



GlaxoSmithKline Artwork Information Panel	Market Trade Name: Votrient	No. of Colours: 4 (does NOT include Varnish, if applicable)			
Item Number: 1009000113675	List Colours: (include sample in fields provided: e.g. spot / spot-CMYK equivalent)	K	021	330	173
Manufacturing Site: GSK-ESP-Aranda-ESARA		Varnish			
Market or Pack Owner: Vietnam-VNM	Technical Reference No(s): 02-01-CO-272-17 (do NOT include the technical reference doc(s) version no(s))	RSC A/W Version: 2			

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies
 All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
 FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 5).
 Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.
 FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preview" or "Simulate Overprinting" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

180 mm Measuring Bar

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

Page 1 of 2

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/02/18



IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content.
 Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.
 RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life



GlaxoSmithKline		Market Trade Name: Votrient		No. of Colours: 4 <small>(does NOT include Varnish, # applicable)</small>		
Artwork Information Panel						
Item Number: 1000000113675		List Colours: <small>(include sample in fields provided; e.g. spot / spot-CMYK equivalent)</small>	K	021	330	173
Manufacturing Site: GSK-ESP-Aranda-ESARA			Varnish			
Market or Pack Owner: Vietnam-VNM		Technical Reference No(s): 02-01-CO-272-17 <small>(do NOT include the technical reference doc's version no(s))</small>			RSC A/W Version: 2	

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies
All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 5).
 Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preview" or "Simulate Overprinting" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

180 mm Measuring Bar

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

Page 2 of 2



IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content.
 Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.
 RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life



GlaxoSmithKline Artwork Information Panel		Market Trade Name: Votrient		No. of Colours: 4 <small>(does NOT include Varnish, if applicable)</small>		
Item Number: 10000000113780		List Colours: <small>(include sample in fields provided; e.g. spot / spot-CMYK equivalent)</small>	K	021	330	173
Manufacturing Site: GSK-ESP-Aranda-ESARA			Lum.V.			
Market or Pack Owner: Vietnam-VNM		Technical Reference No(s): 02-01-CO-271-12 <small>(do NOT include the technical reference doc(s) version no(s).)</small>			RSC A/W Version: 1	

AIP_HORIZ_MAD_AI - APR_2010 Version 2

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies
All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 5).
Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preview" or "Simulate Overprinting" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

180 mm Measuring Bar

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

Page 1 of 2

IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content. Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:

Formulation, Tablet embossing, Storage conditions, Shelf Life





GlaxoSmithKline Artwork Information Panel		Market Trade Name: Votrient		No. of Colours: 4 (does NOT include Varnish, if applicable)		
Item Number: 1000000113780		List Colours: (include sample in fields provided; e.g. spot / spot-CMYK equivalent)	K	021	330	173
Manufacturing Site: GSK-ESP-Aranda-ESARA			Lum.V.			
Market or Pack Owner: Vietnam-VNM		Technical Reference No(s).: 02-01-CO-271-12 <small>(do NOT include the technical reference doc[s] version no[s].)</small>			RSC A/W Version: 1	

AP_HORIZ_MAD_AI - APR_2010 Version 2

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies

All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION
To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing: FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 5). Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing. FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. " Apply Overprint Preview " or " Simulate Overprinting " must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

180 mm Measuring Bar

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

Page 2 of 2

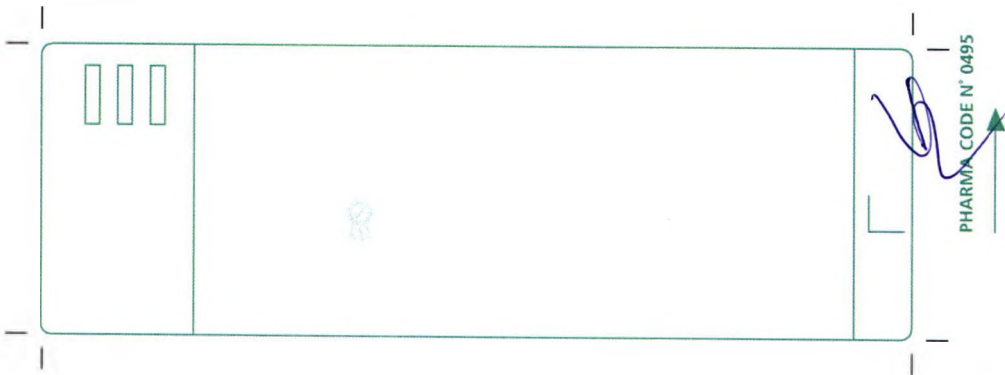
IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content. Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:

Formulation, Tablet embossing, Storage conditions, Shelf Life



Rx



Thuốc bán theo đơn

TRÌNH BÀY

VOTRIENT®

Pazopanib hydroclorid

Viên nén 200 mg: Viên nén 200 mg chứa 217 mg pazopanib hydroclorid, tương đương 200 mg pazopanib dạng bazơ tự do. Viên nén màu hồng hình viên nang; với chữ GS JT dập chìm ở một mặt.

Viên nén 400 mg: Viên nén 400 mg chứa 433 mg pazopanib hydroclorid, tương đương 400 mg pazopanib dạng bazơ tự do. Viên nén màu trắng hình viên nang; với chữ GS UHL dập chìm ở một mặt.

Tá dược

Viên nén trần - 200 mg và 400 mg: Magnesi stearat, Celulose vi tinh thể, Povidon (K30), Natri hồ tinh bột glycolat.

Lớp bao phim - viên 200 mg (Opadry Pink): Hypromelose, Oxít sắt màu đỏ (E172), Macrogol / PEG 400, Polysorbat 80, Titan dioxyd (E171)

Lớp bao phim - viên 400 mg (Opadry White): Hypromelose, Macrogol / PEG 400, Polysorbat 80, Titan dioxyd (E171)

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Quy cách đóng gói

Hộp 1 lọ 30 viên.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

VOTRIENT được chỉ định điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và hoặc di căn.

Ung thư phần mềm (STS)

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

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc chỉ được thiết lập trên một số loại phân nhóm mô học ung thư phần mềm nhất định (xem mục *Dược lực học*).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

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

VOTRIENT không nên uống cùng với thức ăn (cách ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn) (xem phần *Dược động học*).

Nên nuốt nguyên viên VOTRIENT với nước và không được làm vỡ hoặc nghiền viên thuốc (xem phần *Dược động học*).

Trong trường hợp quên uống thuốc, không được uống bù nếu còn dưới 12 giờ mới đến thời điểm uống liều kế tiếp.

Điều chỉnh liều

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

Các nhóm đối tượng đặc biệt

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 thải trừ qua thận (xem mục *Dược động học*). Do đó, không cần chỉnh liều ở những 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 không có kinh nghiệm sử dụng VOTRIENT ở nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân suy gan được dựa trên các nghiên cứu dược động học của VOTRIENT ở các bệnh nhân có các mức độ rối loạn chức năng gan khác nhau (xem mục *Dược động học*). Nên thận trọng khi dùng VOTRIENT cho những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa và cần kiểm soát chặt chẽ tính dung nạp của thuốc. Liều 800mg VOTRIENT 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 (được định nghĩa là hoặc bilirubin bình thường và tăng ALT bất kỳ mức độ nào hoặc tăng bilirubin (>35% trực tiếp) tới 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) bất kể các giá trị ALT). Khuyến cáo giảm liều VOTRIENT xuống 200mg một lần mỗi ngày cho những bệnh nhân suy gan vừa (được định nghĩa là tăng bilirubin >1,5 đến 3 lần ULN bất kể các giá trị ALT) (xem mục *Dược động học*).

Không khuyến cáo dùng VOTRIENT cho bệnh nhân suy gan nặng (được định nghĩa là bilirubin toàn phần > 3 lần giới hạn trên mức bình thường [X ULN] theo bất kể các giá trị ALT nào).

Trẻ em

Không dùng VOTRIENT cho trẻ em dưới 2 tuổi do các quan ngại về an toàn đối với sự phát triển cơ quan và sự trưởng thành của trẻ.

Tính an toàn và hiệu quả của VOTRIENT ở trẻ em từ 2 đến 18 tuổi chưa được thiết lập (xem mục *Dược động học*). Hiện chưa có các dữ liệu này.

Người cao tuổi

Dữ liệu về việc sử dụng VOTRIENT ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên còn hạn chế. Trong các nghiên cứu với VOTRIENT trên bệnh nhân RCC, nhìn chung không quan sát thấy có sự

khác biệt đáng kể trên lâm sàng về an toàn khi dùng VOTRIENT giữa những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và 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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

VOTRIENT bị chống chỉ định trên những bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Các tác dụng trên gan: Đã có báo cáo về các trường hợp suy gan (bao gồm cả tử vong) khi sử dụng VOTRIENT. Thận trọng khi dùng VOTRIENT cho những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa và cần kiểm soát chặt chẽ. Liều 800 mg VOTRIENT 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 (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). Liều VOTRIENT giảm xuống 200 mg một lần mỗi ngày được khuyến cáo cho những bệnh nhân suy gan vừa (tăng bilirubin >1,5 đến 3 lần ULN bất kể các giá trị ALT) (xem mục *Liều dùng và cách dùng và Dược động học*). Không khuyến cáo dùng VOTRIENT cho bệnh nhân suy gan nặng (bilirubin toàn phần > 3 lần ULN bất kể các giá trị ALT) (xem mục *Liều dùng và cách dùng và Dược động học*). Phơi nhiễm với thuốc ở liều 200 mg giảm đáng kể trên những bệnh nhân này mặc dù có nhiều thay đổi nhưng các giá trị này không đủ để xem là có tác động trên lâm sàng.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với VOTRIENT, đã quan sát thấy tăng các men transaminase (ALT, aspartat aminotransferase [AST]) và bilirubin trong huyết thanh (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 tăng đồng thời phosphatase kiềm hoặc bilirubin. Bệnh nhân trên 60 tuổi có nguy cơ cao tăng ALT gấp ba lần x ULN.

Bệnh nhân có allele *HLA-B*57:01* cũng có thể tăng nguy cơ có ALT tăng liên quan đến VOTRIENT. Nên theo dõi chức năng gan chặt chẽ ở tất cả bệnh nhân đang sử dụng VOTRIENT, bất kể kiểu gen và độ tuổi (xem mục *Dược lý học lâm sàng*). Sự tăng men transaminase ở các mức độ phần lớn (> 90%) xảy ra trong 18 tuần đầu. Mức độ tăng men transaminase dựa trên tiêu chuẩn thuật ngữ chung về biến cố bất lợi của Viện Ung thư Quốc gia, phiên bản 3 (NCI CTCAE).

Nên theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan trước khi điều trị với VOTRIENT, và vào các tuần 3, 5, 7 và 9. Sau đó, theo dõi ở Tháng thứ 3 và Tháng thứ 4, và dựa trên biểu hiện lâm sàng. Cần tiếp tục theo dõi định kỳ sau Tháng thứ 4. Hướng dẫn sau đây được cung cấp cho các bệnh nhân có giá trị ban đầu của bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ X giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và AST và ALT ≤ 2 X ULN.

- Những bệnh nhân tăng ALT riêng lẻ từ 3 đến 8 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) có thể tiếp tục dùng VOTRIENT cùng với việc theo dõi hàng tuần chức năng gan cho đến khi các transaminase trở về Mức 1 (NCI CTCAE) hoặc mức trước điều trị.

- Những bệnh nhân có ALT tăng > 8 lần ULN cần tạm ngừng VOTRIENT cho tới khi các transaminase trở về Mức 1 (NCI CTCAE) hoặc mức trước điều trị. Nếu xét thấy những lợi ích tiềm năng của việc sử dụng lại VOTRIENT nổi trội hơn nguy cơ độc tính trên gan, có thể sử dụng lại VOTRIENT ở mức liều đã được giảm và tiến hành xét nghiệm huyết thanh đánh giá chức năng gan mỗi tuần trong 8 tuần (*xem Liều dùng và Cách dùng*). Sau khi sử dụng lại VOTRIENT, nếu ALT tăng trở lại > 3 lần ULN thì phải ngừng hẳn VOTRIENT.
- Nếu ALT tăng > 3 lần ULN đồng thời với bilirubin tăng > 2 lần ULN, nên ngừng sử dụng VOTRIENT lâu dài. Nên theo dõi các bệnh nhân cho đến khi các transaminase trở về Mức 1 (NCI CTCAE) hoặc mức trước điều trị. Pazopanib là một chất ức chế UGT1A1. Tăng bilirubin huyết nhẹ, không trực tiếp có thể xảy ra ở những bệnh nhân mắc hội chứng Gilbert. Những bệnh nhân chỉ bị tăng bilirubin huyết nhẹ, đã biết hoặc nghi ngờ bị mắc hội chứng Gilbert, và tăng ALT > 3 ULN nên được giám sát theo khuyến cáo đối với sự tăng ALT riêng lẻ.

Dùng đồng thời VOTRIENT và simvastatin làm tăng nguy cơ tăng ALT (*xem mục Tương tác*) và nên sử dụng thận trọng và theo dõi chặt chẽ.

Ngoại trừ khuyến cáo các bệnh nhân bị suy gan nhẹ được điều trị bằng VOTRIENT 800 mg một lần/ ngày và giảm liều khởi đầu xuống 200 mg mỗi ngày cho các bệnh nhân bị suy gan trung bình, không có hướng dẫn điều chỉnh liều nào khác dựa trên các kết quả thử máu đánh giá chức năng gan trong quá trình điều trị đối với các bệnh nhân đã bị suy gan trước đó.

Tăng huyết áp: Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã xảy ra các biến cố tăng huyết áp bao gồm các đợt tăng huyết áp mới được chẩn đoán (cơn tăng huyết áp). Cần kiểm soát tốt huyết áp trước khi bắt đầu sử dụng VOTRIENT. Bệnh nhân nên được theo dõi sớm và chặt chẽ tình trạng tăng huyết áp ngay sau khi bắt đầu điều trị (không quá 1 tuần sau khi bắt đầu dùng VOTRIENT) và thường xuyên sau đó để đảm bảo kiểm soát được huyết áp. Các mức tăng huyết áp (huyết áp tâm thu ≥ 150 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 liệu pháp phối hợp hạ huyết áp và điều chỉnh liều VOTRIENT (tạm ngừng hoặc dùng lại với mức liều giảm thấp dựa vào đánh giá trên lâm sàng) (*xem mục Liều dùng và cách dùng và Tác dụng không mong muốn*). Phải ngừng sử dụng VOTRIENT nếu có bằng chứng của tăng huyết áp dai dẳng (140/90 mmHg) hoặc nếu tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng và dai dẳng mặc dù đã sử dụng liệu pháp chống tăng huyết áp và giảm liều VOTRIENT.

Hội chứng tổn thương não phía sau có khả năng hồi phục (Posterior reversible encephalopathy syndrome - 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 VOTRIENT. 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 VOTRIENT 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 VOTRIENT (xem *Tác dụng không mong muốn*). Cần theo dõi những bệnh nhân có triệu chứng phổi gợi ý đến bệnh phổi kẽ/ viêm phổi. Ngừng sử dụng VOTRIENT ở những bệnh nhân bị viêm phổi kẽ hoặc viêm phổi tiến triển.

Rối loạn chức năng tim: Trong các thử nghiệm lâm sàng với VOTRIENT, đã xảy ra các biến cố rối loạn chức năng tim như suy tim sung huyết và giảm phân suất tống máu thất trái (LVEF). Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên về bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), đối chứng VOTRIENT với sunitinib, ở những người được đo chỉ số LVEF ban đầu và theo dõi, rối loạn chức năng cơ tim đã được quan sát thấy ở 13% (47/362) nhóm đối tượng dùng VOTRIENT so với 11% (42/369) ở nhóm đối tượng dùng sunitinib. Suy tim sung huyết đã được quan sát thấy trong 0,5% các đối tượng trong mỗi nhóm điều trị. Trong thử nghiệm lâm sàng pha III về ung thư phần mềm (STS), suy tim sung huyết đã được báo cáo ở 3 trong số 240 đối tượng (1%). Trong thử nghiệm này, nhận thấy tỷ lệ giảm phân suất tống máu thất trái ở các đối tượng có tiến hành đo chỉ số này sau khi điều trị là 11% (16/142) trong nhóm VOTRIENT so với 5% (2/40) trong nhóm giả dược. Có 14/16 đối tượng trong nhóm VOTRIENT có tăng huyết áp đồng thời có thể làm tăng thêm rối loạn chức năng tim ở bệnh nhân có nguy cơ (ví dụ, bệnh nhân có điều trị anthracyclin trước đó) bằng cách làm tăng hậu gánh tim.

Nên theo dõi huyết áp và kiểm soát ngay bằng cách phối hợp phác đồ điều trị tăng huyết áp và điều chỉnh liều VOTRIENT (ngừng dùng hoặc bắt đầu lại ở liều thấp hơn dựa theo đánh giá lâm sàng). Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của suy tim sung huyết. Khuyến cáo nên đánh giá LVEF trước khi điều trị và định kỳ ở bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng tim.

Kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh: Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã xuất hiện biến cố kéo dài khoảng QT hoặc xoắn đỉnh (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Cần sử dụng VOTRIENT một cách thận trọng trên những bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT, những bệnh nhân dùng các thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT, hoặc những bệnh nhân có bệnh tim trước đó. Khi sử dụng VOTRIENT, cần phải giám sát điện tâm đồ trước điều trị và định kỳ và duy trì nồng độ các chất điện giải (calci, magie, kali) trong khoảng bình thường.

Biến cố huyết khối động mạch: Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã quan sát thấy các biến cố nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quỵ nhồi máu não và cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Cũng quan sát thấy các biến cố tử vong. Nên sử dụng thận trọng VOTRIENT ở những bệnh nhân có nguy cơ cao để xảy ra các biến cố huyết khối hoặc những người đã từng xảy ra biến cố trong vòng 6 tháng trước đó. Cần đưa ra các quyết định điều trị dựa vào đánh giá lợi ích/nguy cơ trên từng bệnh nhân.

Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã xảy ra các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch bao gồm huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc động mạch phổi gây tử vong. Tỷ lệ mắc cao hơn ở các đối tượng STS (5%) so với nhóm đối tượng RCC (2%).

Huyết khối mao mạch: Huyết khối mao mạch (TMA) đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng của VOTRIENT dùng đơn trị liệu, phối hợp với bevacizumab, và phối hợp với topotecan (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Ngừng hẳn VOTRIENT ở bệnh nhân có xuất hiện huyết khối mao mạch. Quan sát thấy có sự đảo ngược tác động của huyết khối mao mạch sau khi ngừng điều trị. VOTRIENT không được chỉ định dùng phối hợp với các chất khác.

Biến cố xuất huyết: Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã ghi nhận các biến cố xuất huyết (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Đã có xảy ra các biến cố xuất huyết gây tử vong. VOTRIENT chưa được nghiên cứu trên những bệnh nhân có tiền sử ho ra máu, xuất huyết não, hoặc có xuất huyết đường tiêu hóa nghiêm trọng về mặt lâm sàng trong 6 tháng trước đó. Phải sử dụng thận trọng VOTRIENT ở những bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra xuất huyết.

Thủng và rò đường tiêu hóa: Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã xuất hiện các biến cố thủng hoặc rò đường tiêu hóa (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Biến cố thủng gây tử vong đã xảy ra. Nên sử dụng thận trọng VOTRIENT ở những bệnh nhân có nguy cơ về thủng hoặc rò đường tiêu hóa.

Lành vết thương: Không có nghiên cứu chính thức về ảnh hưởng của VOTRIENT trên quá trình lành vết thương. Vì các tác nhân ức chế yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) có thể làm chậm quá trình lành vết thương, nên phải ngừng điều trị với VOTRIENT ít nhất 7 ngày trước lịch phẫu thuật. Quyết định dùng lại VOTRIENT sau phẫu thuật phải dựa trên đánh giá lâm sàng cho thấy quá trình lành vết thương đã ổn định. Phải ngừng VOTRIENT ở những bệnh nhân có vết thương hở.

Giảm chức năng tuyến giáp: Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã xuất hiện biến cố giảm chức năng tuyến giáp (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Nên chủ động giám sát các xét nghiệm chức năng tuyến giáp.

Protein niệu: Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã ghi nhận các trường hợp protein niệu (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). 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 VOTRIENT nếu bệnh nhân tiến triển thành hội chứng thận hư.

Tràn khí màng phổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT trong ung thư phần mềm tiến triển đã xảy ra các biến cố tràn khí màng phổi (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). Bệnh nhân đang điều trị với VOTRIENT nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của tràn khí màng phổi.

Nhiễm trùng: Các ca nhiễm trùng nặng (có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính) trong một số trường hợp gây tử vong đã được báo cáo.

Phối hợp với các liệu pháp chống ung thư dùng đường toàn thân khác: Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng VOTRIENT phối hợp với pemetrexed (ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC)) và lapatinib (ung thư cổ tử cung) đã phải kết thúc sớm do mối quan ngại về sự tăng độc tính và/hoặc tử vong, và vẫn chưa thiết lập được liều phối hợp an toàn và

hiệu quả với những phác đồ này. VOTRIENT không được chỉ định dùng phối hợp với các chất khác.

Độc tính trên động vật chưa trưởng thành: Do cơ chế tác dụng của VOTRIENT có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự tăng trưởng và trưởng thành của cơ quan trong quá trình phát triển sớm sau sinh (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Không nên sử dụng VOTRIENT cho bệnh nhi dưới 2 tuổi.

Mang thai: Các nghiên cứu tiền lâm sàng ở động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Nếu VOTRIENT được sử dụng khi đang mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai khi dùng VOTRIENT, 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 đẻ thực hiện tránh thai khi được điều trị với VOTRIENT (xem phần *Thời kỳ mang thai và Cho con bú*).

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 (xem phần *Tương tác*). Nên cân nhắc lựa chọn các thuốc thay thế dùng đồng thời không có hoặc có khả năng ức chế ít nhất CYP3A4, P-gp hoặc BCRP.

Nên tránh dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 do nguy cơ giảm phơi nhiễm với pazopanib (xem mục *Tương tác*).

Đã quan sát thấy các trường hợp tăng đường huyết khi dùng đồng thời với ketoconazole.

Thận trọng khi dùng đồng thời VOTRIENT với các cơ chất uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) (ví dụ irinotecan) vì pazopanib là chất ức chế UGT1A1 (xem mục *Tương tác*).

Nên tránh dùng nước ép bưởi trong khi điều trị với VOTRIENT (xem mục *Tương tác*).

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 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

Các thuốc ức chế CYP3A4, P-gp, BCRP:

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

Sử dụng đồng thời VOTRIENT (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 VOTRIENT đơn độc (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 $\mu\text{g/ml}$) và $AUC_{(0-24)}$ (khoảng giá trị trung bình từ 48,7 đến 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ/ml}$) sau khi dùng đơn độc pazopanib 800mg và sau khi dùng pazopanib 400mg kết hợp ketoconazole 400mg (C_{max} trung bình 59,2 $\mu\text{g/ml}$, $AUC_{(0-24)}$ trung bình 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ/ml}$) cho thấy với sự hiện diện của chất ức chế

mạnh CYP3A4 và P-gp, giảm liều VOTRIENT 400mg 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 đơn độc 800mg VOTRIENT 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 800mg VOTRIENT đơn độc.

Sử dụng đồng thời VOTRIENT với các thuốc ức chế mạnh nhóm CYP3A4 khác (ví dụ itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) có thể làm tăng nồng độ pazopanib. Nước ép bưởi 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 nhẹ CYP3A4, P-gp và một chất ức chế mạnh BCRP) cùng với 800 mg VOTRIENT 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 VOTRIENT. 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 VOTRIENT 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 VOTRIENT với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (xem mục *Cảnh báo và thận trọng*). 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 VOTRIENT xuống còn 400 mg 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 ít nhất 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 VOTRIENT 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 VOTRIENT 800 mg một lần mỗi ngày và paclitaxel 80 mg/m² (cơ chất của CYP3A4 và CYP2C8) một lần mỗi tuần dẫn đến 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 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 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 VOTRIENT và Simvastatin*" dưới đây).

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 400mg một lần mỗi ngày với cetuximab 250 mg/m² và irinotecan 150 mg/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 kiểu allen thể tự nhiên. Tuy nhiên kiểu gen UGT1A1 không phải lúc nào cũng dự đoán được ảnh hưởng của pazopanib lên sự sắp xếp SN-38. Thận trọng khi dùng pazopanib cùng với các cơ chất của UGT1A1.

Ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời VOTRIENT và simvastatin

Dùng đồng thời VOTRIENT 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 VOTRIENT cho thấy ALT > 3 lần ULN đã được báo cáo ở 126/895 (14%) bệnh nhân không dùng các statin, so với 11/41 (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 VOTRIENT và ngưng dùng simvastatin (xem mục *Cảnh báo và thận trọng*). Thêm vào đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời VOTRIENT 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 VOTRIENT sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các statin khác (ví dụ, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Ảnh hưởng của thức ăn đối với VOTRIENT

Sử dụng VOTRIENT cùng với các bữa ăn nhiều hoặc ít chất béo dẫn đến làm tăng khoảng 2 lần giá trị AUC và C_{max} . Vì thế, VOTRIENT 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 VOTRIENT với esomeprazole làm giảm sinh khả dụng của pazopanib khoảng 40% (AUC và C_{max}), và nên tránh dùng đồng thời VOTRIENT 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 VOTRIENT một lần mỗi ngày không cùng thức 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 VOTRIENT không cùng thức ăn ít nhất 2 giờ trước hoặc ít nhất 10 giờ sau khi dùng liều thuốc kháng thụ thể H₂. Nên dùng VOTRIENT 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 như thế nào sẽ dựa trên các xem xét về sinh lý học.

THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Khả năng sinh sản

VOTRIENT có thể làm suy giảm khả năng sinh sản trên cả nam và nữ. Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản trên giống cái ở loài chuột, đã cho thấy khả năng sinh sản bị suy giảm (xem phần *Dữ liệu An toàn tiền lâm sàng*).

Thời kỳ mang thai

Không có đủ dữ liệu từ việc sử dụng VOTRIENT ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên sinh sản (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Nguy cơ tiềm tàng trên người chưa được xác định. Không được sử dụng VOTRIENT trong thời kỳ mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người bệnh đòi hỏi phải sử dụng VOTRIENT để điều trị. Nếu VOTRIENT được sử dụng trong thời kỳ mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai khi đang sử dụng VOTRIENT, cần phải giải thích cho bệnh nhân về mối nguy hại tiềm tàng đối với thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai cần được khuyên sử dụng biện pháp ngừa thai thích hợp trong quá trình điều trị và 2 tuần sau khi ngừng điều trị bằng VOTRIENT và phải tránh có thai trong khi được điều trị với VOTRIENT (xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*).

Cho con bú

Tính an toàn khi sử dụng VOTRIENT trong thời kỳ cho con bú chưa được xác định. Hiện không biết pazopanib có bài tiết qua sữa mẹ không. Nên ngừng cho con bú bằng sữa mẹ trong khi điều trị với VOTRIENT.

KHẢ NĂNG THỰC HIỆN CÁC NHIỆM VỤ CẦN CÓ SỰ PHÁN ĐOÁN, CÁC KỸ NĂNG NHẬN THỨC HOẶC VẬN ĐỘNG

Không có nghiên cứu nào xác định tác dụng của VOTRIENT trên việc lái xe hoặc khả năng vận hành máy móc. Tác động có hại trên những hoạt động như thế không thể lường trước được dựa vào tính chất dược lý của pazopanib. Phải lưu ý đến tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ biến cố bất lợi của VOTRIENT khi xem xét khả năng của bệnh nhân trong việc thực hiện các nhiệm vụ đòi hỏi sự phán đoán, các kỹ năng vận động hoặc nhận thức.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tính an toàn và hiệu quả của VOTRIENT trên bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng với giả dược. Các bệnh nhân RCC tiến triển tại chỗ và/hoặc di căn được chia ngẫu

nhien thành hai nhóm: sử dụng VOTRIENT 800 mg một lần mỗi ngày (N=290) hoặc sử dụng giả dược (N=145). Trung vị thời gian điều trị là 7,4 tháng đối với nhóm VOTRIENT và 3,8 tháng đối với nhóm giả dược

Tính an toàn và hiệu quả của VOTRIENT trên bệnh nhân bị ung thư phần mềm (STS) đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng với giả dược. Bệnh nhân STS triển triển (N = 369) đã điều trị anthracycline trước đó hoặc không thích hợp với liệu pháp đó, đã được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: sử dụng VOTRIENT 800 mg một lần mỗi ngày (N=246) hoặc sử dụng giả dược (N=123). Trung vị thời gian điều trị là 4,5 tháng đối với nhóm VOTRIENT và 1,9 tháng đối với nhóm giả dược.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây được xếp theo hệ cơ quan dựa vào MedDRA.

Các quy tắc được sử dụng để phân loại tần suất:

Rất phổ biến	$\geq 1/10$
Phổ biến	$\geq 1/100$ và $< 1/10$
Không phổ biến	$\geq 1/1.000$ và $< 1/100$
Hiếm	$\geq 1/10.000$ và $< 1/1000$

Các mục phân loại đã được phân chia dựa vào tần suất tuyệt đối trong các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng.

Bảng 1 Các tác dụng không mong muốn, theo nhóm cơ quan và tần suất, được báo cáo trong các nghiên cứu RCC (VEG105192) và STS (VEG110727)

	Phân loại tần suất	
	RCC n=290	STS n=240
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		
Giảm bạch cầu trung tính	Phổ biến	♦
Giảm tiểu cầu	Phổ biến	♦
Rối loạn nội tiết		
Thiếu năng tuyến giáp*	Phổ biến	Phổ biến
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Biếng ăn	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Sụt cân	Phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn hệ thần kinh		
Choáng váng	♦	Rất phổ biến
Loạn vị giác	Phổ biến	Rất phổ biến
Đau đầu	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Đột quy do thiếu máu*	Không phổ biến	Không phổ biến

Cơ thiếu máu não cục bộ thoáng qua*	Phổ biến	♦
Rối loạn trên tim		
Rối loạn chức năng tim (như giảm phân suất tống máu và suy tim sung huyết)*	Không phổ biến	Phổ biến
Nhịp tim chậm (không có triệu chứng)	Rất phổ biến†	Rất phổ biến†
Nhồi máu cơ tim*	Không phổ biến	Phổ biến
Thiếu máu cơ tim*	Phổ biến	♦
Kéo dài khoảng QT*	Phổ biến	Phổ biến
Xoắn đỉnh*	Không phổ biến	♦
Rối loạn mạch		
Xuất huyết não*	Không phổ biến	Không phổ biến
Chảy máu cam	Phổ biến	Phổ biến
Xuất huyết tiêu hóa*	Không phổ biến	Không phổ biến
Tiểu máu	Phổ biến	Không phổ biến
Tăng huyết áp*	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Xuất huyết trong phổi*	Không phổ biến	Phổ biến
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch*	Không phổ biến	Phổ biến
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		
Ho	♦	Rất phổ biến
Chứng khó phát âm	Phổ biến	Phổ biến
Khó thở	♦	Rất phổ biến
Tràn khí màng phổi	♦	Phổ biến
Rối loạn tiêu hóa		
Đau bụng	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Tiêu chảy	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Khó tiêu	Phổ biến	Phổ biến
Thủng đường tiêu hóa*	Không phổ biến	♦
Rò đường tiêu hóa*	Không phổ biến	Không phổ biến
Tăng men lipase	Phổ biến‡	♦
Buồn nôn	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Viêm miệng	♦	Rất phổ biến
Nôn	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn gan mật		



Tăng men Alanine aminotransferase*	Rất phổ biến	Phổ biến
Tăng men Aspartate aminotransferase*	Rất phổ biến	Phổ biến
Bất thường chức năng gan*	Phổ biến	♦
Tăng bilirubin máu*	Phổ biến	Không phổ biến
Rối loạn da và mô dưới da		
Rụng tóc	Phổ biến	Rất phổ biến
Khô da	♦	Phổ biến
Phát ban tróc vảy	♦	Rất phổ biến
Mất sắc tố lông tóc	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn móng	♦	Phổ biến
Hội chứng bàn tay-bàn chân (Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)	Phổ biến	Rất phổ biến
Phát ban	Phổ biến	Không phổ biến
Mất sắc tố da	Phổ biến	Rất phổ biến
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		
Đau cơ xương	♦	Rất phổ biến
Đau cơ	♦	Rất phổ biến
Rối loạn thận và tiết niệu		
Protein niệu*	Phổ biến	Không phổ biến
Tình trạng toàn thân và tại chỗ		
Suy nhược	Rất phổ biến	Không phổ biến
Đau ngực*	Phổ biến	Rất phổ biến
Ớn lạnh	♦	Phổ biến
Mệt mỏi	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Phù ngoại biên	♦	Rất phổ biến
Nhìn mờ	♦	Phổ biến

* Xem phần Cảnh báo và Thận trọng để có thêm thông tin.

♦-Tác dụng không mong muốn được xem là không có liên quan đến VOTRIENT trong thử nghiệm lâm sàng then chốt cho chỉ định này.

Lưu ý: Các phát hiện trong phòng thí nghiệm đáp ứng tiêu chuẩn CTC-AE được ghi nhận như là tác dụng không mong muốn theo đánh giá của nghiên cứu viên.

† - Tần suất dựa trên đếm nhịp tim (< 60 nhịp/phút) hơn là báo cáo tác dụng không mong muốn. Chậm nhịp tim có triệu chứng hiếm khi được xác định dựa trên sự xem xét cơ sở dữ liệu an toàn của pazopanib.

‡ - Đối với RCC, phân loại tần suất dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu hỗ trợ đơn nhánh VEG102616.

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và hội chứng bàn tay – bàn chân đã được quan sát thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có nguồn gốc Đông Á.

Bảng 2 trình bày các bất thường về xét nghiệm xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân dùng VOTRIENT trong các nghiên cứu RCC then chốt. Các mức độ dựa trên NCI CTCAE.

Bảng 2 Các bất thường về chỉ số xét nghiệm được lựa chọn ở $\geq 15\%$ số bệnh nhân sử dụng VOTRIENT và thường gặp hơn so với nhóm Giả dược (NEG105192).

Các chỉ số	VOTRIENT (N = 290)			Già dược (N = 145)		
	Tất cả các mức độ %	Độ 3 %	Độ 4 %	Tất cả các mức độ %	Độ 3 %	Độ 4 %
Huyết học						
Giảm bạch cầu	37	0	0	6	0	0
Giảm bạch cầu trung tính	34	1	<1	6	0	0
Giảm tiểu cầu	32	<1	<1	5	0	<1
Giảm lymphô bào	31	4	<1	24	1	0
Sinh hóa						
Tăng ALT	53	10	2	22	1	0
Tăng AST	53	7	<1	19	<1	0
Tăng Glucose	41	<1	0	33	1	0
Tăng Bilirubin toàn phần	36	3	<1	10	1	<1
Giảm Phosphorus	34	4	0	11	0	0
Giảm Calci	33	1	1	26	1	<1
Giảm Natri	31	4	1	24	4	1
Tăng Kali	27	4	<1	23	5	0
Tăng Creatinine	26	0	<1	25	<1	0
Giảm Magiê	26	<1	1	14	0	0
Giảm Glucose	17	0	<1	3	0	0

Bảng 3 trình bày các bất thường xét nghiệm xảy ra ở $\geq 15\%$ bệnh nhân dùng VOTRIENT trong nghiên cứu STS then chốt. Các mức độ dựa trên NCI CTCAE.

Bảng 3 Các bất thường về chỉ số xét nghiệm được lựa chọn ở $\geq 15\%$ số bệnh nhân sử dụng VOTRIENT và thường gặp hơn so với nhóm Già dược (VEG110727)

Các chỉ số	VOTRIENT (N = 240)			Già dược (N = 123)		
	Tất cả các mức độ %	Độ 3 %	Độ 4 %	Tất cả các mức độ %	Độ 3 %	Độ 4 %
Huyết học						
Giảm bạch cầu	44	1	0	15	0	0
Giảm bạch cầu trung tính	33	4	0	7	0	0
Giảm tiểu cầu	36	3	<1	6	0	0
Giảm lympho bào	43	10	0	36	9	2

Thiếu máu	27	5	2	23	<1	<1
Sinh hóa						
Tăng ALKP	32	3	0	23	<1	0
Tăng ALT	46	8	2	18	2	<1
Tăng AST	51	5	3	22	2	0
Giảm Albumin	34	<1	0	21	0	0
Tăng Glucose	45	<1	0	35	2	0
Tăng Bilirubin toàn phần	29	1	0	7	2	0
Giảm Natri	31	4	0	20	3	0
Tăng Kali	16	1	0	11	0	0

Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc

Các tác dụng không mong muốn sau đã được ghi nhận trong quá trình sử dụng VOTRIENT sau khi phê duyệt. Các tác dụng này bao gồm các báo cáo tự phát cũng như các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng từ các nghiên cứu đang tiến hành, các nghiên cứu dược lý học lâm sàng và các nghiên cứu thăm dò đối với các chỉ định chưa được phê duyệt

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Không phổ biến Nhiễm trùng (có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính; xem mục *Cảnh báo và thận trọng*)

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm Huyết khối mao mạch (bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và hội chứng tăng ure máu tán huyết xem mục *Cảnh báo và thận trọng*)

Rối loạn hệ thần kinh

Không phổ biến Hội chứng tổn thương não phía sau có khả năng hồi phục (xem mục *Cảnh báo và thận trọng*)

Rối loạn tiêu hóa

Phổ biến Đầy hơi

Không phổ biến Viêm tụy

Rối loạn gan mật

Phổ biến Tăng men Gamma-glutamyl transpeptidase

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Rất phổ biến Đau khớp

Phổ biến Co thắt cơ

Rối loạn mắt

Không phổ biến Bong/ rách võng mạc

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Hiếm gặp

Bệnh phổi kẽ/ Viêm phổi (xem mục *Cảnh báo và thận trọng*)

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

QUÁ LIỀU

VOTRIENT với liều lên tới 2000 mg đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Một mỗi độ 3 (độc tính gây giới hạn liều) và tăng huyết áp độ 3, mỗi biểu hiện đã được ghi nhận ở 1 trong 3 bệnh nhân sử dụng liều 2000 mg và 1000 mg hàng ngày theo thứ tự tương ứng.

Các triệu chứng và dấu hiệu

Hiện nay mới chỉ có kinh nghiệm hạn chế về quá liều của VOTRIENT.

Điều trị

Xử lý tiếp theo phải theo chỉ định lâm sàng hoặc theo các khuyến cáo của Trung tâm chống độc quốc gia, nếu có. Thăm tách máu không được cho rằng sẽ làm tăng sự thải trừ của pazopanib vì pazopanib bài tiết qua thận không đáng kể và do thuốc gắn kết cao với protein huyết tương.

DƯỢC LÝ HỌC LÂM SÀNG

Dược lực học

Mã ATC

Nhóm dược trị liệu: Các tác nhân chống ung thư - Tác nhân ức chế men Protein kinase, mã ATC: L01XE11.

Cơ chế tác dụng

VOTRIENT được sử dụng theo đường uống, là tác nhân ức chế hiệu quả men tyrosine kinase (TKI) tại nhiều điểm đích của các thụ thể 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 yếu tố tế bào gốc (c-KIT), với các giá trị IC_{50} lần lượt tương ứng là 10, 30, 47, 71, 84 và 74 nM. Trong các thử nghiệm tiền lâm sàng, pazopanib ức chế một cách phụ thuộc vào liều dùng trên quá trình phosphoryl hóa tự động cảm ứng bởi các gốc kết hợp trên các thụ thể VEGFR-2, c-Kit và PDGFR- β trong các 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 từ người được ghép dị chủng trên chuột nhắt.

Dược động học Trong một phân tích di truyền - dược học tổng hợp từ 31 nghiên cứu lâm sàng về VOTRIENT sử dụng đơn độc hay phối hợp với các thuốc khác, ALT > 5 lần ULN (NCI CTC mức 3) xảy ra ở 19% các bệnh nhân mang allele *HLA-B*57:01* và 10% với các bệnh nhân không mang allele này. Trong dữ liệu này, 133/2235 (6%) các bệnh nhân mang allele *HLA-B*57:01* (Xem *Cảnh báo và thận trọng*).

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống liều đơn VOTRIENT 800mg cho những bệnh nhân có các khối u đặc, trung vị thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) khoảng $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ là

3,5 giờ (khoảng 1,0-11,9 giờ) và đạt được $AUC_{0-\infty}$ khoảng $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{ml}$. Liều dùng hàng ngày làm tăng AUC_{0-T} từ 1,23 đến 4 lần.

AUC và C_{max} không tăng nhất quán khi tăng liều dùng VOTRIENT trên 800 mg.

Phơi nhiễm toàn thân đối với pazopanib tăng lên khi uống thuốc cùng với thức ăn. Sử dụng VOTRIENT 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, VOTRIENT phải được sử dụng ít nhất 2 giờ sau bữa ăn hoặc 1 giờ trước bữa ăn (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

Uống một liều viên nén VOTRIENT 400 mg đã được nghiền nát làm tăng $AUC_{(0-72)}$ thêm 46% và tăng C_{max} khoảng gấp 2 lần và làm giảm t_{max} 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 phần *Liều dùng và Cách dùng*).

Phân bố

In vivo, pazopanib gắn với protein huyết tương của người trên 99 % không phụ thuộc nồng độ trong khoảng 10-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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

Pazopanib 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 30ml/phút. Nên thận trọng với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút do không có kinh nghiệm sử dụng pazopanib ở nhóm bệnh nhân này (xem phần *Liều dùng và cách 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 các giá trị ALT) sau khi dùng 800mg một lần mỗi ngày là tương tự với giá trị trung vị ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường (xem *Bảng 4*). 800mg VOTRIENT 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 *Liều dùng và cách 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 các giá trị ALT) là 200mg một lần mỗi ngày. Các giá trị trung vị $AUC_{(0-24)}$ và C_{max} ở trạng thái ổn định sau khi dùng 200mg 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 800mg 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 tới 200mg một lần mỗi ngày ở các đối tượng suy gan vừa (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Nặng

Các giá trị trung vị C_{max} và $AUC_{(0-24)}$ ở trạng thái ổn định sau khi dùng 200mg 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 800mg 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 các giá trị ALT) (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Bảng 4: 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} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC (0-24) ($\mu\text{g} \times \text{giờ/ml}$)	Liều khuyến cáo
Chức năng gan bình thường	800 mg một lần mỗi ngày	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg một lần mỗi ngày
Suy chức năng gan nhẹ	800 mg một lần mỗi ngày	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 một lần mỗi ngày	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 một lần mỗi ngày	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Không khuyến cáo

Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

Tính an toàn và hiệu lực của VOTRIENT trên các bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng với giả dược. Các bệnh nhân (N= 435) mắc RCC tiến triển tại chỗ và/hoặc di căn được phân ngẫu nhiên để sử dụng VOTRIENT 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 thời gian sống còn không tiến triển bệnh (PFS) và tiêu chí đánh giá phụ chủ yếu là sống còn toàn bộ (OS). Các mục tiêu khác là đánh giá tỉ lệ đáp ứng toàn bộ và thời gian đáp ứng.

Từ tổng số 435 bệnh nhân trong nghiên cứu này, 233 bệnh nhân chưa từng được điều trị và 202 bệnh nhân được điều trị bước hai, những bệnh nhân này đã được sử dụng phác đồ dựa trên IL-2 hoặc INF α trước đó. Thể trạng của bệnh nhân (ECOG) tương tự nhau giữa nhóm VOTRIENT và nhóm giả dược (ECOG 0: 42 % so với 41 %, ECOG 1: 58 % so với 59 %). Tất cả các bệnh nhân có kết quả mô học là tế bào sáng hoặc chủ yếu là tế bào sáng. Khoảng một nửa số bệnh nhân có di căn ở 3 cơ quan hoặc nhiều hơn và phần lớn có di căn phổi (74 %), và/hoặc hạch bạch huyết (54 %) khi bắt đầu nghiên cứu.

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

Các tỉ lệ là tương tự trong mỗi nhóm về số bệnh nhân trước đó đã được phẫu thuật cắt bỏ thận (89% trong nhóm VOTRIENT và 88% trong nhóm giả dược) và/hoặc trước đó đã được xạ trị (22% trong nhóm VOTRIENT và 15% trong nhóm giả dược).

Phân tích ban đầu về tiêu chí nghiên cứu chính PFS được dựa trên việc đánh giá bệnh tật thông qua Nhóm xem xét xạ trị độc lập trên toàn bộ quần thể nghiên cứu (cả ở các bệnh nhân điều trị bước 1 và bước 2).

Bảng 5 Các Kết quả về Hiệu quả Toàn bộ trên RCC đánh giá bởi Ủy ban Đánh giá Độc lập (IRC) (VEG105192)

Tiêu chí/ Quần thể nghiên cứu	VOTRIENT	Giả dược	HR (95 % CI)	P (một bên)
PFS				
Giá trị trung vị (tháng)				
Toàn bộ bệnh nhân	N=290 9,2	N=145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Nhóm chưa được điều trị trước đó	N=155 11,1	N=78 2,8	0,40 (0,27; 0,60)	<0,0000001
Nhóm đã được điều trị trước đó với Cytokine	N=135 7,4	N=67 4,2	0,54 (0,35; 0,84)	<0,001
Tỉ lệ đáp ứng % (95 % CI)				
Toàn bộ bệnh nhân	N=290 30 (25,1; 35,6)	N=145 3 (0,5; 6,4)	-	<0,001

CI: khoảng tin cậy; HR: tỉ số rủi ro; ITT: Dự định điều trị; PFS: Thời gian sống còn không tiến triển

bệnh.

Đối với các bệnh nhân đã đáp ứng với điều trị, trung vị của thời gian đáp ứng là 58,7 tuần theo đánh giá độc lập. Dữ liệu trung vị sống còn toàn bộ (OS) ở đề cương có xác định phân tích sống còn 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 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên trong nhóm VOTRIENT và nhóm giả dược. Các kết quả OS có xu hướng thiên lệch vì 54% bệnh nhân trong nhóm giả dược cũng dùng VOTRIENT trong phần nghiên cứu mở rộng sau khi bệnh tiến triển. Có 66% bệnh nhân nhóm giả dược nhận trị liệu sau nghiên cứu so với 30% bệnh nhân nhóm VOTRIENT.

Trong một nghiên cứu then chốt, các đánh giá về Chất lượng cuộc sống (QoL) được dựa trên thang điểm tự báo cáo làm mù từ hai bảng câu hỏi được thiết kế phù hợp theo đề cương nghiên cứu, EORTC QLQ-C30 và EuroQoL EQ-5D. Phân tích được dựa trên những bệnh nhân tiếp tục được điều trị trong cả 2 nhóm, trước khi có tiến triển bệnh. Các đánh giá đã cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm được điều trị với VOTRIENT hoặc nhóm giả dược ($p > 0,05$), điều này chỉ ra rằng không có ảnh hưởng tiêu cực của VOTRIENT trên Chất lượng cuộc sống.

Trong một nghiên cứu Pha 2 trên 225 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng tái phát tại chỗ hoặc di căn, tỉ lệ đáp ứng là 35 % và trung vị thời gian đáp ứng là 68 tuần theo đánh giá độc lập.

Tính an toàn, hiệu quả và chất lượng cuộc sống của VOTRIENT 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, các bệnh nhân (N=1110) ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) tiến triển tại chỗ và/hoặc di căn đã không dùng liệu pháp toàn thân trước đó, được cho dùng ngẫu nhiên VOTRIENT 800 mg một lần mỗi ngày liên tục hoặc sunitinib 50 mg một lần mỗi ngày theo chu kỳ 6 tuần trong đó 4 tuần điều trị theo sau 2 tuần không điều trị.

Mục tiêu chính của nghiên cứu này là để đánh giá và so sánh PFS ở bệnh nhân được điều trị với VOTRIENT với bệnh nhân được điều trị với sunitinib. Đặc điểm nhân khẩu học là tương tự giữa hai nhóm điều trị. Đặc điểm bệnh tại thời điểm chẩn đoán ban đầu và khi sàng lọc là cân bằng giữa hai 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 của nó về PFS và cho thấy VOTRIENT không thua kém so với sunitinib, do giới hạn trên của 95% CI đối với tỉ số rủi ro là thấp hơn giới hạn không thua kém xác định theo đề cương là 1,25. Các kết quả về hiệu quả toàn bộ được tổng kết trong Bảng 6.

Bảng 6: Các kết quả về Hiệu quả toàn bộ (VEG108844)

Tiêu chí	VOTRIENT N=557	Sunitinib N=553	HR (95 % CI)
PFS			
Toàn bộ			

Trung vị (tháng) (95 % CI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	
			1,047 (0,898;1,220)
Sống còn toàn bộ			
Trung vị (tháng) (95 % CI)	28,3 26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	
			0,915 ^a (0,786; 1,065)

HR = Tỷ số rủi ro; ITT: Dự định điều trị; PFS: Thời gian sống còn không tiến triển bệnh dựa trên đánh giá của Ủy ban đánh giá độc lập (IRC).

^a Giá trị P = 0,245 (2 bên)

Ung thư phần mềm (STS)

Hiệu quả và an toàn của VOTRIENT 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 phần mềm tiến triển đã được cho dùng ngẫu nhiên VOTRIENT 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 phần mềm được phép tham gia vào nghiên cứu, do đó hiệu quả và tính an toàn của VOTRIENT chỉ coi như được thiết lập cho các bệnh nhân mắc các phân nhóm ung thư phần mềm này và điều trị với VOTRIENT 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 nhày, sacôm sợi dạng biểu mô xơ cứng (sclerosing epithelioid fibrosarcoma), các khối u sợi đơn độc ác tính (malignant solitary fibrous tumours)), 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 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, phần 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 Ewing/ các khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy (PNET), các khối u vỏ não/thần 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 VOTRIENT 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 VOTRIENT) 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 VOTRIENT). 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 VOTRIENT [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 7: Các kết quả về Hiệu quả toàn bộ trên STS theo đánh giá độc lập (VEG110727)

Tiêu chí / Quần thể nghiên cứu	VOTRIENT	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
Các phân nhóm STS khác	N = 112	N = 61		
Trung vị (tuần)	20,1	4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
Sống còn toàn bộ				

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

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Khả năng gây ung thư, gây đột biến gen, gây suy giảm khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu tiền hành trong 2 năm về khả năng gây ung thư với pazopanib, đã có ghi nhận tăng số lượng u tuyến gan ở chuột nhắt và ung thư biểu mô tá tràng ở chuột cống. Dựa vào bệnh sinh học của đặc trưng ở loài gặm nhấm và cơ chế cho những phát hiện này, chúng không được coi như là biểu hiện của tăng nguy cơ ung thư đối với những bệnh nhân đang sử dụng VOTRIENT.

Pazopanib không gây ra các tổn thương gen khi được thử trong các thử nghiệm về độc tính trên gen (phân tích Ames, phân tích sai lạc nhiễm sắc thể tế bào lympho ngoại vi trên người và thử nghiệm *in vivo* vi nhân trên chuột cống).

Ở chuột cống cái, khả năng sinh sản bị suy giảm bao gồm gia tăng mất phôi trước và sau làm tổ, tiêu phôi sớm, đã được ghi nhận ở liều ≥ 10 mg/kg/ngày (khoảng 0,2 lần mức độ phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC). Giảm hoàng thể đã được ghi nhận ở khi khi sử dụng liều 500 mg/kg/ngày trong khoảng thời gian kéo dài tới 34 tuần, ở chuột nhắt khi sử

dụng liều ≥ 100 mg/kg/ngày trong 13 tuần và teo buồng trứng được ghi nhận ở chuột cống khi sử dụng liều 300 mg/kg/ngày trong 26 tuần (lần lượt tương đương khoảng 0,6; 1,4 và 0,9 lần mức độ phơi nhiễm lâm sàng trên người dựa trên AUC).

Pazopanib không tác động tới khả năng giao phối hay sinh sản trên chuột cống đực. Tuy nhiên quan sát thấy có sự giảm tỉ lệ sinh tinh trùng, khả năng di chuyển của tinh trùng, và mật độ tinh trùng trong mào tinh hoàn và tinh hoàn sau khi sử dụng liều ≥ 100 mg/kg/ngày (khoảng 0,5 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC) trong 15 tuần. Sau 26 tuần sử dụng thuốc có sự giảm trọng lượng tinh hoàn và mào tinh, teo và thoái hóa tinh hoàn với tinh trạng không có tinh trùng, giảm số lượng tinh trùng và thay đổi dạng sàng ở mào tinh hoàn của chuột cống đực khi sử dụng liều ≥ 30 mg/kg/ngày (khoảng 0,4 lần mức độ phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC).

Pazopanib có tác động gây quái thai (bao gồm các dị tật trên tim mạch và chậm cốt hóa), làm giảm trọng lượng thai, và chết phôi ở chuột cống ở các mức liều ≥ 3 mg/kg/ngày (khoảng 0,1 lần mức độ phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC). Ở thỏ, độc tính trên mẹ (giảm cân nặng, giảm tiêu thụ thức ăn, và sảy thai) đã được ghi nhận ở liều ≥ 30 mg/kg/ngày (khoảng 0,007 lần mức độ phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC), trong khi đó trọng lượng thai bị giảm ở các liều ≥ 3 mg/kg/ngày (xem phần *Thời kỳ Mang thai và Cho con bú, phần Cảnh báo và thận trọng*).

Độc tính trên động vật và/hoặc Tính chất dược lý

Trong các nghiên cứu về độc tính trên chuột cống, thuốc có tác dụng trên một số mô (xương, răng, tủy xương, đế móng, cơ quan sinh sản, các mô thuộc về máu, thận, tuyến thượng thận, hạch bạch huyết, tuyến yên và tụy) phù hợp với sự ức chế VEGFR và/hoặc sự gián đoạn đường dẫn truyền tín hiệu VEGF ở mức liều 3 mg/kg/ngày (khoảng 0,1 lần mức độ phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC).

Các tác dụng trên gan bao gồm tăng nhẹ các men transaminase gan ở loài gặm nhấm và tăng bilirubin ở loài khỉ mà không kèm theo thay đổi mô bệnh học ở mức liều tạo ra mức phơi nhiễm toàn thân tương ứng với khoảng 0,1 và 0,6 lần mức độ phơi nhiễm lâm sàng ở người.

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 với những thay đổi trên xương, khí quản, răng, thượng thận, tụy, dạ dày, tá tràng, hạch bạch huyết, tuyến vú ở con đực và cơ quan sinh sản. Ở chuột cống, cai sữa xảy ra ở ngày 21 sau sinh tương đương với khoảng 2 tuổi ở người. 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 phần *Cảnh báo và Thận trọng*).

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

SẢN XUẤT BỞI

Glaxo Operations UK Limited,

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ,
United Kingdom



ĐÓNG GÓI BỞI

Glaxo Wellcome S.A.,

Avda. de Extremadura, 3,
09400 - Aranda de Duero, Burgos, Spain

VOTRIENT là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GSK group of companies.

Dựa trên IPI 14 ngày 28 tháng 07 năm 2015 VOTTAB 0616-14/280715



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng