

เอกสารกำกับยาที่มีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ กรุณาอ่านเอกสารกำกับยาทุกครั้งก่อนใช้ยา

 **NOVARTIS**

Votrient®

โวเทรียนท์

สารต้านมะเร็ง-ตัวยับยั้งเอนไซม์ protein kinase

รูปแบบเภสัชภัณฑ์และส่วนประกอบ

รูปแบบทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดความแรง 200 มก. ประกอบด้วย pazopanib hydrochloride 216.7 มก. เทียบเท่า pazopanib ในรูปแบบอิสระ 200 มก.

ยาเม็ดความแรง 400 มก. ประกอบด้วย pazopanib hydrochloride 433.4 มก. เทียบเท่า pazopanib ในรูปแบบอิสระ 400 มก.

ส่วนประกอบอื่นๆ

ยาเม็ดแกน

Magnesium stearate; Microcrystalline cellulose; Povidone (K30); Sodium starch glycollate

ฟิล์มเคลือบยาเม็ด

ความแรง 200 มก. (Opadry Pink): Hypromellose; Iron Oxide Red (E172); Macrogol / PEG 400; Polysorbate 80; Titanium dioxide (E171)

ความแรง 400 มก. (Opadry White): Hypromellose; Macrogol / PEG 400; Polysorbate 80; Titanium dioxide (E171)

ข้อบ่งใช้

มะเร็งของเซลล์ไต (RCC)

Votrient มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษามะเร็งของเซลล์ไตระยะลุกลาม (RCC)

มะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน (STS)

Votrient มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน (STS) ระยะลุกลามที่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อน

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในกลุ่มผู้ป่วยไม่รวมผู้ป่วยโรคมะเร็งของเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ทางเดินอาหาร (GIST) หรือมะเร็ง sarcoma ของเซลล์ไขมัน (adipocytic STS)

ขนาดยาและวิธีใช้

ขนาดยา

กลุ่มผู้ป่วยทั่วไป

ขนาดยาที่แนะนำของ Votrient คือ 800 มก. วันละครั้ง (โปรดดู วิธีใช้)

การปรับขนาดยา

การปรับขนาดยาไม่ว่าจะเพิ่มหรือลดลงควรปรับเป็นขั้นๆ ครั้งละ 200 มก. โดยขึ้นกับความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้เพื่อการบริหารจัดการอาการไม่พึงประสงค์ ไม่ควรใช้ยา Votrient เกินวันละ 800 มก.

กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่คาดว่าการทำงานของไตบกพร่องจะมีผลเกี่ยวข้องกับทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Votrient ซึ่งมีการขับออกของ pazopanib และเมตาบอไลต์ต่างๆ ทางไตต่ำ (โปรดดู เภสัชวิทยาคลินิก-เภสัชจลนศาสตร์-การกำจัดยา) ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องไม่มีผลต่อปริมาณยา pazopanib ที่ได้รับและไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance ≥ 30 มล./นาที ยังไม่มีประสบการณ์ของการใช้ Votrient ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรงหรือผู้ป่วยที่กำลังทำ peritoneal dialysis หรือ hemodialysis ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ Votrient ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาอย่างสมบูรณ์ถึงความปลอดภัยและเภสัชจลนศาสตร์ของ Votrient ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอยู่ก่อนแล้ว (โปรดดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเพียงเล็กน้อยโดยดูจากค่าของเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) และ bilirubin (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา)

ควรลดขนาดยา Votrient ลงและใช้ยาในขนาด 200 มก. ต่อวันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (โปรดดู เกสซ์วิททยาคลินิก)

ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง (total bilirubin มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ [X ULN] ไม่ว่าค่า ALT จะอยู่ในระดับใด) ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ Votrient ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

- **ผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)**

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Votrient ในเด็ก (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง และข้อมูลด้านความปลอดภัยก่อนการใช้ทางคลินิก)

- **ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)**

ไม่ต้องปรับขนาดยา ความถี่ของการให้ยา หรือวิธีการให้ยาในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี

วิธีใช้

ไม่ควรรับประทาน Votrient พร้อมอาหาร (ควรรับประทานอย่างน้อย 1 ชม. ก่อนอาหาร หรือ 2 ชม. หลังอาหาร) (โปรดดู อันตรกิริยา และ เกสซ์วิททยาคลินิก) ควรรับประทาน Votrient ทั้งเม็ดพร้อมน้ำ และห้ามหักหรือบดเม็ดยา (โปรดดู เกสซ์วิททยาคลินิก-เภสัชจลนศาสตร์) หากลืมรับประทานยา ไม่ควรรับประทานยาทดแทนหากมีเวลาน้อยกว่า 12 ชม. ก่อนที่จะต้องรับประทานยาครั้งถัดไป

ข้อห้ามใช้

ไม่มี

คำเตือนและข้อควรระวัง

ผลต่อตับ

มีรายงานกรณีของตับวาย (รวมถึงการเสียชีวิต) ในระหว่างการใช้ Votrient ในการศึกษาทางคลินิกด้วย Votrient พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase (ALT, aspartate aminotransferase [AST]) และ bilirubin (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) ส่วนใหญ่มีรายงานการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT และ AST โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alkaline phosphatase หรือ bilirubin ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีอาจเพิ่มความเสี่ยงของการมีเอนไซม์ ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) สำหรับผู้ป่วยที่มีแอลลีล HLA-B*57:01 จะมีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา Votrient ดังนั้นควรเฝ้าระวังติดตามการทำงานของตับในผู้ที่ได้รับยา Votrient ทุกรายโดยไม่คำนึงถึงจีโนไทป์หรืออายุ (โปรดดู เกสซ์วิททยาคลินิก) ส่วนใหญ่แล้ว (มากกว่า 90%) การเพิ่มขึ้นอย่างมากของเอนไซม์ transaminase ในระดับใดๆ ก็ตามเกิดขึ้นในช่วง 18 สัปดาห์แรก ระดับการเพิ่มขึ้น

เป็นไปตามเกณฑ์ของ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events ฉบับที่ 3 (NCI CTCAE)

ควรตรวจการทำงานของตับตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาด้วย Votrient และในสัปดาห์ที่ 3, 5, 7 และ 9 หลังจากนั้นควรมีการติดตามในเดือนที่ 3 และ 4 และตรวจเพิ่มเติมหากมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ควรมีการตรวจการทำงานของตับเป็นระยะๆ อย่างต่อเนื่องหลังจากเดือนที่ 4

เกณฑ์ดังต่อไปนี้ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า baseline ของ total bilirubin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของ ULN และมี AST และ ALT น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของ ULN

- ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ ALT เพียงค่าเดียวจนอยู่ระหว่าง 3 เท่าของ ULN และ 8 เท่าของ ULN อาจใช้ยา Votrient ต่อไปได้ร่วมกับการเฝ้าระวังติดตามการทำงานของตับทุกสัปดาห์จน ALT กลับสู่ระดับ 1 ของ NCI CTCAE หรือกลับสู่ค่า baseline
- ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ ALT จนมากกว่า 8 เท่าของ ULN ควรพักการใช้ยา Votrient จนกว่าเอนไซม์ transaminase กลับสู่ระดับ 1 ของ NCI CTCAE หรือกลับสู่ค่า baseline ถ้าประโยชน์ของการกลับมารักษาด้วย Votrient มีมากกว่าความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับ ให้กลับมารักษาด้วยยา Votrient ในขนาดยาที่ลดลงคือ 400 มก. วันละครั้ง และตรวจระดับเอนไซม์ในซีรัมของตับทุกสัปดาห์เป็นเวลา 8 สัปดาห์ (โปรดดู ขนาดยาและวิธีใช้) หลังจากเริ่มให้ Votrient อีกครั้ง ถ้ามีการเพิ่มขึ้นของ ALT มากกว่า 3 เท่าของ ULN อีกควรหยุดยา Votrient อย่างถาวร
- ถ้ามีการเพิ่มขึ้นของ ALT จนมากกว่า 3 เท่าของ ULN เกิดขึ้นร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ bilirubin มากกว่า 2 เท่าของ ULN ควรหยุดยา Votrient อย่างถาวร ควรติดตามผู้ป่วยจนกว่า ALT จะกลับสู่ระดับ 1 ของ NCI CTCAE หรือกลับสู่ค่า baseline Votrient เป็นตัวยับยั้ง UGT1A1 ผู้ป่วยที่เป็น Gilbert's syndrome อาจพบ indirect (unconjugated) bilirubin ในเลือดสูงเล็กน้อย ผู้ป่วยที่มี indirect bilirubin เพิ่มขึ้นในเลือดเพียงเล็กน้อยและผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นหรือสงสัยว่าเป็น Gilbert's syndrome ที่มีการเพิ่มขึ้นของ ALT มากกว่า 3 เท่าของ ULN ควรได้รับการรักษาตามคำแนะนำ เช่นเดียวกับเมื่อมีการเพิ่มขึ้นของ ALT เดียวๆ เพียงค่าเดียว

การใช้ยา Votrient ร่วมกับ simvastatin จะเพิ่มความเสี่ยงของการมีค่า ALT เพิ่มขึ้น (โปรดดู อันตรกิริยา) และควรใช้ยาอย่างระมัดระวังและควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

นอกเหนือจากการแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเพียงเล็กน้อยได้รับการรักษาด้วย Votrient 800 มก. วันละครั้ง และลดขนาดยาที่เริ่มให้ครั้งแรกเป็น 200 มก. ต่อวันสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง ยังไม่มีคำแนะนำเพิ่มเติมสำหรับการปรับขนาดยาตามผลของการทำงานของตับในซีรัมในระหว่างการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอยู่ก่อนแล้ว

ความดันโลหิตสูง

ในการศึกษาทางคลินิกของ Votrient พบการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงรวมทั้งการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤต ควรควบคุมความดันโลหิตเป็นอย่างดีก่อนเริ่มการรักษาด้วย Votrient ควรติดตามภาวะความดันโลหิตสูงของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา (ไม่นานเกินกว่า 1 สัปดาห์ หลังจากเริ่มต้นให้ยา Votrient) และหลังจากนั้นควรตรวจอีกบ่อยๆ เพื่อให้แน่ใจว่าควบคุมความดันโลหิตได้ และให้การรักษาทันทีด้วยยามาตรฐานที่ใช้ต้านความดันโลหิตสูงร่วมกับการลดขนาดยา Votrient หรือหยุดให้ยาแล้วแต่เหตุผลทางคลินิก (โปรคดู ขนาดยาและวิธีใช้ และอาการไม่พึงประสงค์) ความดันโลหิตสูง (ค่าความดันตัวบน ≥ 150 มม.ปรอท หรือความดันตัวล่าง ≥ 100 มม.ปรอท) เกิดขึ้นในช่วงเริ่มต้นการรักษาด้วยยา Votrient (ประมาณ 40% ของกรณีเกิดขึ้นภายในวันที่ 9 และประมาณ 90% ของกรณีเกิดขึ้นใน 18 สัปดาห์แรก) ควรหยุดยา Votrient ถ้ามีหลักฐานว่าเกิดความดันโลหิตสูงขึ้นวิกฤต หรือถ้าความดันโลหิตสูงรุนแรงและยังเป็นอยู่ แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสูงและลดขนาดยา Votrient แล้วก็ตาม

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/ Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)

มีรายงานพบกลุ่มอาการ PRES/RPLS ซึ่งสัมพันธ์กับ Votrient กลุ่มอาการ PRES/RPLS อาจแสดงอาการปวดศีรษะ ความดันสูง ชัก เลื่อยชา สับสน ตามองไม่เห็น และความผิดปกติอื่นๆ ทางสายตา และระบบประสาท และสามารถทำให้เสียชีวิตได้ ควรหยุดใช้ยา Votrient อย่างถาวรในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการ PRES/RPLS

โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (Interstitial Lung Disease) หรือโรคปอดอักเสบ (Pneumonitis)

โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบเป็นโรคที่ทำให้เสียชีวิตได้ซึ่งมีรายงานว่าสัมพันธ์กับการใช้ยา Votrient (โปรคดู อาการไม่พึงประสงค์) ควรเฝ้าระวังติดตามผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางปอดที่บ่งบอกถึงโรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบหรือโรคปอดอักเสบ และให้หยุดใช้ยา Votrient ในผู้ป่วยที่เกิดโรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบหรือโรคปอดอักเสบ

หัวใจทำงานผิดปกติ

ในการศึกษาทางคลินิกของ Votrient พบเหตุการณ์ของหัวใจทำงานผิดปกติ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ชนิดเลือดคั่งและการลดลงของสัดส่วนการสูบน้ำโลหิตของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) ในการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งของเซลล์ไตโดยเปรียบเทียบยา Votrient กับยา sunitinib ในอาสาสมัครที่มีการวัดค่า LVEF ทั้งก่อนและติดตามระหว่างทำการศึกษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Votrient เกิดกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติร้อยละ 13 (47/362) เทียบกับร้อยละ 11 (42/369) ในกลุ่มที่ได้รับ sunitinib มีรายงานการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดเลือดคั่งร้อยละ 0.5 ในแต่ละกลุ่ม และในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ใน

โรคมะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน มีรายงานการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดเลือดคั่ง 3 ราย จากผู้ป่วย 240 ราย (1%) ในการศึกษาที่พบการลดลงของ LVEF ใน 11% (16/142) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Votrient ที่มีการวัดค่าที่ post-baseline เปรียบเทียบกับ 5% (2/40) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วย 14 ใน 16 รายนี้ในกลุ่มที่ได้รับยา Votrient มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วยอยู่แล้วซึ่งอาจทำให้หัวใจทำงานผิดปกติมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง (เช่น ผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม anthracycline) โดยการเพิ่ม after-load ของหัวใจ ควรตรวจวัดความดันโลหิตร่วมกับการรักษาทันทีด้วยยาลดความดันโลหิตและการปรับขนาดยา Votrient (พักการใช้ยาและเริ่มให้ยาอีกครั้งด้วยขนาดยาลดลงตามการพิจารณาทางคลินิก) ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างระมัดระวังถึงอาการทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดเลือดคั่ง ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดหัวใจทำงานผิดปกติควรได้รับการตรวจวัดค่า LVEF ก่อนเริ่มใช้ยาและตรวจวัดอีกเป็นระยะๆ

QT ยาวขึ้น และ Torsade de Pointes

ในการศึกษาทางคลินิกของ Votrient พบเกิด QT ยาวขึ้น หรือ Torsade de Pointes เกิดขึ้น (โปรดดูอาการไม่พึงประสงค์) ควรใช้ Votrient ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเกิด QT ยาวขึ้น ผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือยาอื่นๆ ที่อาจทำให้ช่วง QT ยาวขึ้น หรือผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่ก่อนแล้ว เมื่อใช้ Votrient แนะนำให้ตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจเมื่อเริ่มต้นการรักษาเป็นมาตรฐานและต่อไปเป็นระยะๆ และรักษาระดับ electrolyte (แคลเซียม แมกนีเซียม โพแทสเซียม) ให้อยู่ในช่วงปกติ

ภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันจากลิ่มเลือด

ในการศึกษาทางคลินิกของ Votrient พบเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย ปวดเค้นอก (angina) โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากการขาดเลือด (ischemic stroke) และการขาดเลือดชั่วคราว (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) พบการเสียชีวิต ควรใช้ Votrient ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดอุดตันเพิ่มขึ้น หรือผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะหลอดเลือดอุดตัน ยังไม่เคยมีการศึกษาของ Votrient ในผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวนี้ใน 6 เดือนก่อน การตัดสินใจในการรักษาควรทำบนพื้นฐานของการประเมินประโยชน์/ความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด

ในการศึกษาทางคลินิกของ Votrient พบภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ และหลอดเลือดในปอดอุดตันที่ทำให้เสียชีวิต พบอุบัติการณ์ดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วย STS (5%) สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วย RCC (2%)

ภาวะหลอดเลือดแดงเล็กและหลอดเลือดฝอยอุดตันจากลิมเลือด (TMA)

มีรายงานการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงเล็กและหลอดเลือดฝอยอุดตันจากลิมเลือด (TMA) ในการศึกษาทางคลินิกของการใช้ Votrient เพียงอย่างเดียว ในการใช้ร่วมกับ bevacizumab และในการใช้ร่วมกับ topotecan (โปรดรู อากาโรไม่พึงประสงค์) ควรหยุดใช้ยา Votrient อย่างถาวรในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ TMA หลังจากหยุดยาพบว่าผลของภาวะ TMA สามารถกลับเป็นปกติได้ ไม่มีข้อบ่งชี้ของ Votrient ร่วมกับยาตัวอื่นๆ

เลือดออก

ในการศึกษาทางคลินิกของ Votrient มีรายงานการเกิดเลือดออก (โปรดรู อากาโรไม่พึงประสงค์) พบการเสียชีวิตจากการเกิดเลือดออก ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ Votrient ในผู้ป่วยที่มีประวัติไอเป็นเลือด เลือดออกในสมอง หรือเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้อย่างมีนัยสำคัญในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา ควรใช้ Votrient ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญของการเกิดเลือดออก

ผนังหลอดเลือดแดงโป่งพองและชั้นของผนังหลอดเลือดแดงแยกออกจากกัน (Aneurysms and Artery dissections)

มีรายงานการเกิดผนังหลอดเลือดแดงโป่งพองและชั้นของผนังหลอดเลือดแดงแยกออกจากกัน ที่มีความสัมพันธ์กับตัวยับยั้ง VEGF pathway รวมถึง Votrient (โปรดรู อากาโรไม่พึงประสงค์) การใช้ตัวยับยั้ง VEGF pathway ในผู้ป่วยทั้งที่มีหรือไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงอาจส่งเสริมให้เกิดผนังหลอดเลือดแดงโป่งพอง และ/หรือ ชั้นของผนังหลอดเลือดแดงแยกออกจากกัน จึงควรพิจารณาความเสี่ยงนี้ อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง หรือมีประวัติการเกิดผนังหลอดเลือดแดงโป่งพอง ก่อนเริ่มใช้ Votrient

กระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ และการเกิด fistula

ในการศึกษาทางคลินิกของ Votrient พบกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ หรือการเกิด fistula (โปรดรู อากาโรไม่พึงประสงค์) พบการเสียชีวิตจากการเกิดการทะลุ ควรใช้ Votrient ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ หรือการเกิด fistula

การรักษาบาดแผล

ไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงผลของ Votrient ต่อการรักษาบาดแผล เนื่องจากตัวยับยั้ง vascular endothelial growth factor อาจทำให้การรักษาบาดแผลผิดปกติ ควรหยุดการรักษาด้วย Votrient อย่างน้อย 7 วันก่อนการผ่าตัด การตัดลิ้นหัวใจที่จะรักษาต่อด้วย Votrient หลังจากการผ่าตัดควรขึ้นกับการตัดสินใจทางคลินิกต่อผลการรักษาบาดแผลว่าหายดีหรือยัง ควรหยุดยา Votrient ในผู้ป่วยที่มีแผลเปิด (wound dehiscence)

ภาวะขาดโพรอดีฮอร์โมน

ในการศึกษาทางคลินิกของ Votrient พบเกิดภาวะขาดโพรอดีฮอร์โมน (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) แนะนำให้มีการเฝ้าติดตามการทำงานของต่อมโพรอดีแบบเชิงรุก

โปรตีนในปัสสาวะ

จากการศึกษาทางคลินิกของ Votrient พบโปรตีนในปัสสาวะ (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) แนะนำให้มีการตรวจปัสสาวะเมื่อเริ่มต้นการรักษาเป็นมาตรฐานและต่อไปเป็นระยะๆ ระหว่างการรักษา และควรติดตามว่าผู้ป่วยกำลังมีภาวะโปรตีนในปัสสาวะที่เลวร้ายขึ้นหรือไม่ ควรหยุด Votrient ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางไต (nephrotic syndrome) เกิดขึ้น

การสลายตัวของเซลล์มะเร็ง

มีรายงานการเกิดการสลายตัวของเซลล์มะเร็ง รวมถึงกรณีที่เกี่ยวข้องชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Votrient (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดการสลายตัวของเซลล์มะเร็ง โดยทั่วไปจะมีการเจริญเติบโตของมะเร็งอย่างรวดเร็ว มีปริมาณเซลล์มะเร็งมาก การทำงานของไตบกพร่อง หรือมีภาวะขาดน้ำ ควรพิจารณามาตรการป้องกันก่อนเริ่มใช้ Votrient เช่น การรักษาระดับกรดยูริกในเลือดสูงและการให้สารน้ำผ่านทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด และได้รับการรักษาตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก

การติดเชื้อ

มีรายงานการติดเชื้ออย่างรุนแรง (ทั้งที่มีหรือไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ) ซึ่งในบางรายถึงกับทำให้เสียชีวิต

การใช้ยาร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดที่ให้เข้าสู่ร่างกาย (systemic) ชนิดอื่น

การศึกษาทางคลินิกของ Votrient ในการให้ร่วมกับ pemetrexed (สำหรับมะเร็งปอดชนิด non-small cell) lapatinib (สำหรับมะเร็งปากมดลูก) และ pembrolizumab (สำหรับมะเร็งของเซลล์ไทรอยด์ระยะลุกลาม) ถูกยกเลิกก่อนกำหนดเนื่องจากความกังวลเกี่ยวกับการเพิ่มขึ้นของความเป็นพิษ และ/หรือการเสียชีวิต และยังไม่มีการกำหนดขนาดยาของการให้ยาร่วมกันที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิผลของแผนการรักษาเหล่านี้ Votrient ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการให้ร่วมกับยารักษามะเร็งอื่นๆ

ความเป็นพิษต่อสัตว์ที่ยังไม่เจริญเติบโตเต็มที่

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ Votrient ทำให้เกิดผลอย่างรุนแรงต่อการเจริญเติบโตของอวัยวะและการเจริญเติบโตเต็มที่ของอวัยวะในระหว่างการพัฒนาหลังการคลอดในช่วงแรก (โปรดดู ข้อมูลด้านความปลอดภัยก่อนการใช้ทางคลินิก) จึงไม่ควรให้ยา Votrient แก่ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี

การตั้งครรภ์

การศึกษาทางพรีคลินิกในสัตว์แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (โพรดดู การตั้งครรภ์) จากการศึกษาด้านการสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลองและจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา Votrient อาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อสตรีมีครรภ์ได้รับยานี้ สตรีมีครรภ์ควรได้รับคำแนะนำถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์ สตรีในวัยที่สามารถตั้งครรภ์ได้ควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย Votrient (โพรดดู การตั้งครรภ์ สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์)

อันตรกิริยา: ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp) หรือ breast cancer resistance protein (BCRP) เนื่องจากความเสี่ยงในการเพิ่มปริมาณ Votrient (โพรดดู อันตรกิริยา) ควรพิจารณาใช้ทางเลือกอื่นโดยการใช้ยาที่ไม่มีหรือมีการยับยั้งของ CYP3A4, P-gp หรือ BCRP ที่น้อยร่วมด้วย

การขับขี้และการใช้เครื่องจักรกล: ยังไม่มีการศึกษาเพื่อตรวจสอบผลของ Votrient ต่อความสามารถในการขับขี้หรือการทำงานกับเครื่องจักรกล จากเภสัชวิทยา Votrient ไม่คาดว่าจะมีผลที่เป็นอันตรายต่อการทำกิจกรรมเหล่านี้ ควรคำนึงถึงสถานะทางคลินิกของผู้ป่วยและลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ของ Votrient เมื่อพิจารณาถึงความสามารถของผู้ป่วยในการทำงานที่อาศัยการตัดสินใจ การเคลื่อนไหว และทักษะในการเรียนรู้

อาการไม่พึงประสงค์

สรุปข้อมูลความปลอดภัย

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Votrient ในการรักษามะเร็งของเซลล์ไต (RCC) ถูกประเมินจากการศึกษา randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของเซลล์ไตเฉพาะที่ระยะลุกลามและ/หรือแพร่กระจาย ถูกสุ่มให้ Votrient 800 มก. วันละครั้ง (จำนวน 290 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 145 ราย) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาเป็น 7.4 เดือนสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Votrient และ 3.8 เดือนสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา Votrient ในการรักษามะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อนในการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre ผู้ป่วยโรคมะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อนระยะลุกลาม (จำนวน 369 ราย) ที่เคยได้รับการรักษาด้วย anthracycline มาก่อนหน้านี้ หรือผู้ที่ไม่เหมาะสมกับการรักษาด้วยยาดังกล่าวจะถูกสุ่มให้ได้รับยา Votrient 800 มก. วันละครั้ง (จำนวน 246 ราย) หรือได้รับยาหลอก (จำนวน 123 ราย) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาเท่ากับ 4.5 เดือน สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา Votrient และเท่ากับ 1.9 เดือน สำหรับ

กลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้จำแนกตามระบบอวัยวะในร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA

ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก

อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก (ตารางที่ 1) จำแนกตามระบบอวัยวะในร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA นอกจากนี้ กลุ่มความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ใช้เกณฑ์ต่อไปนี้ (CIOMS III) ในการรายงาน: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$); พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$); พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$); พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$); พบน้อยมาก ($< 1/10,000$)

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการศึกษาในโรคมะเร็งของเซลล์ไต (VEG105192) และ มะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน (VEG110727) โดยจำแนกตามอวัยวะและความถี่ในการเกิด

อาการไม่พึงประสงค์	การจำแนกความถี่	
	มะเร็งของเซลล์ไต จำนวน 290 ราย	มะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน จำนวน 240 ราย
เนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง เนื้องอกที่เป็นมะเร็งและเนื้องอกที่ระบุไม่ได้ (รวมถึง ถุงน้ำและติ่งเนื้อ)		
อาการปวดที่เกิดจากเนื้องอก รวมถึงอาการปวดที่มาจากการรักษา	◆	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง		
นิวโทรฟิลต่ำ	พบบ่อย	◆
เกล็ดเลือดต่ำ	พบบ่อย	◆
ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ		
ภาวะไทรอยด์ต่ำ*	พบบ่อย	พบบ่อย
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ		
เบื่ออาหาร	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของระบบประสาท		
เวียนศีรษะ	◆	พบบ่อยมาก
การรับรสเสื่อม	พบบ่อย	พบบ่อยมาก
ปวดศีรษะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
สมองขาดเลือดเนื่องจากเส้นเลือดอุดตัน*	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว*	พบบ่อย	◆
เลือดออกในสมอง*	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติทางจิต		
นอนไม่หลับ	◆	พบบ่อย
ความผิดปกติของหัวใจ		

อาการไม่พึงประสงค์	การจำแนกความถี่	
	มะเร็งของเซลล์ไต จำนวน 290 ราย	มะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน จำนวน 240 ราย
หัวใจทำงานผิดปกติ (เช่น การลดลงของ สัดส่วนการสูบน้ำโลหิตของหัวใจและภาวะ หัวใจล้มเหลวชนิดเลือดคั่ง)*	พบไม่บ่อย	พบบ่อย
หัวใจเต้นช้า (ชนิดไม่มีอาการ)	พบบ่อยมาก ⁺	พบบ่อยมาก ⁺
กล้ามเนื้อหัวใจตาย*	พบไม่บ่อย	พบบ่อย
กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด*	พบบ่อย	◆
Torsade de Pointes*	พบไม่บ่อย	◆
ความผิดปกติของหลอดเลือด		
ความดันโลหิตสูง*	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ*	พบบ่อย	พบบ่อย
ความผิดปกติของทางเดินหายใจ ทรวงอก และเยื่อที่กั้นกลางอก		
ไอ	◆	พบบ่อยมาก
เสียงแหบ	พบบ่อย	พบบ่อย
หายใจลำบาก	◆	พบบ่อยมาก
โพรงเยื่อหุ้มปอดมีอากาศขังอยู่	◆	พบบ่อย
เลือดกำเดาไหล	พบบ่อย	พบบ่อย
เลือดออกในปอด*	พบไม่บ่อย	พบบ่อย
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร		
ปวดท้อง	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ท้องเสีย	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
อาหารไม่ย่อย	พบบ่อย	พบบ่อย
ทางเดินอาหารทะลุ*	พบไม่บ่อย	◆
ทางเดินอาหารเป็น fistula*	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
เลือดออกในทางเดินอาหาร*	พบบ่อย	พบบ่อย
คลื่นไส้	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
เชื่อบุช่องปากอักเสบ	◆	พบบ่อยมาก
อาเจียน	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของตับและน้ำดี		
ตับทำงานผิดปกติ*	พบบ่อย	◆
Bilirubin ในเลือดมากผิดปกติ*	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		
ผมร่วน	พบบ่อย	พบบ่อยมาก
ผิวแห้ง	◆	พบบ่อย

อาการไม่พึงประสงค์	การจำแนกความถี่	
	มะเร็งของเซลล์ไต จำนวน 290 ราย	มะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน จำนวน 240 ราย
ผื่นผิวหนัง	◆	พบบ่อยมาก
ผมเปื้อนสี	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของเล็บ	◆	พบบ่อย
กลุ่มอาการ Palmar-plantar erythrodysesthesia	พบบ่อย	พบบ่อยมาก
ผื่น	พบบ่อย	พบบ่อย
สีผิวจางลง	พบบ่อย	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		
เจ็บกล้ามเนื้อโครงร่าง	◆	พบบ่อยมาก
ปวดกล้ามเนื้อ	◆	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ		
มีโปรตีนปนในปัสสาวะ*	พบบ่อย	พบบ่อย
มีเลือดปนในปัสสาวะ	พบบ่อย	พบบ่อย
ความผิดปกติของตา		
มองเห็นภาพซ้อน	◆	พบบ่อย
ความผิดปกติโดยทั่วไปและสถานะของบริเวณที่หย่า		
อ่อนแรง	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
เจ็บหน้าอก*	พบบ่อย	พบบ่อยมาก
หนาวสั่น	◆	พบบ่อย
เมื่อยล้า	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
บวมปลายแขนขา	◆	พบบ่อยมาก
การตรวจสอบ		
น้ำหนักลด	พบบ่อย	พบบ่อยมาก
QT ห่างขึ้น*	พบบ่อย	พบบ่อย
เอนไซม์ไลเปสเพิ่มขึ้น	พบบ่อย	◆
เอนไซม์ Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น*	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
เอนไซม์ Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น*	พบบ่อยมาก	พบบ่อย

* โปรดดูข้อมูลเพิ่มเติมในคำเตือนและข้อควรระวัง

◆ - อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ถูกพิจารณาว่ามีสาเหตุจากยา Votrient ในการศึกษาทางคลินิกที่เป็น pivotal trial สำหรับข้อบ่งชี้

หมายเหตุ: ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เข้าเกณฑ์ CTC-AE จะถูกบันทึกว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ตามการไต่ตรองของผู้ทำการศึกษา

† - ความถี่ขึ้นกับการวัดอัตราการเต้นของหัวใจ (น้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที) มากกว่าที่จะเป็นรายงานอาการไม่พึงประสงค์ พบภาวะหัวใจเต้นช้าชนิดที่มีอาการได้น้อยจากการตรวจสอบฐานข้อมูลความปลอดภัยของ Votrient

‡ - สำหรับมะเร็งของเซลล์ไต การจำแนกความถี่อ้างอิงจากข้อมูลของการศึกษาโครงการ VEG 102616 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ supportive single arm

นิวโทรฟิลต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และกลุ่มอาการ palmar-plantar erythrodysesthesia พบได้บ่อยในผู้ป่วยชาวเอเชียตะวันออก

ตารางที่ 2 แสดงความผิดปกติในห้องปฏิบัติการซึ่งเกิดในผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 15% ที่ได้รับ Votrient ในการศึกษา pivotal trial ในโรคมะเร็งของเซลล์ไต ระดับที่ระบุเป็นไปตาม NCI CTCAE

ตารางที่ 2 ความผิดปกติในห้องปฏิบัติการซึ่งเกิดในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 15% ที่ได้รับ Votrient และมีความถี่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (VEG105192)

ผลทางห้องปฏิบัติการ	Votrient (จำนวน 290 ราย)			ยาหลอก (จำนวน 145 ราย)		
	ทุกระดับ	ระดับ 3	ระดับ 4	ทุกระดับ	ระดับ 3	ระดับ 4
	%	%	%	%	%	%
ระบบเลือด						
เม็ดเลือดขาวต่ำ	37	0	0	6	0	0
นิวโทรฟิลต่ำ	34	1	<1	6	0	0
เกล็ดเลือดต่ำ	32	<1	<1	5	0	<1
ลิมโฟไซต์ต่ำ	31	4	<1	24	1	0
ทางเคมี						
เอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้น	53	10	2	22	1	0
เอนไซม์ AST เพิ่มขึ้น	53	7	<1	19	<1	0
กลูโคสเพิ่มขึ้น	41	<1	0	33	1	0
Bilirubin ทั้งหมดเพิ่มขึ้น	36	3	<1	10	1	<1
ฟอสฟอรัสลดลง	34	4	0	11	0	0
แคลเซียมลดลง	33	1	1	26	1	<1
โซเดียมลดลง	31	4	1	24	4	1
โปแตสเซียมเพิ่มขึ้น	27	4	<1	23	5	0
Creatinine เพิ่มขึ้น	26	0	<1	25	<1	0
แมกนีเซียมลดลง	26	<1	1	14	0	0
กลูโคสลดลง	17	0	<1	3	0	0

ตารางที่ 3 แสดงความผิดปกติในห้องปฏิบัติการซึ่งเกิดในผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 15% ที่ได้รับ Votrient ในการศึกษา pivotal ในโรคมะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน ระดับที่ระบุเป็นไปตาม NCI CTCAE.

ตารางที่ 3 ความผิดปกติในห้องปฏิบัติการซึ่งเกิดในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 15% ที่ได้รับ Votrient และมีความถี่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (VEG110727)

ผลทางห้องปฏิบัติการ	Votrient (จำนวน 240 ราย)			ยาหลอก (จำนวน 123 ราย)		
	ทุกระดับ	ระดับ 3	ระดับ 4	ทุกระดับ	ระดับ 3	ระดับ 4
	%	%	%	%	%	%
ระบบเลือด						
เม็ดเลือดขาวต่ำ	44	1	0	15	0	0
นิวโทรฟิลต่ำ	33	4	0	7	0	0
เกล็ดเลือดต่ำ	36	3	<1	6	0	0
ลิมโฟไซต์ต่ำ	43	10	0	36	9	2
โลหิตจาง	27	5	2	23	<1	<1
ทางเคมี						
เอนไซม์ ALKP เพิ่มขึ้น	32	3	0	23	<1	0
เอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้น	46	8	2	18	2	<1
เอนไซม์ AST เพิ่มขึ้น	51	5	3	22	2	0
อัลบูมินลดลง	34	<1	0	21	0	0
กลูโคสเพิ่มขึ้น	45	<1	0	35	2	0
Bilirubin ทั้งหมดเพิ่มขึ้น	29	1	0	7	2	0
โซเดียมลดลง	31	4	0	20	3	0
โปแตสเซียมเพิ่มขึ้น	16	1	0	11	0	0

พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ในช่วงหลังจากยา Votrient ได้รับการอนุมัติแล้ว ซึ่งรวมทั้งกรณีที่มีรายงานเข้ามาและอาการไม่พึงประสงค์ขั้นรุนแรงจากการศึกษาที่ยังดำเนินอยู่ การศึกษาทางเภสัชวิทยาคลินิก และการศึกษาวิจัยในข้อบ่งใช้ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติ

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยาหลังจากได้รับอนุมัติ

การติดเชื้อและปรสิต	
พบบ่อย	การติดเชื้อ (ทั้งที่มีและไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ); โปรตุคูล่าเดือนและข้อควรระวัง
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	
พบไม่บ่อย	ภาวะที่มีเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นผิดปกติ

พบไม่บ่อย	ภาวะหลอดเลือดแดงเล็กและหลอดเลือดฝอยอุดตันจากลิ่มเลือด (รวมถึง thrombocytopenic purpura และ haemolytic uraemic syndrome); โปรดดู คำเตือน และข้อควรระวัง
ความผิดปกติของตา	
พบไม่บ่อย	จอประสาทตาลอก/จอประสาทตาดีกขาด
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	
ไม่ทราบความถี่	Tumour lysis syndrome (รวมถึงกรณีที่เกี่ยวข้องชีวิต); โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง
ความผิดปกติของระบบประสาท	
พบไม่บ่อย	Posterior reversible encephalopathy syndrome (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)
ความผิดปกติของทางเดินหายใจ ทรวงอก และเยื่อที่กั้นกลางอก	
พบน้อย	โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบหรือโรคปอดอักเสบ (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้	
พบบ่อย	ท้องอืด
พบไม่บ่อย	ตับอ่อนอักเสบ
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	
ไม่ทราบความถี่	ตับวาย
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	
พบบ่อยมาก	ปวดข้อ
พบบ่อย	การหดเกร็งของกล้ามเนื้อ
ความผิดปกติของหลอดเลือด	
พบน้อย	ผนังหลอดเลือดแดงโป่งพองและชั้นของผนังหลอดเลือดแดงแยกออกจากกัน
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	
พบไม่บ่อย	แผลที่ผิวหนัง
การตรวจสอบ	
พบบ่อย	เอนไซม์ gamma-glutamyl transpeptidase เพิ่มขึ้น

อันตรกิริยา

ยาที่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ Cytochrome P450 3A4

จากการศึกษาใน *in vitro* แสดงให้เห็นว่าการเกิดเมตาบอลิซึมโดยกระบวนการออกซิเดชันของยา Votrient ในตับมนุษย์ถูกควบคุมโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก ซึ่งเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP2C8 เพียงเล็กน้อย ดังนั้นตัวยับยั้งหรือตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP3A4 อาจเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของยา Votrient

ตัวยับยั้งของเอนไซม์ CYP3A4, P-gp, BCRP

Votrient เป็น substrate สำหรับ CYP3A4, P-gp และ BCRP

การใช้ Votrient (400 มก. วันละครั้ง) ร่วมกับตัวยับยั้งของเอนไซม์ CYP3A4 และตัวยับยั้ง P-gp ที่แรง เช่น ketoconazole (400 มก. วันละครั้ง) ต่อเนื่องกัน 5 วัน เพิ่มค่าเฉลี่ยของ $AUC_{(0-24)}$ และ C_{max} 66% และ 45% ตามลำดับ เทียบกับการให้ Votrient อย่างเดียว (400 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 7 วัน) เนื่องจากค่า C_{max} และ AUC ของ Votrient เพิ่มขึ้นน้อยกว่าสัดส่วนการเพิ่มของขนาดยาในช่วง 50 มก. ถึง 2,000 มก. ดังนั้นการลดขนาดยา Votrient ลงเหลือ 400 มก. วันละครั้ง เมื่อให้ร่วมกับตัวยับยั้งของเอนไซม์ CYP3A4 ที่แรง ในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะทำให้ปริมาณยาในเลือดใกล้เคียงกับปริมาณยาที่พบหลังการใช้ Votrient 800 มก. อย่างเดียววันละครั้ง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายอาจพบปริมาณ Votrient ในเลือดมากกว่าปริมาณที่พบหลังการใช้ยา Votrient 800 มก. อย่างเดียว

การใช้ Votrient ร่วมกับตัวยับยั้งของเอนไซม์ CYP3A4 ที่แรงตัวอื่น (เช่น itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, variconazole) อาจเพิ่มความเข้มข้นของ pazopanib น้ำผลไม้ grapefruit อาจเพิ่มความเข้มข้นของ pazopanib ในพลาสมาด้วย

การใช้ยา lapatinib ขนาด 1,500 มก. ซึ่งเป็น substrate และตัวยับยั้งที่อ่อนของเอนไซม์ CYP3A4, P-gp และ BCRP ร่วมกับยา Votrient ขนาด 800 มก. ส่งผลให้ค่าเฉลี่ยของ $AUC_{(0-24)}$ และ C_{max} เพิ่มขึ้นประมาณ 50% ถึง 60% เปรียบเทียบกับการได้รับยา Votrient ขนาด 800 มก. เพียงตัวเดียว การใช้ยา Votrient ร่วมกับตัวยับยั้งของเอนไซม์ CYP3A4, P-gp และ BCRP เช่น lapatinib จะส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของ pazopanib ในพลาสมา

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ Votrient ร่วมกับตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่แรง หากไม่มียาอื่นที่ยอมรับได้สำหรับใช้แทนตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่แรงควรลดขนาดยา Votrient ลงเหลือ 400 มก. วันละครั้งระหว่างการให้ร่วมกัน (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง) อาจพิจารณาลดขนาดยาต่อไปหากพบอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกี่ยวข้องกับยา

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับตัวยับยั้งของเอนไซม์ P-gp หรือ BCRP ที่แรง หรือใช้ร่วมกับยาที่ไม่มีหรือมีการยับยั้งของเอนไซม์ P-gp หรือ BCRP ที่น้อยร่วมด้วย

ตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP3A4

ตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น rifampin อาจลดความเข้มข้นของ pazopanib ในพลาสมา ควรเลือกใช้ยาที่ไม่มีหรือมีการเหนี่ยวนำเอนไซม์น้อยเมื่อต้องให้ร่วมกัน

ผลของ Votrient ต่อ substrate ของเอนไซม์ CYP

จากศึกษาใน *in vitro* โดยใช้ไมโครโซมของตับมนุษย์แสดงให้เห็นว่ายาน Votrient ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 และ 2E1 มีการศึกษาแบบ *in vitro* โดยใช้ human PXR assay ที่แสดงให้เห็นว่ายาไม่มีศักยภาพในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ของมนุษย์ การศึกษาทางเภสัชวิทยา

คลินิกโดยให้ Votrient ขนาด 800 มก. วันละครั้ง แสดงให้เห็นว่า Votrient ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ caffeine (CYP1A2 probe substrate), warfarin (CYP2C9 probe substrate) หรือ omeprazole (CYP2C19 probe substrate) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง Votrient ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยของ AUC และ C_{max} ของ midazolam ประมาณ 30% (CYP3A4 probe substrate) และเพิ่มขึ้น 33% ถึง 64% ในอัตราส่วนของความเข้มข้นของ dextrometorphane ต่อ dextrometorphane ในปัสสาวะหลังจากการรับประทาน dextrometorphane (CYP2D6 probe substrate) การให้ Votrient ขนาด 800 มก. วันละครั้งร่วมกับ paclitaxel ขนาด 80 มก./ตรม. (CYP3A4 และ CYP2C8 probe substrate) สัปดาห์ละครั้ง ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยของ AUC และ C_{max} ของ paclitaxel 26% และ 31% ตามลำดับ

ผลของ Votrient ต่อ เอนไซม์อื่นๆ และ transporters

จากการศึกษาทาง *in vitro* แสดงให้เห็นว่า Votrient เป็นตัวยับยั้งอย่างแรงต่อ UGT1A1 และ OATP1B1 มี IC_{50} เป็น 1.2 และ 0.79 ไมโครโมลต่อลิตร ตามลำดับ Votrient อาจเพิ่มความเข้มข้นของยาที่ส่วนใหญ่ถูกกำจัดผ่าน UGT1A1 และ OATP1B1

ผลของการใช้ Votrient ร่วมกับ simvastatin

การใช้ Votrient ร่วมกับ simvastatin เพิ่มอุบัติการณ์ของการมีค่า ALT เพิ่มขึ้น จากหลายๆ การศึกษาของการให้ยา Votrient เพียงอย่างเดียว มีรายงานของการมีค่า ALT >3 เท่าของ ULN ในผู้ป่วย 126 จาก 895 ราย (14%) ที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม statins เปรียบเทียบกับในผู้ป่วย 11 จาก 41 ราย (27%) ที่ใช้ยา ร่วมกับ simvastatin ($p = 0.038$) หากผู้ป่วยที่ได้รับยา ร่วมกับ simvastatin มีค่า ALT เพิ่มขึ้น ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้ยาของ Votrient และหยุดยา simvastatin (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง) ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการประเมินความเสี่ยงของการใช้ยา ร่วมกันของยาในกลุ่ม statins ตัวอื่นกับยา Votrient

อันตรกิริยาระหว่างยากับอาหาร/เครื่องดื่ม

การให้ Votrient ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงหรืออาหารที่มีไขมันต่ำส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของค่า AUC และ C_{max} ประมาณ 2 เท่า ดังนั้นควรให้ Votrient อย่างน้อย 1 ชม. ก่อนหรือ 2 ชม. หลังอาหาร (โปรดดู ขนาดยาและวิธีใช้ และเภสัชวิทยาคลินิก)

ยาอื่นๆ ที่เพิ่มความเป็นกรดและด่างในกระเพาะอาหาร

การให้ Votrient ร่วมกับ esomeprazole ลดชีวปริมาณออกฤทธิ์ของ Votrient ประมาณ 40% (AUC และ C_{max}) และควรหลีกเลี่ยงการให้ Votrient ร่วมกับยาอื่นๆ ที่เพิ่มความเป็นกรดและด่างในกระเพาะอาหาร

การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์

การตั้งครรภ์

สรุปความเสี่ยง

จากการศึกษาด้านการสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลองและจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา Votrient อาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อสตรีมีครรภ์ได้รับยานี้ (โปรดดู เกสซ์วิทยาคลินิก) มีข้อมูลไม่เพียงพอจากการใช้ยา Votrient ในสตรีมีครรภ์ ในการศึกษาความเป็นพิษต่อการพัฒนาของตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง การให้ยา pazopanib ทางปากในกระต่ายและหนูที่ตั้งท้องตลอดช่วงที่ตัวอ่อนมีการสร้างอวัยวะ พบว่าเกิดลูกวิรูป และแท้ง ที่ขนาดยาในร่างกายต่ำกว่า 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ (จากค่า AUC) ไม่ควรใช้ Votrient ในระหว่างการตั้งครรภ์นอกจากสภาวะทางคลินิกจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย Votrient สตรีมีครรภ์หรือสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้ควรได้รับการแนะนำถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์

ข้อมูลจากสัตว์ทดลอง

ในการศึกษาการเจริญพันธุ์และการพัฒนาของตัวอ่อนในระยะแรกในหนู (rat) พบว่ามีการสูญเสียภายหลังการฝังตัวของตัวอ่อน การเสียชีวิตของเอ็มบริโอ และน้ำหนักของตัวอ่อนลดลง ที่ขนาดยา ≥ 10 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.2 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์) และการสูญเสียก่อนการฝังตัวของตัวอ่อนเพิ่มขึ้น resorption ในช่วงต้นเพิ่มขึ้น ที่ขนาดยา ≥ 30 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.4 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์)

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อการพัฒนาของตัวอ่อนและเอ็มบริโอ pazopanib ทำให้เกิดลูกวิรูป (รวมถึงการสร้างหลอดเลือดและหัวใจที่ผิดปกติ) การสร้างกระดูกที่ช้าลง การสูญเสียภายหลังการฝังตัวของตัวอ่อนเพิ่มขึ้น น้ำหนักของตัวอ่อนลดลง และมีการเสียชีวิตของเอ็มบริโอในหนู (rat) ที่ขนาดยา ≥ 3 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.1 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์) ในกระต่าย เกิดพิษต่อตัวแม่ (น้ำหนักลดลง การกินอาหารลดลง) การสูญเสียภายหลังการฝังตัวของตัวอ่อนเพิ่มขึ้น และมีการแท้งเพิ่มขึ้น ที่ขนาดยา ≥ 30 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.007 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์) ในขณะที่น้ำหนักของตัวอ่อนลดลงที่ขนาดยา ≥ 3 มก./กก./วัน (ไม่ได้คำนวณค่า AUC)

การให้นมบุตร

สรุปความเสี่ยง

ยังไม่มีข้อมูลว่าพบ pazopanib หรือเมตาบอไลต์ของมันในน้ำนมของมนุษย์ หรือพบผลของ pazopanib หรือเมตาบอไลต์ต่อทารกที่ได้รับน้ำนม หรือผลต่อการสร้างน้ำนม เนื่องจาก Votrient อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อทารกที่ได้รับน้ำนมมารดา สตรีที่ให้น้ำนมมารดาควรได้รับคำแนะนำให้หยุดให้น้ำนมระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย Votrient

สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์

การคุมกำเนิด

เพศหญิง

สตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้ควรได้รับคำแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพขณะที่ใช้ยาและหลังจากหยุดใช้ยาไปแล้วอีกอย่างน้อย 2 สัปดาห์

เพศชาย

ผู้ป่วยชาย (รวมถึงผู้ป่วยชายที่ทำหมันแล้ว) ซึ่งมีคู่นอนที่กำลังตั้งครรภ์ คาดว่าน่าจะตั้งครรภ์ หรือสามารถตั้งครรภ์ได้ ควรใช้ถุงยางอนามัยระหว่างมีเพศสัมพันธ์ในขณะที่ได้รับการรักษาด้วย Votrient และหลังจากหยุดใช้ยาไปแล้วอีกอย่างน้อย 2 สัปดาห์

ภาวะมีบุตรยาก

จากข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลอง Votrient อาจทำให้มีบุตรยากในเพศชายและหญิงในขณะที่ได้รับการรักษาด้วย Votrient (โปรดดู ข้อมูลด้านความปลอดภัยก่อนการใช้ทางคลินิก)

การให้ยาเกินขนาด

มีการประเมินจากการศึกษาทางคลินิกเมื่อได้รับยา Votrient ถึงขนาดวันละ 2,000 มก. พบอาการเมื่อยล้าในระดับ 3 (พิษที่เกิดจากการให้ยาขนาดสูง) และความดันโลหิตสูงในระดับ 3 จากผู้ป่วย 1 ใน 3 ที่ได้รับยาในขนาด 2,000 มก. และ 1,000 มก. วันละครั้ง ตามลำดับ

อาการและอาการแสดง

ปัจจุบันยังมีประสบการณ์ที่จำกัดในการได้รับยา Votrient เกินขนาด

การรักษา

ควรรักษาตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามที่แนะนำโดยศูนย์พิษวิทยาแห่งชาติถ้ามี ไม่คาดว่าการทำ hemodialysis จะเพิ่มการกำจัดยา pazopanib เนื่องจากยา pazopanib ไม่ได้ถูกขับออกทางไตอย่างมีนัยสำคัญและจับอย่างมากกับโปรตีนในพลาสมา

เภสัชวิทยาคลินิก

กลุ่มทางเภสัชบำบัด (ATC)

กลุ่มทางเภสัชบำบัด: สารต้านมะเร็ง-ตัวยับยั้งเอนไซม์ protein kinase, ATC code: L01XE11

กลไกการออกฤทธิ์

Pazopanib ให้โดยการรับประทาน มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase (TKI) ที่มีในหลายเป้าหมายได้แก่ที่ Vascular Endothelial Growth Factor Receptors (VEGFR)-1, -2 และ -3, platelet-derived growth factor (PDGFR)-อัลฟา และ-เบต้า และ stem cell factor receptor (c-KIT) โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 10, 30, 47, 71, 84 และ 74 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ ในการทดลองทางพรีคลินิก pazopanib ยับยั้งการเกิด auto-phosphorylation ที่ถูกเหนี่ยวนำโดย ligand ของ VEGFR-2, c-Kit และ PDGFR-เบต้า receptors ในเซลล์โดยขึ้นกับความเข้มข้น ใน *in vivo* pazopanib ยับยั้งการเกิด phosphorylation ของ VEGFR-2 ที่ถูกเหนี่ยวนำโดย VEGF ในปอดของหนู (mouse) ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดในสัตว์ทดลองหลายโมเดล และยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอกของมนุษย์ที่ผ่าตัดใส่ให้กับหนู (mice)

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

Pazopanib ถูกดูดซึมโดยการรับประทาน โดยมีค่ามัธยฐานของเวลาที่ความเข้มข้นถึงระดับสูงสุด 2.0 ถึง 4.0 ชม. หลังจากที่ได้รับยา การให้ยาในแต่ละวันส่งผลให้ค่า AUC เพิ่มขึ้น 1.23 ถึง 4 เท่า ค่า AUC และ C_{max} ไม่เพิ่มต่อไปอีก เมื่อเพิ่มขนาดยา Votrient มากกว่า 800 มก. วันละครั้ง

ปริมาณยา pazopanib เพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาพร้อมอาหาร การให้ยา Votrient ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงหรือไขมันต่ำส่งผลให้ค่า AUC และ C_{max} เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า ดังนั้นควรให้ยา Votrient อย่างน้อย 1 ชม. ก่อนอาหารหรือ 2 ชม. หลังอาหาร (โปรดดู ขนาดยาและวิธีใช้ และอันตรกิริยา)

การให้ยา Votrient 400 มก. เพียงครั้งเดียวโดยการหักบดเม็ดยา เพิ่ม $AUC_{(0-72)}$ 46% และ C_{max} ประมาณ 2 เท่า และลด t_{max} ประมาณ 1.5 ชม. เมื่อเทียบกับการให้ยาทั้งเม็ด ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) และอัตราการดูดซึม pazopanib โดยการรับประทานเพิ่มขึ้นหลังให้ยาเม็ดที่ถูกหักบด เมื่อเทียบกับการให้ยาทั้งเม็ด ดังนั้นเนื่องจากปริมาณยาที่อาจเพิ่มขึ้นได้ จึงไม่ควรหักบดเม็ดยา pazopanib (โปรดดู ขนาดยาและวิธีใช้)

การกระจายยา

การจับของ pazopanib กับโปรตีนในพลาสมาใน *in vivo* มีค่ามากกว่า 99% โดยไม่ขึ้นกับขนาดยา ในช่วง 10-100 ไมโครกรัม/มล. ในการศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่า pazopanib เป็น substrate ของ P-glycoprotein (P-gp) และโปรตีนที่คือต่อมะเร็งเต้านม (BCRP)

การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย/เมตาบอลิซึม

ผลจากการศึกษาใน *in vitro* แสดงว่าเมตาบอลิซึมของ pazopanib เกิดโดย CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ โดยมีส่วนน้อยเปลี่ยนแปลงโดย CYP1A2 และ CYP2C8

การกำจัดยา

Pazopanib ถูกกำจัดอย่างช้าๆ โดยมีค่าครึ่งชีวิต 30.9 ชม. หลังจากให้ยาในขนาดที่แนะนำให้ใช้ 800 มก. ยาถูกกำจัดออกมากับอุจจาระเป็นหลัก โดยน้อยกว่า 4% ของขนาดยาที่ให้ถูกกำจัดออกทางไต

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้ผู้ป่วยจำนวนมาก โรคมะเร็งชนิดต่างๆ 408 ราย พบว่าค่า creatinine clearance (30-150 มล./นาทีก) ไม่มีผลต่อการกำจัดยา pazopanib ดังนั้นจึงไม่คาดว่าความบกพร่องของไตจะมีผลต่อปริมาณยา pazopanib ในร่างกาย และไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance ≥ 30 มล./นาทีก (โปรดดู ขนาดยาและวิธีใช้)

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ค่ามัธยฐานของ C_{max} และ $AUC_{(0-24)}$ ที่ steady-state ของ pazopanib ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเพียงเล็กน้อย (หมายถึง การมี bilirubin ในเลือดเป็นปกติและมีค่า ALT เพิ่มขึ้นทุกระดับ หรือการมี bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้นถึง 1.5 เท่าของ ULN โดยไม่ขึ้นกับค่า ALT) หลังจากให้ยารวันละครั้ง ขนาด 800 มก./วัน (30.9 ไมโครกรัม/มล., ช่วงระหว่าง 12.5-47.3 และ 841.8 ไมโครกรัม x ชม./มล., ช่วงระหว่าง 600.4-1078) มีค่าใกล้เคียงกับค่ามัธยฐานของผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการทำงานของตับบกพร่อง (49.4 ไมโครกรัม/มล., ช่วงระหว่าง 17.1-85.7 และ 888.2 ไมโครกรัม x ชม./มล., ช่วงระหว่าง 345.5-1482) (โปรดดู ขนาดยาและวิธีใช้)

ขนาดยาสูงสุดที่ทนได้ของ Votrient ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (หมายถึง การมี bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่า ถึง 3 เท่าของ ULN โดยไม่ขึ้นกับค่า ALT) คือ 200 มก. ต่อวัน ค่ามัธยฐานของ C_{max} (22.4 ไมโครกรัม/มล., ช่วงระหว่าง 6.4-32.9) และ $AUC_{(0-24)}$ (350.0 ไมโครกรัม x ชม./มล., ช่วงระหว่าง 131.8-487.7) ที่ steady-state หลังจากให้ยา Votrient 200 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลางมีค่าประมาณ 45% และ 39% ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับค่ามัธยฐานหลังจากให้ยา 800 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ (โปรดดู ขนาดยาและวิธีใช้)

ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง (bilirubin ทั้งหมดในเลือดมากกว่า 3 เท่าของ ULN โดยไม่ขึ้นกับค่า ALT) จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา Votrient ในผู้ป่วยเหล่านี้

เภสัชพันธุศาสตร์

การจัดทำข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์แบบ meta-analysis จากการศึกษาทางคลินิกของการให้ Votrient ทั้งแบบเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาอื่นจำนวน 31 การศึกษา พบว่าการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (NCI CTC ระดับ 3) เกิดขึ้นร้อยละ 19 ในผู้ที่มีแอลลีล HLA-B*57:01 และร้อยละ 10 สำหรับผู้ที่ไม่ได้มีแอลลีล HLA-B*57:01 ซึ่งข้อมูลทั้งหมดนี้มีผู้ที่มีแอลลีล HLA-B*57:01 คิดเป็นร้อยละ 6 (133/2235) ของทั้งหมด (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)

การศึกษาทางคลินิก

มะเร็งของเซลล์ไต

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Votrient ในมะเร็งของเซลล์ไตได้รับการประเมินในการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre ผู้ป่วยจำนวน 435 รายที่เป็นมะเร็งของเซลล์ไตชนิดลุกลามเฉพาะที่และ/หรือแพร่กระจายถูกสุ่มให้ได้รับยา Votrient ขนาด 800 มก. วันละครั้ง หรือยาหลอก วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือเพื่อประเมินและ เปรียบเทียบ progression free survival (PFS) ระหว่างการรักษา 2 กลุ่ม และจุดยุติทุติยภูมิหลักคือการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) วัตถุประสงค์อื่นๆ คือเพื่อประเมินอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate) และระยะเวลาของการตอบสนอง

จากผู้ป่วยทั้งหมด 435 รายในการศึกษา ผู้ป่วย 223 รายไม่เคยได้รับการรักษาและ 202 รายเคยได้รับการรักษามาก่อนด้วย IL-2 หรือ INF-อัลฟา สถานะการทำงานของร่างกาย (ECOG) มีความคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Votrient และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ECOG 0: 42% กับ 41%, ECOG 1: 58% กับ 59%) ผู้ป่วยทุกรายมีจุลกายวิภาคศาสตร์ของเซลล์เป็นชนิด clear cell หรือส่วนใหญ่เป็นชนิด clear cell ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดมี 3 อวัยวะหรือมากกว่าเกี่ยวข้องกับโรค และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปอด (74%) และ/หรือ ต่อม้ำเหลือง (54%) เป็นตำแหน่งที่เกิดการแพร่กระจายของโรคตั้งแต่เริ่มการศึกษา

มีสัดส่วนที่เหมือนกันของผู้ป่วยในกลุ่มไม่เคยได้รับการรักษาและเคยได้รับการรักษามาก่อนด้วย cytokine (53% และ 47% ในกลุ่มที่ได้รับ Votrient 54% และ 46% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วย cytokine ส่วนใหญ่ (75%) เคยได้รับ interferon สัดส่วนที่เหมือนกันของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มได้รับการผ่าตัดไตมาก่อน (89% และ 88% ในกลุ่มที่ได้รับ Votrient และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ) และ/หรือได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีมาก่อน (22% และ 15% ในกลุ่มที่ได้รับ Votrient และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ)

การวิเคราะห์เบื้องต้นของจุดประเมินปฐมภูมิ PFS อยู่บนพื้นฐานของการประเมินโรคโดยการทบทวนทางรังสีวิทยาอย่างเป็นอิสระในกลุ่มประชากรที่ศึกษาทั้งหมด (ทั้งที่เป็น first line และ second line)

ตารางที่ 5 ประสิทธิภาพผลรวมในโรคมะเร็งของเซลล์ไตคณะกรรมการประเมินอิสระ (IRC)
(VEG105192)

จุดประเมิน/ประชากรที่ศึกษา	Votrient	ยาหลอก	HR (95% CI)	P value (one-sided)
PFS	ค่ามัธยฐาน (เดือน)			
โดยรวม	จำนวน 290 ราย 9.2	จำนวน 145 ราย 4.2	0.46 (0.34, 0.62)	<0.0000001
ผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษา	จำนวน 155 ราย 11.1	จำนวน 78 ราย 2.8	0.40 (0.27, 0.60)	<0.0000001
ได้รับการรักษาด้วย cytokine มาก่อน	จำนวน 135 ราย 7.4	จำนวน 67 ราย 4.2	0.54 (0.35, 0.84)	<0.001
อัตราการตอบสนอง	% (95% CI)			
โดยรวม	จำนวน 290 ราย 30 (25.1, 35.6)	จำนวน 145 ราย 3 (0.5, 6.4)	-	<0.001

CI: confidence interval; HR: Harzard Ratio; ITT: Intent-to-Treat; PFS: Progression-free Survival

สำหรับผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาของการตอบสนองคือ 58.7 สัปดาห์โดยการประเมินที่เป็นอิสระ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (OS) จากการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายตามที่ระบุไว้ในการวิจัยคือ 22.9 เดือน และ 20.5 เดือน [HR = 0.91 (95% CI: 0.71, 1.16; p = 0.224)] สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ถูกสุ่มให้ยา Votrient และยาหลอก ตามลำดับ มีความเป็นไปได้ว่าผลของค่า OS นี้มีอคติ เนื่องจากผู้ป่วย 54% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก็ได้รับยา Votrient ในการศึกษาส่วนขยายจากการศึกษานี้หลังจากที่มีการกำเริบของโรค 66% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ได้รับการรักษาหลังจากสิ้นสุดการศึกษาแล้ว เปรียบเทียบกับ 30% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Votrient

ในการศึกษาที่สำคัญ การประเมิน QoL ขึ้นกับ blinded-self-reported global score จากชุดคำถาม 2 ชุดที่เจาะจงกับ protocol EORTC QLO-C30 และ EuroQol EQ-5D การวิเคราะห์ทำกับผู้ป่วยที่ยังคงรับการรักษาอย่างต่อเนื่องทั้ง 2 กลุ่มก่อนที่โรคจะลุกลามต่อไป การประเมินแสดงถึงความไม่แตกต่างกันระหว่างการรักษาด้วย Votrient หรือยาหลอก (p>0.05) บ่งชี้ว่าไม่มีผลลบของ Votrient ต่อคุณภาพชีวิตโดยรวม

ในการศึกษาระยะที่ II ของผู้ป่วยจำนวน 225 รายที่เป็นมะเร็งของเซลล์ไตที่กลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หรือแพร่กระจาย อัตราการตอบสนองตามวัตถุประสงค์คือ 35% และค่ามัธยฐานระยะเวลาของการตอบสนองคือ 68 สัปดาห์โดยการประเมินของคณะกรรมการทบทวนที่เป็นอิสระ

มีการประเมินความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพชีวิตของการรักษาด้วย Votrient เทียบกับการรักษาด้วย sunitinib ในการศึกษาแบบ randomised, open-label, parallel group Phase III non-inferiority (VEG108844)

จากการศึกษา VEG108844 ผู้ป่วย (จำนวน 1,110 ราย) ซึ่งเป็นมะเร็งของเซลล์ไตระยะลุกลามและ/หรือแพร่กระจายซึ่งไม่เคยได้รับการรักษาโดยการให้ยาเข้าสู่ร่างกาย (systemic) ถูกสุ่มให้การรักษาด้วย Votrient 800 มก. วันละครั้งอย่างต่อเนื่อง หรือ sunitinib 50 มก. วันละครั้งใน 6 สัปดาห์ของรอบการรักษา โดยได้รับยาสำหรับรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ อีก 2 สัปดาห์ไม่ได้รับยา

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้เพื่อประเมินและเปรียบเทียบ PFS ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Votrient เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย sunitinib ลักษณะทางประชากรศาสตร์เหมือนกัน ระหว่างการรักษาทั้งสองกลุ่ม ลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นวินิจฉัยและกลั่นกรองสมมูลกันระหว่างสองกลุ่มการรักษาซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มี clear cell histology และเป็นมะเร็งในขั้นที่ 4

การศึกษา VEG108844 บรรลุจุดยุติปฐมภูมิของ PFS และแสดงให้เห็นว่า Votrient มีประสิทธิผลไม่น้อยกว่า sunitinib จากค่าบนของ 95% CI สำหรับ hazard ratio ซึ่งน้อยกว่าเกณฑ์ที่แสดงถึงประสิทธิผลดังกล่าว คือ 1.25 ผลของประสิทธิผลโดยรวมสรุปในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลของประสิทธิผลโดยรวม (VEG108844)

จุดยุติ	Votrient จำนวน 557 ราย	Sunitinib จำนวน 553 ราย	HR (95% CI)
PFS โดยรวม ค่ามัธยฐาน (เดือน) (95 % CI)	8.4 (8.3, 10.9)	9.5 (8.3, 11.0)	
			1.047 (0.898,1.220)
การรอดชีวิตโดยรวม ค่ามัธยฐาน (เดือน) (95 % CI)	28.3 (26.0, 35.5)	29.1 (25.4, 33.1)	
			0.915 ^a (0.786, 1.065)

HR = Hazard Ratio; ITT = Intent to Treat; PFS = Progression-free Survival ขึ้นอยู่กับการประเมินของคณะกรรมการ ทบทวนที่เป็นอิสระ (IRC)

^a P value = 0.245 (2-sided)

มะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อน

มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา Votrient ในการรักษามะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อนในการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre ผู้ป่วยโรคมะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อนระยะลุกลาม (จำนวน 369 ราย) ที่เคยได้รับการรักษาด้วยเคมี

บำบัด ร่วมถึง anthracycline มาก่อนหน้านี้ หรือผู้ที่ไม่เหมาะสมกับการรักษาด้วยยาดังกล่าวจะถูกสุ่ม ให้ได้รับยา Votrient 800 มก. วันละครั้ง หรือได้รับยาหลอก

ก่อนที่จะทำการสุ่มให้ยา อาสาสมัครจะถูกจัดแบ่งตาม WHO performance status (WHO PS) (0 หรือ 1) ที่ baseline และจำนวน (lines) ของการรักษาก่อนหน้านี้ซึ่งเป็นการให้ยาเข้าสู่ร่างกายสำหรับโรค ระยะลุกลาม (0 หรือ 1 เทียบกับ 2+) ในแต่ละกลุ่มการรักษา ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนตั้งแต่ 2 lines ขึ้นไปมีเปอร์เซ็นต์มากกว่าเล็กน้อย (58% และ 55% ตามลำดับ สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและ กลุ่มที่ได้รับ Votrient) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหรือเคยได้รับเพียง 1 line (42% และ 45% ตามลำดับ สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มที่ได้รับ Votrient) มีผู้ป่วยที่มีค่า WHO PS เท่ากับ 1 มากกว่าเล็กน้อยที่ baseline ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย (หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่วันที่สุ่มให้การรักษาจนถึงวันที่มีการติดต่อครั้งสุดท้ายหรือเสียชีวิต) ใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่มการรักษา (9.36 เดือน สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [ช่วงระหว่าง 0.69-23.0 เดือน] และ 10.04 เดือน สำหรับกลุ่มที่ได้รับ Votrient [ช่วงระหว่าง 0.2-24.3 เดือน])

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้คือเพื่อประเมินและเปรียบเทียบระยะเวลาในการรอดชีวิตโดย ปราศจากการกำเริบของโรค (PFS) จาก ITT population ระหว่างการรักษา 2 กลุ่ม และจุดยุติทุติยภูมิ หลักคืออัตราการรอดชีวิตโดยรวม (OS)

การวิเคราะห์เบื้องต้นของจุดยุติปฐมภูมิ PFS ดูจากการประเมินโรคใน ITT population ทั้งหมด โดยการ พิจารณาด้านรังสีวิทยาที่เป็นอิสระ

ตารางที่ 7 ผลการประเมินประสิทธิผลของยาโดยรวมในโรคมะเร็ง sarcoma ของเนื้อเยื่ออ่อนโดยการ ประเมินอิสระ (VEG110727)

จุดยุติ/กลุ่มการศึกษา	Votrient	ยาหลอก	HR (95% CI)	P value (one-sided)
PFS				
ประชากร ITT โดยรวม* ค่ามัธยฐาน (สัปดาห์)	จำนวน 246 ราย 20.0	จำนวน 123 ราย 7.0	0.35 (0.26, 0.48)	< 0.001
อัตราการตอบสนอง (CR + PR)				
% (95% CI)	4 (2.3, 7.9)	0 (0.0, 3.0)	-	-
ระยะเวลาการตอบสนอง				
ค่ามัธยฐาน (สัปดาห์) (95 % CI)	38.9 (16.7, 40.0)	-	-	-
PFS				
Leiomyosarcoma	จำนวน 109 ราย ค่ามัธยฐาน (สัปดาห์) 20.1	จำนวน 49 ราย 8.1	0.37 (0.23, 0.60)	< 0.001
Synovial sarcoma	จำนวน 25 ราย ค่ามัธยฐาน (สัปดาห์) 17.9	จำนวน 13 ราย 4.1	0.43 (0.19, 0.98)	0.005
STS อื่นๆ	จำนวน 112 ราย ค่ามัธยฐาน (สัปดาห์) 20.1	จำนวน 61 ราย 4.3	0.39 (0.25, 0.60)	< 0.001

HR = Hazard Ratio; ITT = Intent to Treat; PFS = Progression-free Survival; CR = ตอบสนองอย่างสมบูรณ์; PR = ตอบสนองเพียงบางส่วน

เช่นเดียวกันกับการประเมินทางรังสีวิทยาที่เป็นอิสระ พบการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของ PFS ที่มีความหมายทางคลินิกและมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยา Votrient เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR: 0.39; 95% CI, 0.30-0.52, $p < 0.001$) จากการประเมินโดยผู้ทำการศึกษา

ค่า hazard ratio จากการวิเคราะห์เบื้องต้นที่กำหนดไว้ก่อนแล้วสำหรับอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่สนับสนุนยา Votrient ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็น 10.4 เดือน (95% CI 8.7-12.7) และเป็น 11.9 เดือน (95% CI 10.7-15.1) ในกลุ่มที่ได้รับยา Votrient HR = 0.82 (97.87% CI: 0.59-1.14, $p = 0.156$)

ข้อมูลด้านความปลอดภัยก่อนการใช้ทางคลินิก

เภสัชวิทยาด้านความปลอดภัยและความเป็นพิษเมื่อได้รับยาซ้ำ

ในการศึกษาพิษวิทยาในหนู (rat) ยามีผลต่อเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ (กระดูก ฟัน ไชกระดูก เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง อวัยวะสืบพันธุ์ เนื้อเยื่อทางโลหิตวิทยา ไต ต่อมหมวกไต ต่อมน้ำเหลือง ต่อมใต้สมอง และตับอ่อน) สอดคล้องกับการยับยั้ง VEGFR และ/หรือขัดขวาง VEGF signalling pathways โดยมีผลบางอย่างเกิดขึ้นในขนาดยา 3 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.1 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์)

ผลต่อตับรวมถึงการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของเอนไซม์ transaminase ของตับในสัตว์กัดแทะ และการเพิ่มขึ้นของ bilirubin ในลิง โดยไม่มีความสัมพันธ์กับจุลกายวิภาคในขนาดยาที่ให้ซึ่งทำให้มียาในระบบประมาณ 0.1 และ 0.6 เท่าของปริมาณยาคำนวณตาม AUC ที่มนุษย์ได้รับทางคลินิก ตามลำดับ

การก่อมะเร็ง การก่อการกลายพันธุ์

ในการศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็งของ pazopanib เป็นเวลา 2 ปี พบว่าเนื้องอกที่ตับ (liver adenomas) ในหนู (mice) และมะเร็งลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal adenocarcinomas) ในหนู (rat) มีจำนวนเพิ่มขึ้นเนื่องจากกลไกการเกิดโรคมะเร็งมีความจำเพาะกับสัตว์ฟันแทะ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Votrient จะมีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเพิ่มมากขึ้น

Pazopanib ไม่ทำให้เกิดความเสียหายของยีนเมื่อทดสอบโดย genotoxicity assay (Ames assay, human peripheral lymphocyte chromosome aberration assay และ *in vivo* micronucleus assay ในหนู (rat))

การเจริญพันธุ์

ในหนู (rat) เพศเมีย พบการมีลูกที่ลดลงรวมถึงการสูญเสียก่อนและหลังการฝังตัวที่เพิ่มขึ้น เกิด resorption ในช่วงต้น ในขนาดยา ≥ 10 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.2 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่

ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์) พบ corpora lutea ลดลงในลิงที่ได้รับขนาด 500 มก./กก./วัน เป็นเวลา 34 สัปดาห์ ในหนู (mice) ที่ได้รับยา ≥ 100 มก./กก./วัน เป็นเวลา 13 สัปดาห์ และพบรังไข่ฝ่อในหนู (rat) เมื่อได้รับยาในขนาด 300 มก./กก./วัน เป็นเวลา 26 สัปดาห์ (ประมาณ 0.6, 1.4 และ 0.9 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ ตามลำดับ)

Votrient ไม่มีผลต่อการผสมพันธุ์หรือการมีบุตรในหนู (rat) เพศผู้ อย่างไรก็ตามพบการลดลงของการผลิตอสุจิในหนู (rat) การเคลื่อนที่ของอสุจิ และความเข้มข้นของอสุจิใน epididymis และลูกอัณฑะในขนาดยา ≥ 100 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.5 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์) นาน 15 สัปดาห์ หลังจากให้ยานาน 26 สัปดาห์พบน้ำหนักของลูกอัณฑะและ epididymis ลดลง ลูกอัณฑะฝ่อและเสื่อมร่วมกับไม่มีอสุจิ มีอสุจิในจำนวนน้อย และมีการเปลี่ยนแปลงเป็น cribriform ใน epididymis ของหนู (rat) เพศผู้ที่ได้รับขนาด ≥ 30 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.4 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์)

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (โปรดดู การตั้งครรรภ์ การให้นมบุตร สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์)

การศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ที่ยังไม่โตเต็มที่

ในการศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ที่ยังไม่โตเต็มที่ เมื่อให้ยาแก่หนู (rat) ระยะก่อนหย่านม ในวันที่ 9 ถึงวันที่ 14 หลังคลอด pazopanib เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและความผิดปกติของการเจริญเติบโตของอวัยวะ/การพัฒนาอย่างสมบูรณ์ของอวัยวะที่ไต ปอด ตับ และหัวใจ ที่ขนาดยาประมาณ 0.1 เท่าของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ เมื่อให้ยาแก่หนูระยะหลังหย่านมในวันที่ 21 ถึงวันที่ 62 หลังคลอด ความเป็นพิษที่พบจะคล้ายคลึงกับที่พบในหนูที่โตเต็มที่แล้วที่ได้รับยาในขนาดเท่าเทียมกัน โดยพบการเปลี่ยนแปลงของกระดูก หลอดคอ ฟัน ต่อมหมวกไต ตับอ่อน ภาวะอาหาร ลำไส้เล็กส่วนต้น ต่อมน้ำเหลือง ต่อมไขมันของเพศผู้ และอวัยวะสืบพันธุ์ ระยะหย่านมในหนูเกิดขึ้นในวันที่ 21 หลังคลอด ซึ่งเท่ากับเด็กอายุ 2 ขวบ โดยประมาณ ในมนุษย์ผู้ป่วยเด็กจะมีความเสี่ยงมากขึ้นที่จะเกิดผลต่อกระดูกและฟันเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ เนื่องจากพบการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ รวมทั้งภาวะแขนขาสั้น ในหนูที่ยังไม่โตเต็มที่ที่ขนาดยา ≥ 10 มก./กก./วัน (เท่ากับประมาณ 0.1-0.2 เท่า ของปริมาณยาตามค่า AUC ที่ขนาดยา 800 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)

ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล (not applicable)

การเก็บรักษา

คู่มือบรรจุภัณฑ์

Votrient ไม่ควรใช้ยาหลังจากวันหมดอายุ โดยดูได้จาก “EXP” ที่บรรจุภัณฑ์

Votrient ต้องเก็บยาให้พ้นมือและสายตาเด็ก

คำแนะนำในการใช้

ไม่มีคำแนะนำในการใช้เป็นพิเศษสำหรับผลิตภัณฑ์นี้

คำเตือน: ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

ผู้ผลิต

โปรดดูที่บรรจุภัณฑ์

International Package Leaflet

Information issued: มิถุนายน 2564 (June 2021)

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.