặc omeprazole (cơ chất thăm dò của CYP2C19) ở các bệnh nhân ung thư. Pazopanib làm tăng khoảng 30% giá trị trung bình của AUC và C_{max} của midazolam (cơ chất thăm dò của CYP3A4) và làm tăng 33% đến 64% tỉ lệ nồng độ dextromethorphan trên 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 80mg/m² (cơ chất của CYP3A4 và CYP2C8) một lần mỗi tuần làm tăng trung bình tương ứng 25% và 31% giá trị AUC và C_{max} của paclitaxel.

Dựa trên các giá trị IC_{50} *in vitro* và C_{max} trong huyết tương *in vivo*, các chất chuyển hóa của pazopanib GSK1268992 và GSK1268997 có thể góp phần vào tác dụng ức chế thực của pazopanib đối với BCRP. Hơn nữa, không thể loại trừ việc pazopanib ức chế BCRP và P-gp trên đường tiêu hóa. Cần thận trọng khi dùng đồng thời pazopanib với các cơ chất của BCRP và P-gp sử dụng đường uống khác.

In vitro, pazopanib ức chế polypeptide vận chuyển anion hữu cơ ở người (OATP1B1). Không thể loại trừ pazopanib sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các cơ chất của OATP1B1 (ví dụ các statin, xem mục “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 một cơ chất của OATP1B1

và UGT1A1. Dùng đồng thời pazopanib 400 mg một lần mỗi ngày với cetuximab 250mg/m² và irinotecan 150mg/m² dẫn tới tăng khoảng 20% phơi nhiễm toàn thân với SN-38.

Pazopanib có thể có ảnh hưởng nhiều hơn tới sự sắp xếp SN-38 ở các đối tượng có UGT1A1*28 đa hình so với các đối tượng có alen thể hoang dại. Tuy nhiên kiểu gen UGT1A1 không phải lúc nào cũng dự đoán được ảnh hưởng của pazopanib lên sự sắp xếp SN-38. Cần thận trọng khi dùng pazopanib cùng với các cơ chất của UGT1A1.

Ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời pazopanib và simvastatin

Dùng đồng thời pazopanib và simvastatin làm gia tăng tỷ lệ tăng ALT. Kết quả từ một phân tích gộp sử dụng dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng với pazopanib cho thấy ALT > 3 lần ULN đã được báo cáo ở 14% bệnh nhân không dùng các statin, so với 27% bệnh nhân dùng đồng thời với simvastatin (p = 0,038). Nếu bệnh nhân dùng đồng thời simvastatin có xuất hiện tăng ALT, cần tuân theo các hướng dẫn về cách dùng pazopanib và ngưng dùng simvastatin. Thêm vào đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời pazopanib với các statin khác do không đủ dữ liệu để đánh giá ảnh hưởng 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 như atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Ảnh hưởng của thức ăn đối với pazopanib

Sử dụng pazopanib cùng với các bữa ăn giàu hoặc ít chất béo làm tăng khoảng 2 lần giá trị AUC và C_{max}. Do đó, pazopanib phải được sử dụng ít nhất 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Các thuốc làm tăng pH dạ dày

Sử dụng 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 tăng pH dạ dày. Nếu việc dùng kết hợp với thuốc ức chế bơm proton (PPI) là cần thiết về mặt y khoa, khuyến cáo dùng liều pazopanib một lần mỗi ngày tránh xa bữa ăn và vào buổi tối đồng thời với thuốc PPI. Nếu việc dùng đồng thời với thuốc kháng thụ thể H₂ là cần thiết về mặt y khoa, nên dùng pazopanib cách xa bữa ăn và cách ít nhất 2 giờ trước hoặc ít nhất 10 giờ sau khi dùng liều thuốc kháng thụ thể H₂. Nên dùng pazopanib ít nhất 1 giờ trước khi và 2 giờ sau khi dùng thuốc kháng acid tác dụng ngắn hạn. Khuyến cáo dùng đồng thời với các thuốc PPI và thuốc kháng thụ thể H₂ sẽ dựa trên các xem xét về sinh lý học.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Hầu hết các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng được báo cáo với pazopanib là cơn thiếu máu não thoáng qua, đột quỵ thiếu máu não, thiếu máu cơ tim, nhồi máu não và nhồi máu cơ tim,

rối loạn chức năng tim, thủng và rò đường tiêu hóa, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh và xuất huyết não, xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết phổi, tất cả các phản ứng ngoại ý được báo cáo ở < 1% bệnh nhân được điều trị. Các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng và quan trọng khác với pazopanib bao gồm biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, rối loạn chức năng thất trái và tràn khí màng phổi.

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

Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất (ở ít nhất 10% bệnh nhân) ở bất kỳ mức độ nào khi sử dụng pazopanib bao gồm: tiêu chảy, thay đổi màu tóc, giảm sắc tố da, phát ban tróc da, tăng huyết áp, buồn nôn, đau đầu, mệt mỏi, chán ăn, nôn, rối loạn vị giác, viêm miệng, sụt cân, đau, tăng alanine aminotransferase và tăng aspartate aminotransferase.

Các phản ứng ngoại ý, tất cả các mức độ, đã được báo cáo ở những đối tượng trong nghiên cứu RCC và STS sử dụng pazopanib hoặc giai đoạn hậu mại được liệt kê dưới đây theo phân loại hệ thống cơ quan MedDRA, tần suất và mức độ nghiêm trọng. Các quy ước sau được sử dụng để phân loại tần suất: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); và chưa rõ tần suất (không thể ước đoán từ dữ liệu có sẵn).

Danh sách các phản ứng ngoại ý dưới dạng bảng

Bảng 2 Các phản ứng ngoại ý do thuốc được báo cáo trong các nghiên cứu RCC hoặc trong giai đoạn hậu mại

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm khuẩn (kèm hoặc không kèm giảm bạch cầu trung tính)†	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
	Ít gặp	Nhiễm khuẩn nướu	<1%	0	0
		Viêm phúc mạc nhiễm khuẩn	<1%	0	0
U tân sinh lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm nang và polyp)	Ít gặp	Đau khối u	<1%	<1%	0

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Giảm tiểu cầu	7%	<1%	<1%
		Giảm bạch cầu trung tính	7%	2%	<1%
		Giảm bạch cầu	5%	<1%	0
	Ít gặp	Đa hồng cầu	0,03%	<1%	0
	Hiếm gặp	Huyết khối mao mạch (bao gồm xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và hội chứng urê tán huyết)†	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn nội tiết	Thường gặp	Nhược giáp	7%	<1%	0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác ngon miệng ^c	28%	1%	0
	Thường gặp	Giảm phosphat	2%	<1%	0
		Mất nước	1%	<1%	0
	Ít gặp	Giảm maginesi máu	<1%	0	0
Chưa rõ tần suất	Hội chứng ly giải khối u*	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ	
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ	3%	0	0
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Rối loạn vị giác ^c	22%	<1%	0
		Đau đầu	11%	<1%	0
	Thường gặp	Chóng mặt	5%	<1%	<1%
		Li bì	3%	<1%	0
		Dị cảm	2%	<1%	0
		Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên	1%	0	0
	Ít gặp	Giảm cảm giác da	<1%	0	0
		Cơn thiếu máu não thoáng qua	<1%	<1%	0
		Buồn ngủ	<1%	<1%	0
		Tai biến mạch máu não	<1%	<1%	<1%

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
		Đột quy thiếu máu não	<1%	0	<1%
	Hiếm gặp	Hội chứng tổn thương não phía sau có khả năng hồi phục / Hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có thể hồi phục†	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn mắt	Thường gặp	Nhìn mờ	2%	<1%	0
	Ít gặp	Bong võng mạc†	<1%	<1%	0
		Rách võng mạc†	<1%	<1%	0
		Mất màu lông mi	<1%	0	0
Rối loạn tim	Ít gặp	Chậm nhịp tim	<1%	0	0
		Nhồi máu cơ tim	<1%	<1%	<1%
		Rối loạn chức năng tim ^f	<1%	<1%	0
		Thiếu máu cơ tim	<1%	<1%	0
Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	41%	10%	<1%
	Thường gặp	Nóng bừng	1%	0	0
		Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ^g	1%	<1%	<1%
		Đỏ bừng mặt	1%	0	0
	Ít gặp	Cơn tăng huyết áp kịch phát	<1%	0	<1%
		Xuất huyết	<1%	0	0
	Hiếm gặp	Phình mạch và bóc tách động mạch†	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Chảy máu cam	4%	<1%	0
		Chứng khó phát âm	4%	0	0
		Khó thở	4%	<1%	<1%
		Ho ra máu	1%	<1%	0
	Ít gặp	Chảy nước mũi	<1%	0	0
		Xuất huyết phổi	<1%	0	0
		Tràn khí màng phổi	<1%	0	0

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
	Hiếm gặp	Bệnh phổi kẽ / viêm phổi †	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	53%	6%	<1%
		Buồn nôn	34%	1%	0
		Nôn	20%	2%	<1%
		Đau bụng ^a	12%	1%	0
	Thường gặp	Viêm miệng	8%	<1%	0
		Khó tiêu	7%	<1%	0
		Đầy hơi	4%	0	0
		Chướng bụng	3%	<1%	0
		Loét miệng	2%	<1%	0
		Khô miệng	2%	0	0
	Ít gặp	Viêm tụy	<1%	<1%	0
		Xuất huyết trực tràng	<1%	<1%	0
		Đại tiện ra máu	<1%	0	0
		Xuất huyết tiêu hóa	<1%	<1%	0
		Đại tiện phân đen	<1%	<1%	0
		Tăng nhu động ruột	<1%	0	0
		Xuất huyết hậu môn	<1%	0	0
		Thủng ruột già	<1%	<1%	0
		Xuất huyết miệng	<1%	0	0
		Xuất huyết đường tiêu hóa trên	<1%	<1%	0
Rò tiêu hóa		<1%	0	0	
Nôn ra máu		<1%	0	0	
Xuất huyết búi trĩ		<1%	0	0	
Thủng ngã ba nối ruột non		<1%	0	<1%	
Xuất huyết thực quản		<1%	0	0	
Xuất huyết sau phúc mạc		<1%	0	0	
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng bilirubin máu	3%	<1%	<1%
		Bất thường chức năng gan	3%	1%	<1%

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
		Nhiễm độc gan	2%	<1%	<1%
	Ít gặp	Vàng da	<1%	<1%	0
		Tổn thương gan do thuốc	<1%	<1%	0
		Suy gan†	<1%	0	<1%
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Thay đổi màu tóc	35%	<1%	0
		Hội chứng bàn tay - chân	18%	3%	0
		Rụng tóc	11%	0	0
		Phát ban	11%	<1%	0
	Thường gặp	Giảm sắc tố da	5%	0	0
		Khô da	4%	0	0
		Ngứa	3%	0	0
		Đỏ da	2%	0	0
		Mất sắc tố da	2%	0	0
		Tăng tuyến mồ hôi	1%	0	0
	Ít gặp	Rối loạn móng	<1%	0	0
		Tróc da	<1%	0	0
		Phản ứng quang nhạy cảm	<1%	0	0
		Hồng ban	<1%	0	0
		Rối loạn da	<1%	0	0
		Ban dát	<1%	0	0
		Ban ngứa	<1%	0	0
		Ban mụn nước	<1%	0	0
		Ngứa toàn thân	<1%	<1%	0
Ban toàn thân		<1%	0	0	
Ban sần		<1%	0	0	
Hồng ban ở bàn chân		<1%	0	0	
Loét da†		Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau khớp	4%	<1%	0
		Đau cơ	3%	<1%	0
		Cơ thất cơ	2%	0	0
	Ít gặp	Đau cơ xương	<1%	<1%	0

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất thường gặp	Protein niệu	12%	3%	0
	Ít gặp	Xuất huyết đường tiết niệu	<1%	0	0
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Ít gặp	Rong kinh	<1%	0	0
		Xuất huyết âm đạo	<1%	0	0
		Rong huyết	<1%	0	0
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi	36%	6%	<1%
	Thường gặp	Viêm niêm mạc	7%	<1%	0
		Suy nhược	7%	2%	<1%
		Phù ^b	6%	<1%	0
		Đau ngực	2%	<1%	0
	Ít gặp	Ốn lạnh	<1%	0	0
Rối loạn niêm mạc		<1%	0	0	
Xét nghiệm	Rất thường gặp	Tăng alanine aminotransferase	21%	7%	1%
		Tăng aspartate aminotransferase	18%	4%	<1%
	Thường gặp	Sụt cân	8%	<1%	0
		Tăng bilirubin máu	5%	<1%	<1%
		Tăng creatinine máu	5%	<1%	0
		Tăng lipase	4%	2%	<1%
		Giảm kết quả đếm bạch cầu ^d	4%	<1%	0
		Tăng hormone kích thích tuyến giáp trong máu	3%	0	0
		Tăng amylase	3%	<1%	0
		Tăng gamma-glutamyltransferase	3%	<1%	<1%
		Tăng huyết áp	1%	<1%	0
		Tăng ure máu	1%	<1%	0

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
		Bất thường xét nghiệm chức năng gan	1%	<1%	<1%
	Ít gặp	Tăng enzyme gan	<1%	<1%	<1%
		Giảm glucose máu	<1%	0	<1%
		Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	<1%	<1%	0
		Tăng transaminase	<1%	<1%	0
		Bất thường xét nghiệm chức năng tuyến giáp	<1%	0	0
		Tăng huyết áp tâm trương	<1%	0	0
		Tăng huyết áp tâm thu	<1%	0	0

† Các phản ứng ngoại ý do thuốc được báo cáo trong giai đoạn hậu mại (báo cáo tự nguyện và các phản ứng nghiêm trọng từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng về pazopanib)

* Chỉ các phản ứng ngoại ý do thuốc trong giai đoạn hậu mại. Không thể ước đoán tần suất 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 tại chỗ và phù mặt

^c Rối loạn vị giác, mất vị giác và giảm vị giác

^d Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

^e Giảm cảm giác ngon miệng 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, thuyên tắc phổi và huyết khối.

Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và hội chứng bàn tay – chân thường gặp hơn ở những bệnh nhân có nguồn gốc Đông Á.

Bảng 3 Các phản ứng ngoại ý do thuốc được báo cáo trong các nghiên cứu STS hoặc giai đoạn hậu mại

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm khuẩn nướu	1%	0	0
U tân sinh lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm nang và polyp)	Rất thường gặp	Đau khối u	32%	8%	0
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu	44%	1%	0
		Giảm tiểu cầu	36%	3%	<1%
		Giảm bạch cầu trung tính	33%	4%	0
	Ít gặp	Huyết khối mao mạch (bao gồm xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và hội chứng urê tán huyết)	<1%	<1%	0
Rối loạn nội tiết	Thường gặp	Nhược giáp	5%	0	0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác ngon miệng	28%	3%	0
		Giảm albumin máu ^f	34%	<1%	0
	Thường gặp	Mất nước	1%	1%	0
	Ít gặp	Giảm maggesi máu	<1%	0	0
	Chưa rõ tần suất	Hội chứng ly giải khối u*	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ	1%	<1%	0
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Rối loạn vị giác ^e	21%	0	0
		Đau đầu	14%	<1%	0

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
	Thường gặp	Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên	8%	<1%	0
		Chóng mặt	4%	0	0
	Ít gặp	Buồn ngủ	<1%	0	0
		Dị cảm	<1%	0	0
		Nhồi máu não	<1%	0	<1%
Rối loạn mắt	Thường gặp	Nhìn mờ	4%	0	0
Rối loạn tim	Thường gặp	Rối loạn chức năng tim ^b	5%	<1%	<1%
		Rối loạn chức năng thất trái	3%	<1%	0
		Chậm nhịp tim	1%	0	0
	Ít gặp	Nhồi máu cơ tim	<1%	0	0
Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	40%	7%	0
	Thường gặp	Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ^d	3%	1%	1%
		Nóng bừng	3%	0	0
		Đỏ bừng mặt	1%	0	0
	Ít gặp	Xuất huyết	<1%	<1%	0
	Hiếm gặp	Phình mạch và bóc tách động mạch	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Chảy máu cam	6%	0	0
		Chứng khó phát âm	5%	0	0
		Khó thở	4%	<1%	0
		Ho	3%	0	0
		Tràn khí màng phổi	2%	<1%	<1%
		Nấc cục	1%	0	0
		Xuất huyết phổi	1%	<1%	0
	Ít gặp	Đau hầu họng	<1%	0	0
		Xuất huyết phế quản	<1%	0	0
		Chảy nước mũi	<1%	0	0

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
		Ho ra máu	<1%	0	0
	Hiếm gặp	Bệnh phổi kẽ / viêm phổi †	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	46%	4%	0
		Buồn nôn	44%	2%	0
		Nôn	25%	2%	0
		Đau bụng ^a	14%	1%	0
		Viêm miệng	11%	<1%	0
	Thường gặp	Chướng bụng	4%	1%	0
		Khô miệng	4%	0	0
		Khó tiêu	3%	0	0
		Xuất huyết miệng	1%	0	0
		Đầy hơi	1%	0	0
		Xuất huyết hậu môn	1%	0	0
	Ít gặp	Xuất huyết tiêu hóa	<1%	0	0
		Xuất huyết trực tràng	<1%	0	0
		Rò tiêu hóa	<1%	<1%	0
		Xuất huyết dạ dày	<1%	0	0
		Đại tiện phân đen	<1%	0	0
		Xuất huyết thực quản	<1%	0	<1%
		Viêm phúc mạc	<1%	0	0
		Xuất huyết sau phúc mạc	<1%	0	0
Xuất huyết tiêu hóa trên		<1%	<1%	0	
Thủng ngã ba nối ruột non		<1%	0	<1%	
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Bất thường chức năng gan	<1%	0	<1%
	Chưa rõ tần suất	Suy gan*	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Thay đổi màu tóc	24%	0	0
		Giảm sắc tố da	21%	0	0
		Phát ban tróc da	14%	<1%	0



Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
	Thường gặp	Rụng tóc	8%	0	0
		Rối loạn da °	7%	1%	0
		Khô da	5%	0	0
		Tăng tiết mồ hôi	5%	0	0
		Rối loạn móng	3%	0	0
		Ngứa	3%	0	0
		Hồng ban	1%	0	0
	Ít gặp	Loét da	<1%	<1%	0
		Phát ban	<1%	0	0
		Ban sẩn	<1%	0	0
		Phản ứng quang nhạy cảm	<1%	0	0
Hội chứng bàn tay - chân		<1%	0	0	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau cơ xương	9%	<1%	0
		Đau cơ	7%	<1%	0
		Co thắt cơ	2%	0	0
	Ít gặp	Đau khớp	<1%	0	0
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Protein niệu	<1%	0	0
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Ít gặp	Xuất huyết âm đạo	<1%	0	0
		Rong kinh	<1%	0	0
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi	47%	9%	<1%
	Thường gặp	Phù ^b	5%	<1%	0
		Đau ngực	3%	1%	0
		Ốn lạnh	3%	0	0
	Ít gặp	Viêm niêm mạc ^e	<1%	0	0
		Suy nhược	<1%	0	0

Hệ cơ quan	Tần suất (tất cả các mức độ)	Các phản ứng ngoại ý	Tất cả các mức độ (%)	Mức độ 3 (%)	Mức độ 4 (%)
Xét nghiệm	Rất thường gặp	Sụt cân	23%	1%	0
	Thường gặp	Bất thường khi kiểm tra tai, mũi, họng ^c	8%	1%	0
		Tăng Alanine aminotransferase	2%	1%	<1%
		Bất thường cholesterol máu	2%	0	0
		Tăng Aspartate aminotransferase	1%	<1%	<1%
		Tăng gamma-glutamyltransferase	1%	0	<1%
		Ít gặp	Tăng bilirubin máu	<1%	0
	Ít gặp	Aspartate aminotransferase	<1%	0	<1%
		Alanine aminotransferase	<1%	0	<1%
		Giảm tiểu cầu			
		Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	<1%	0	<1%

† Các phản ứng ngoại ý do thuốc được báo cáo trong giai đoạn hậu mại (báo cáo tự nguyện và các phản ứng nghiêm trọng từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng về pazopanib)

* Chỉ các phản ứng ngoại ý do thuốc trong giai đoạn hậu mại. Không thể ước đoán tần suất 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 mí mắt

^c Phần lớn các trường hợp này đã báo cáo là hội chứng bàn tay - chân

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

^e Phần lớn các trường hợp này là viêm niêm mạc

^f Tần suất được báo cáo dựa trên các bảng kết quả xét nghiệm từ nghiên cứu STS. Những phản ứng ngoại ý này ít được báo cáo như biến cố ngoại ý hơn bởi các nhà nghiên cứu so với được chỉ ra từ các bảng kết quả xét nghiệm.

^g Rối loạn chức năng tim bao gồm rối loạn chức năng thất trái, suy tim và bệnh cơ tim hạn chế

^h Tần suất được dựa trên các biến cố ngoại ý được báo cáo bởi các nhà nghiên cứu. Bất thường xét nghiệm ít được báo cáo là biến cố ngoại ý hơn bởi các nhà nghiên cứu so với được chỉ ra từ các bảng kết quả xét nghiệm.

Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và hội chứng bàn tay – chân thường gặp hơn ở những bệnh nhân có nguồn gốc Đông Á.

Trẻ em

Hồ sơ an toàn của pazopanib ở bệnh nhân trẻ em tương tự như được báo cáo ở người lớn đối với các chỉ định đã được phê duyệt.

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

Các liều pazopanib lên tới 2000 mg đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Một mỗi độ 3 (độc tính giới hạn liều) và tăng huyết áp độ 3 được ghi nhận ở 1 trong 3 bệnh nhân sử dụng tương ứng liều hàng ngày 2000 mg và 1000 mg.

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều pazopanib và việc điều trị quá liều pazopanib cần bao gồm các biện pháp điều trị nâng đỡ thông thường.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế protein kinase, các thuốc ức chế protein kinase khác.

Mã ATC: L01EX03

Cơ chế tác dụng

Pazopanib là một thuốc được sử dụng bằng đường uống, ức chế mạnh tyrosine kinase (TKI) với nhiều đích tác động đối với các thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGFR)-1,-2 và -3, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR)- α và - β và thụ thể của yếu tố tế bào gốc (c-KIT), với giá trị IC_{50} tương ứng là 10, 30, 47, 71, 84 và 74 nM. Trong các thí nghiệm tiền lâm sàng, pazopanib ức chế một cách phụ thuộc vào liều trên sự tự phosphoryl hóa cảm ứng bởi các phối tử của các thụ thể VEGFR-2, c-KIT và PDGFR- β trong tế bào. *In vivo*, pazopanib ức chế sự phosphoryl hóa VEGFR-2 cảm ứng bởi VEGF ở phổi chuột, sự hình thành mạch trong nhiều mô hình động vật khác nhau và sự tăng trưởng của các khối u từ người được ghép dị chủng trên chuột nhắt.

Dược lý di truyền học

Trong một phân tích gộp về dược lý di truyền học, pazopanib được sử dụng đơn trị hoặc kết hợp với các thuốc khác, ALT > 5 x ULN (NCI CTC mức độ 3) xuất hiện ở 19% người mang alen HLA-B*57:01 và ở 10% người không mang alen này. Trong tập hợp dữ liệu này, có 6% bệnh nhân mang alen HLA-B*57:01.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống một liều đơn pazopanib 800 mg ở những bệnh nhân có khối u rắn, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) khoảng 19 ± 13 $\mu\text{g/ml}$ và $AUC_{0-\infty}$ khoảng 650 ± 500

$\mu\text{g.h/ml}$ đạt được sau thời gian trung vị là 3,5 giờ (khoảng từ 1,0 đến 11,9 giờ). Dùng thuốc hàng ngày làm tăng AUC_{0-7} từ 1,23 đến 4 lần.

Sự gia tăng AUC hoặc C_{max} không nhất quán ở các liều pazopanib trên 800 mg.

Phơi nhiễm toàn thân đối với pazopanib tăng lên khi sử dụng thuốc cùng với thức ăn. Sử dụng pazopanib cùng với bữa ăn giàu chất béo hoặc ít chất béo dẫn đến tăng AUC và C_{max} khoảng 2 lần. Do đó, nên sử dụng pazopanib ít nhất 2 giờ sau khi ăn hoặc ít nhất 1 giờ trước khi ăn.

Uống một viên nén đã nghiền pazopanib 400 mg làm tăng $\text{AUC}_{(0-72)}$ khoảng 46% và C_{max} khoảng 2 lần và giảm t_{max} khoảng 2 giờ so với khi dùng nguyên viên. Kết quả chỉ ra rằng sinh khả dụng và tốc độ hấp thu pazopanib qua đường uống tăng lên sau khi uống viên nén đã được nghiền so với khi sử dụng nguyên viên.

Phân bố

In vivo, pazopanib gắn kết với protein huyết tương người trên 99% không phụ thuộc nồng độ trong khoảng 10-100 $\mu\text{g/ml}$. Các nghiên cứu *in vitro* gợi ý rằng pazopanib là một cơ chất của P-gp và BCRP.

Chuyển hóa sinh học

Dữ liệu từ các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng sự chuyển hóa của pazopanib được điều hòa chủ yếu bởi CYP3A4, và một phần nhỏ qua CYP1A2 và CYP2C8. Bốn chất chuyển hóa chính của pazopanib chỉ chiếm 6% phơi nhiễm trong huyết tương. Một trong những chất chuyển hóa này ức chế sự tăng sinh của các tế bào nội mô tĩnh mạch rốn người được kích hoạt bởi VEGF với cùng hiệu lực như pazopanib, các chất chuyển hóa khác có hoạt tính kém hơn 10 – 20 lần. Do đó, hoạt tính của pazopanib chủ yếu phụ thuộc vào sự phơi nhiễm với chất mẹ pazopanib.

Thải trừ

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

Các nhóm bệnh nhân 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 đối với 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 do chưa có kinh nghiệm sử dụng pazopanib ở nhóm bệnh nhân này.

Suy gan

Nhẹ

Trung vị C_{max} và $AUC_{(0-24)}$ của pazopanib ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân có bất thường nhẹ trong 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 các giá trị ALT) 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 4). 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.

Trung bình:

Liều dung nạp tối đa (MTD) của pazopanib ở những bệnh nhân suy gan trung bình (được định nghĩa là tăng bilirubin >1,5 đến 3 lần ULN bất kể các giá trị ALT) 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 trung bình 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 4).

Dựa trên dữ liệu an toàn và tính dung nạp, nên giảm liều pazopanib xuống 200 mg một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân suy gan trung bình.

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 những 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 những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Dựa trên sự giảm mức phơi nhiễm và dự trữ gan hạn chế, không khuyến cáo sử dụng pazopanib cho các bệnh nhân suy gan nặng (được định nghĩa là bilirubin toàn phần > 3 lần ULN bất kể các giá trị ALT).

Bảng 4. Trung vị các giá trị dược động học của pazopanib ở trạng thái ổn định được báo cáo trên bệnh nhân suy gan

Nhóm	Liều nghiên cứu	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC (0-24) ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)	Liều khuyến cáo
Chức năng gan bình thường	800 mg OD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg OD
Suy chức năng gan nhẹ	800 mg OD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg OD
Suy chức năng gan trung bình	200 mg OD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OD
Suy chức năng gan nặng	200 mg OD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Không khuyến cáo

OD: một lần mỗi ngày

Bệnh nhân trẻ em

Khi dùng pazopanib 225 mg/m² (dưới dạng hỗn dịch uống) ở những bệnh nhân trẻ em, các thông số dược động học (C_{max}, T_{max} and AUC) tương tự như đã báo cáo ở bệnh nhân người lớn dùng pazopanib 800 mg. Kết quả chỉ ra rằng không có sự khác biệt đáng kể trong độ thanh thải của pazopanib, được bình thường hóa theo diện tích bề mặt cơ thể, giữa người lớn và trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ x 30 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: NSX

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

Survey No. 1012, Dadra – 396 193, U.T. of Dadra and Nagar Haveli and Daman and Diu, Ấn Độ

