



## อินไลทา™ INLYTA™

### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

#### 1.1 ชื่อยา

อินไลทา (INLYTA™)

#### 1.2 ความแรง

1 และ 5 มิลลิกรัม

#### 1.3 รูปแบบของยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

### 2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

#### 2.1 คุณสมบัติตัวยาสําคัญ

Axitinib (อะซิตินิบ)

#### 2.2 ปริมาณตัวยาสําคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม axitinib ขนาด 1 และ 5 มก.

### 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดขนาด 1 มก.: เม็ดยารูปไข่ เคลือบฟิล์มสีแดง ด้านหนึ่งมีตัวอักษร 'Pfizer' อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร '1XNB'

ยาเม็ดขนาด 5 มก.: เม็ดยารูปสามเหลี่ยม เคลือบฟิล์มสีแดง ด้านหนึ่งมีตัวอักษร 'Pfizer' อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร '5XNB'

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

Axitinib มีข้อบ่งใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตระยะลุกลาม (advanced renal cell carcinoma (RCC)) หลังจากล้มเหลวจากการรักษาทาง systemic มาก่อนแล้ว 1 การรักษา (ดูหัวข้อ 5.1)

### 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยารับประทานเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 5 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยอาจจะรับประทาน axitinib ร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

ถ้าผู้ป่วยอาเจียนหรือคลื่นรบกวนรับประทานยา ไม่ควรรับประทานยาครั้งต่อไปในขนาดเพิ่มขึ้น ให้รับประทานยาที่ส่งจ่ายต่อไปตามเวลาปกติและขนาดปกติ

#### การปรับขนาดยา

แนะนำให้เพิ่มหรือลดขนาดยาโดยอิงตามความปลอดภัยและความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยที่ทนต่อ axitinib ในขนาดเริ่มต้นที่ 5 มก.วันละ 2 ครั้ง โดยไม่มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมากกว่าระดับ 2 [ตามเกณฑ์การประเมินพิษจากยาที่พบได้บ่อยสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE)] เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ติดต่อกัน โดยผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตปกติและไม่ได้รับยาลดความดันโลหิตสูงเหล่านี้อาจได้รับยาเพิ่มขึ้นเป็นขนาด 7 มก.วันละ 2 ครั้ง หลังจากนั้นโดยใช้เกณฑ์แบบเดียวกันในการเพิ่มขนาดยา อาจเพิ่มขนาดยาให้ผู้ป่วยที่ทนต่อ axitinib ที่ขนาด 7 มก.วันละ 2 ครั้งได้ เป็นขนาดสูงสุด 10 มก.วันละ 2 ครั้ง

การจัดการปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์บางครั้งอาจต้องมีการหยุดใช้ยาชั่วคราวหรือถาวร และ/หรือลดขนาดยา axitinib ที่ใช้ในการรักษา หากจำเป็นต้องมีการลดขนาดยาลง อาจลดขนาดยา axitinib ให้เหลือ 3 มก.วันละ 2 ครั้ง และลดลงให้เหลือ 2 มก.วันละ 2 ครั้ง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามอายุ เชื้อชาติ เพศ หรือน้ำหนักตัวของผู้ป่วย

#### การใช้ยาร่วมกับสารยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรง

การใช้ axitinib ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรง (เช่น ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, และ telithromycin) อาจเพิ่มความเข้มข้นของ axitinib ในพลาสมา grapefruit อาจเพิ่มความเข้มข้นของ axitinib ในพลาสมาได้

เช่นเดียวกัน แนะนำให้เลือกใช้ยาตัวที่ไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP3A4/5 น้อยร่วมกับ axitinib แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาการปรับขนาดยา axitinib ในผู้ป่วยที่ได้รับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรง แต่หากต้องได้รับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรงร่วมด้วย แนะนำให้ลดขนาดยา axitinib ลง ประมาณครึ่งหนึ่ง (เช่น จากขนาดยาเริ่มต้นที่ 5 มก.วันละ 2 ครั้ง ลดลงเป็น 2 มก.วันละ 2 ครั้ง) หากหยุดใช้สารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรง ควรพิจารณากลับมาใช้ axitinib ในขนาดยาที่ก่อนมีการเริ่มใช้ สารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรง

### **การใช้ยาร่วมกับสารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรง**

การใช้ axitinib ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรง (ได้แก่ rifampin, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifabutin, rifapentine, phenobarbital และ *Hypericum perforatum* [ซึ่งรู้จักกันในชื่อ St. John's wort]) อาจลดความเข้มข้นของ axitinib ในพลาสมา แนะนำให้เลือกใช้ยาตัวอื่นที่ไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำ CYP3A4/5 น้อยร่วมกับ axitinib แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาการปรับขนาดยา axitinib ในผู้ป่วยที่ได้รับสารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรง แต่หากต้องได้รับสารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรงร่วมด้วย แนะนำให้ค่อยๆ เพิ่มขนาดยา axitinib ขึ้น เมื่อทำการเพิ่มขนาดยา axitinib แล้วผู้ป่วยควรได้รับติดตามพิษจากยาอย่างระมัดระวัง เมื่อหยุดใช้สารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรง ควรกลับมาใช้ axitinib ในขนาดยาที่ก่อนมีการเริ่มใช้สารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรงโดยทันที

### **การใช้ในเด็ก**

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา axitinib ในเด็ก (< 18 ปี) จึงยังไม่มีข้อมูล

### **การใช้ยาในผู้สูงอายุ**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ 5.2)

### **การทำงานของตับบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ยา axitinib ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องน้อย (Child-Pugh class A) อย่างไรก็ตามควรลดขนาดยาลงเมื่อให้ axitinib ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh class B) [เช่น ควรลดขนาดยาเริ่มต้นจาก 5 มก.วันละ 2 ครั้ง เป็น 2 มก.วันละ 2 ครั้ง] ทั้งนี้ยังไม่มี การศึกษาการใช้ axitinib ในผู้ป่วยที่ภาวะตับทำงานบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C)

### **การทำงานของไตบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 5.2)

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ไม่มี

### 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

#### การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว

จากการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมเพื่อประเมินผลของ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตมี รายงานเหตุการณ์หัวใจล้มเหลว (ประกอบด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจและปอดล้มเหลว หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ และหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว) ในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib จำนวน 6/359 ราย (1.7%) และในผู้ป่วยที่ได้รับ sorafenib จำนวน 3/355 ราย (0.8%) พบเหตุการณ์ภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ 3/4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib จำนวน 2/359 ราย (0.6%) และในผู้ป่วยที่ได้รับ sorafenib จำนวน 1/355 ราย (0.3%) มีรายงานภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib จำนวน 2/359 ราย (0.6%) และในผู้ป่วยที่ได้รับ sorafenib จำนวน 1/355 ราย (0.3%)

ในการศึกษาทางคลินิกโดยใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตนั้น มีรายงานเหตุการณ์หัวใจล้มเหลว (ประกอบด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจล้มเหลวเลือดคั่ง ภาวะหัวใจและปอดล้มเหลว หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ ร้อยละของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจต่อการบีบตัวของหัวใจหนึ่งครั้งลดลง ความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจลดลง และการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว) ในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib จำนวน 12/672 ราย (1.8%) มีรายงานเหตุการณ์ภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ 3/4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib จำนวน 7/672 ราย (1.0%) และเหตุการณ์ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib จำนวน 2/672 ราย (0.3%)

ควรตรวจติดตามอาการแสดงหรืออาการของภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างสม่ำเสมอตลอดการรักษาด้วย axitinib เมื่อเกิดเหตุการณ์ภาวะหัวใจล้มเหลว อาจต้องหยุดยา axitinib ชั่วคราวหรือถาวร และ/หรือลดขนาดยาลง

#### ความดันโลหิตสูง

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมการใช้ axitinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไต มีรายงานพบความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib 145/359 ราย (40%) และพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 103/355 ราย (29%) โดยพบความดันโลหิตสูงระดับ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 55/359 ราย (15%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 38/355 ราย (11%) และพบความดันโลหิตสูงระดับ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 1/359 ราย (< 1%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 1/355 ราย (< 1%) มีรายงานการเกิดความ

ดันโลหิตสูงวิกฤติในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 2/359 ราย (< 1%) และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยา sorafenib (0%) เกิดภาวะดังกล่าว ทั้งนี้ระยะเวลาเฉลี่ยมัธยฐาน (median) ที่เริ่มเกิดความดันโลหิตสูง (systolic blood pressure >150 mmHg หรือ diastolic blood pressure >100 mmHg) คือภายในเดือนแรกที่มีการเริ่มใช้ยา axitinib หรือ sorafenib ในการรักษา และการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตอาจพบได้เร็ว แม้เพียง 4 วันหลังเริ่มมีการใช้ยา axitinib โดยความดันโลหิตสูงสามารถควบคุมได้ด้วยการรักษามาตรฐาน มีผู้ป่วย 1/359 ราย (< 1%) หยุดใช้ยา axitinib ในการรักษาเนื่องจากภาวะความดันโลหิตสูง และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยา sorafenib ต้องหยุดยาจากภาวะความดันโลหิตสูง

ข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิก (pooled clinical studies) ที่ใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต พบรายงานภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย 344/672 ราย (51%) ที่ได้รับ axitinib มีรายงานความดันโลหิตสูงระดับ 3 ในผู้ป่วย 148/672 ราย (22%) ที่ได้รับ axitinib และมีรายงานความดันโลหิตสูงระดับ 4 ในผู้ป่วย 7/672 ราย (1%) ที่ได้รับ axitinib

ถ้าผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูงอยู่ก่อนการรักษา ควรควบคุมความดันโลหิตให้ดีขึ้นก่อนเริ่มการรักษาด้วย axitinib ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจเฝ้าระวังและติดตามความดันโลหิตสูงและควรได้รับการรักษาตามความจำเป็นด้วยการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสูงตามมาตรฐานทั่วไป ในกรณีที่ความดันโลหิตยังสูงแม้ว่าได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสูงแล้วก็ตาม ควรลดขนาดยา axitinib ลง สำหรับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงในระดับรุนแรงให้หยุดใช้ยา axitinib ชั่วคราว และให้เริ่มใช้ยาอีกครั้งเมื่อผู้ป่วยมีความดันโลหิตเป็นปกติโดยใช้นาขนาดยาที่ลดลง (ดูหัวข้อ 4.2) ในกรณีที่ผู้ป่วยหยุดยา axitinib และได้รับยาลดความดันโลหิตสูงควรตรวจติดตามภาวะความดันโลหิตต่ำของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

#### **หลอดเลือดโป่งพองและการฉีกขาดของหลอดเลือดแดง (aneurysms and artery dissections)**

การใช้สารยับยั้งวิถี Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะหลอดเลือดโป่งพอง และ/หรือการฉีกขาดของหลอดเลือดแดงได้ จึงควรพิจารณาถึงความเสี่ยงนี้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง หรือมีประวัติของการเกิดภาวะหลอดเลือดโป่งพองก่อนเริ่มใช้ยา axitinib

#### **ไทรอยด์ทำงานผิดปกติ**

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยใช้ axitinib ในการรักษามะเร็งไต มีรายงานภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 69/359 ราย (19%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 29/355 ราย (8%) มีรายงานการเกิดภาวะไทรอยด์ทำงานเกิน (hyperthyroidism) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 4/359 ราย (1%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 4/355 ราย (1%) ผู้ป่วยที่มีระดับ

thyroid stimulating hormone (TSH) ก่อนการรักษาน้อยกว่า 5  $\mu\text{U/mL}$  ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นของระดับ TSH  $\geq 10 \mu\text{U/mL}$  ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 79/245 ราย (32%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 25/232 ราย (11%)

ข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิก (pooled clinical studies) ที่ใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต พบรายงานภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำในผู้ป่วย 165/672 ราย (25%) ที่ได้รับ axitinib และมีรายงานภาวะไทรอยด์ทำงานเกินในผู้ป่วย 11/672 ราย (2%) ที่ได้รับ axitinib

ต้องตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ก่อนเริ่มการรักษาด้วย axitinib และตรวจเป็นระยะ ๆ ตลอดการรักษาด้วย axitinib ควรให้การรักษามะเร็งไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำและภาวะไทรอยด์ทำงานเกินตามแนวทางรักษาทางการแพทย์มาตรฐานเพื่อคงการทำงานของไทรอยด์ตามปกติ

#### ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยใช้ axitinib ในการรักษามะเร็งไต มีรายงานเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 4/359 ราย (1%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 4/355 ราย (1%) โดยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) (1%) มีรายงานการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 1/359 ราย (<1%) และไม่มีรายงานการเกิดภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib

ข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิก (pooled clinical studies) ที่ใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต พบรายงานภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงในผู้ป่วย 19/672 ราย (3%) ที่ได้รับ axitinib มีรายงานภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงระดับ 3 ในผู้ป่วย 8/672 ราย (1%) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงระดับ 4 ในผู้ป่วย 9/672 ราย (1%) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วย 2 ราย (<1%) ที่ได้รับ axitinib

ในการศึกษาที่มีการใช้ยา axitinib ในการรักษาตัวเดียว มีรายงานภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง (ได้แก่ อาการสมองขาดเลือดชั่วคราว โรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจตาย และการอุดตันหลอดเลือดแดงที่จอประสาทตา) ในผู้ป่วย 16/699 ราย (2%)

ดังนั้นควรใช้ axitinib ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง หรือผู้ป่วยที่เคยมีภาวะดังกล่าว ยังไม่มีการศึกษาการใช้ axitinib ในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงภายในระยะเวลา 12 เดือน

## ก่อนหน้าการรักษา

### ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยใช้ axitinib ในการรักษามะเร็งไต มีรายงานการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 11/359 ราย (3%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 2/355 ราย (1%) โดยพบลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 9/359 ราย (3%) (ได้แก่ ลิ่มเลือดอุดตันปอด, ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขา และการอุดตันหลอดเลือดดำที่จอประสาทตา) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 2/355 ราย (1%) ทั้งนี้มีรายงานการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันปอดที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 1/359 ราย (<1%) ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib เกิดภาวะดังกล่าว (0%)

ข้อมูลรวมจากศึกษาทางคลินิก (pooled clinical studies) ที่ใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต พบรายงานเหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib 19/672 ราย (3%) มีรายงานเหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำระดับ 3 ในผู้ป่วย 6/672 ราย (1%) เหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำระดับ 4 ในผู้ป่วย 8/672 ราย (1%) และเหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วย 1/672 ราย (<1%) ที่ได้รับ axitinib

ดังนั้นควรใช้ axitinib ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง หรือในผู้ป่วยที่มีประวัติเหตุการณ์ดังกล่าว ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาการใช้ axitinib ในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำภายในช่วงเวลา 6 เดือนก่อนหน้าการรักษา

### การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินหรือฮีมาโตคริต

การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินหรือฮีมาโตคริตซึ่งบ่งบอกถึงการเพิ่มขึ้นของมวลเม็ดเลือดแดงนั้นอาจเกิดขึ้นได้ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา axitinib ซึ่งการเพิ่มขึ้นของมวลเม็ดเลือดแดงอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้

พบฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นสูงกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 31/320 ราย (10%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 3/316 ราย (1%)

ให้ทำการตรวจติดตามระดับของฮีโมโกลบินหรือฮีมาโตคริตก่อนเริ่มการรักษา และเป็นระยะๆ ตลอดการรักษาด้วย axitinib หากค่าฮีโมโกลบินหรือฮีมาโตคริตสูงกว่าปกติควรให้การรักษาตามแนวทางการรักษามาตรฐานทางการแพทย์เพื่อลดค่าฮีโมโกลบินหรือฮีมาโตคริตให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้

## ภาวะเลือดออก

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งไตโดยไม่รวมผู้ป่วยที่มีการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังสมองซึ่งไม่ได้รับการรักษา มีรายงานเหตุการณ์เลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 58/359 ราย (16%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 64/355 ราย (18%) เหตุการณ์เลือดออกที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib ได้แก่ เลือดกำเดาไหล (6%), บัสสาวะเป็นเลือด (3%), ไอเป็นเลือด (2%), และเลือดออกที่ทวารหนัก (2%) โดยรายงานเหตุการณ์เลือดออกรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 5/359 ราย (1%) (ได้แก่ เลือดออกในสมอง, บัสสาวะเป็นเลือด, ไอเป็นเลือด, เลือดออกที่ทางเดินอาหารส่วนปลาย, และอุจจาระเป็นสีดำ) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 11/355 ราย (3%) รายงานการเกิดเลือดออกที่ถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 1/359 ราย (<1%) (เลือดออกในกระเพาะอาหาร) และผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 3/355 ราย (1%)

ข้อมูลรวมจากศึกษาทางคลินิก (pooled clinical studies) ที่ใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต พบรายงานเหตุการณ์ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib 173/672 ราย (26%) มีรายงานเหตุการณ์ภาวะเลือดออกระดับ 3 ในผู้ป่วย 20/672 ราย (3%) เหตุการณ์ภาวะเลือดออกระดับ 4 ในผู้ป่วย 7/672 ราย (1%) และเหตุการณ์ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วย 3/672 ราย (<1%) ที่ได้รับ axitinib

ยังไม่มีการศึกษา axitinib ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานบ่งบอกว่ามีภาวะการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังสมอง

ซึ่งไม่ได้รับการรักษาหรือมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารอยู่ จึงไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยเหล่านั้น หากจำเป็นต้องมีการรักษาภาวะเลือดออกใดๆ ก็ตามทางการแพทย์ ให้หยุดยา axitinib ชั่วคราว

## ทางเดินอาหารทะลุและเกิดรูท่อเชื่อมต่อกัน (fistulas)

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยให้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต มีรายงานการเกิดการทะลุของทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 1/359 ราย (<1%) และไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib (0%) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ระบบทางเดินอาหารทะลุแล้ว ยังมีรายงานการเกิด fistula ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 2/359 ราย (1%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 1/355 ราย (<1%) ข้อมูลรวมจากศึกษาทางคลินิก (pooled clinical studies) ที่ใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต พบการรายงานการทะลุของระบบทางเดินอาหารและเกิดรูเชื่อมต่อกัน (fistula) ในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib 13/672 ราย (2%) ในการศึกษาที่มีการใช้ยา axitinib ชนิดเดียวในการรักษา (N=699) พบการทะลุของระบบทางเดินอาหารที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วย 1/699 ราย (<1%)



ให้ตรวจติดตามอาการของทางเดินอาหารทะเลเป็นระยะๆ ตลอดการรักษาด้วย axitinib

ภาวะแทรกซ้อนการหายของแผล

ไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงผลของ axitinib ต่อการหายของแผล

ควรหยุดการรักษาด้วย axitinib เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนกำหนดการทำการผ่าตัด การตัดสินใจกลับมาใช้ axitinib หลังจากการผ่าตัดควรตัดสินใจโดยพิจารณาการหายของแผลด้วย

### **Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)**

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไต มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการ posterior leukoencephalopathy ที่กลับเป็นปกติได้ (RPLS) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 1/359 ราย (<1%) และไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib (0%)

ข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิก (pooled clinical studies) ที่ใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต พบรายงานกลุ่มอาการ RPLS ในผู้ป่วยที่ได้รับ axitinib 2/672 ราย (<1%)

RPLS เป็นความผิดปกติทางระบบประสาทชนิดหนึ่งที่สามารถแสดงออกด้วยอาการปวดศีรษะ ชัก น้อย ช้า สับสน ตาบอดและความผิดปกติทางการมองเห็นและระบบประสาทอื่นๆ อาจมีความดันโลหิตสูงเล็กน้อยจนถึงรุนแรง จำเป็นต้องใช้ magnetic resonance imaging เพื่อยืนยันการวินิจฉัย RPLS ให้หยุดใช้ยา axitinib ชั่วคราวหรือถาวรในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงหรืออาการบ่งบอกถึง RPLS ยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยในการกลับมาใช้ axitinib อีกครั้งในการรักษาผู้ป่วยที่เคยเป็น RPLS

### **พบโปรตีนในปัสสาวะ**

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไต มีรายงานพบโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 39/359 ราย (11%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 26/355 ราย (7%) มีรายงานพบโปรตีนระดับ 3 ในปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 11/359 ราย (3%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 6/355 ราย (2%)

ข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิก (pooled clinical studies) ที่ใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไต มีรายงานการพบโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วย 142/672 ราย (21%) ที่ได้รับ axitinib มีการพบโปรตีนในปัสสาวะระดับ 3 ในผู้ป่วย 32/672 ราย (5%) ที่ได้รับ axitinib และการพบโปรตีนในปัสสาวะระดับ 4 ในผู้ป่วย 1/672 ราย (<1%) ที่ได้รับ axitinib

ควรทำการตรวจโปรตีนในปัสสาวะก่อนเริ่มการรักษาด้วย axitinib และตรวจเป็นระยะ ๆ ตลอดการรักษาด้วย axitinib สำหรับผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะจากระดับปานกลางเป็นรุนแรงให้ลดขนาดยาหรือหยุดการรักษาด้วย axitinib ชั่วคราว

### การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ

ในการศึกษาทางคลินิกเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมนั้น พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alanine aminotransferase [ALT] (12 เท่าของ ULN) ระหว่างการศึกษาพร้อมกับการเพิ่มขึ้นของบิลิรูบิน (2.3 เท่าของ ULN) ถูกพิจารณาว่าเป็นภาวะพิษต่อบทที่สัมพันธ์กับการใช้ยา โดยพบในผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับยา axitinib ในขนาดยาเริ่มต้นที่ 20 มก. วันละ 2 ครั้ง (4 เท่าของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำไว้) ในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตไม่พบว่ามีเพิ่มขึ้นพร้อมกันของ ALT (>3 เท่าของ ULN) และบิลิรูบิน (>2 เท่าของ ULN) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib (N=359) หรือยา sorafenib (N=355)

ให้ตรวจติดตามการทดสอบการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษา และเป็นระยะ ๆ ตลอดการรักษาด้วย axitinib

### ดับทำงานบกพร่อง

ในการศึกษาทางคลินิกโดยใช้ยา axitinib ระดับยา axitinib ในร่างกายของผู้ป่วยดับทำงานระดับปานกลาง (Child-Pugh class B) สูงกว่าผู้ป่วยที่ดับทำงานปกติประมาณ 2 เท่า แนะนำให้ลดขนาด axitinib เมื่อให้ในผู้ป่วยดับทำงานระดับปานกลาง ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา axitinib ในผู้ป่วยที่ดับทำงานรุนแรง (Child-Pugh class C)

### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองชี้ว่า axitinib ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A4/5 เป็นหลัก และส่วนน้อยโดยเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C19, และ uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1

### สารยับยั้ง CYP3A4/5

เมื่อให้ ketoconazole ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรง ในขนาด 400 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน แก้อาสาสมัครสุขภาพดี ทำให้ค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของยา axitinib ขนาด 5 มก. ครั้งเดียว เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า และค่า  $C_{max}$  เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า การใช้ยา axitinib ร่วมกับสารยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรง (ได้แก่ ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir,

ritonavir, saquinavir, และ telithromycin) อาจเพิ่มความเข้มข้นของ axitinib ในพลาสมา grapefruit ก็อาจทำให้ความเข้มข้นของ axitinib ในพลาสมาเพิ่มขึ้นเช่นกัน แนะนำให้เลือกใช้ยาที่ไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4/5 น้อยร่วมกับยา axitinib ถ้าต้องใช้ยาที่เป็นสารยับยั้ง CYP3A4/5 อย่างแรงร่วมด้วย แนะนำให้ปรับขนาดยา axitinib (ดูหัวข้อ 4.2)

### สารเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4/5

เมื่อให้ rifampin ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรง ในขนาด 600 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 9 วัน แก้อาสาสมัครสุขภาพดี ค่าเฉลี่ย AUC ของยา axitinib ขนาด 5 มก. ครั้งเดียวลดลง 79% และค่า  $C_{max}$  ลดลง 71% การใช้ยา axitinib ร่วมกับสารเหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรง (ได้แก่ rifampin, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifabutin, rifapentine, phenobarbital, และ *Hypericum perforatum* [รู้จักกันในชื่อ St. John's wort]) อาจทำให้ความเข้มข้นของ axitinib ในพลาสมาลดลง แนะนำให้ใช้ยาที่ไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์น้อยในการเหนี่ยวนำ CYP3A4/5 ร่วมกับยา axitinib ถ้าต้องใช้ยาที่เป็นสารเหนี่ยวนำ CYP3A4/5 อย่างแรงร่วมด้วย ควรปรับขนาดยา axitinib (ดูหัวข้อ 4.2)

### การศึกษา CYP และสารยับยั้งและเหนี่ยวนำ UGT ในหลอดทดลอง

การศึกษาในหลอดทดลองชี้ว่า ที่ระดับความเข้มข้นของยา axitinib ในพลาสมา ที่ให้ผลการรักษาไม่ยับยั้งเอนไซม์ CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 หรือ UGT1A1

การศึกษาในหลอดทดลองชี้ว่า axitinib มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 ดังนั้นการใช้ยา axitinib ร่วมกับ CYP1A2 substrate อาจมีผลเพิ่มความเข้มข้นของ CYP1A2 substrate (เช่น theophylline) ในพลาสมา

การศึกษาในหลอดทดลองชี้ว่า axitinib มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 ด้วย อย่างไรก็ตามการใช้ยา axitinib ร่วมกับ paclitaxel ซึ่งเป็น CYP2C8 substrate ไม่ได้มีผลเพิ่มความเข้มข้นของ paclitaxel ในพลาสมาของผู้ป่วยมะเร็งที่ลูกกลม ชี้ให้เห็นถึงการไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 ทางคลินิก

การศึกษาในหลอดทดลองด้วยเซลล์ตับของมนุษย์ชี้ให้เห็นว่า axitinib ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A1, CYP1A2 หรือ CYP3A4/5 ดังนั้น การใช้ยา axitinib ร่วมด้วย จึงไม่น่าลดความเข้มข้น substrate ของเอนไซม์ CYP1A1, CYP1A2, หรือ CYP3A4/5 ในพลาสมา

### การศึกษา P-glycoprotein ในหลอดทดลอง

การศึกษาในหลอดทดลองชี้ให้เห็นว่า axitinib ยับยั้ง P-glycoprotein อย่างไรก็ตาม axitinib ที่ระดับความ

เข้มข้นในพลาสมาที่ให้ผลการรักษาไม่สามารถยับยั้ง P-glycoprotein ดังนั้นการใช้ยา axitinib ร่วมด้วยจะไม่เพิ่มความเข้มข้นของยา digoxin หรือ P-glycoprotein substrate ในพลาสมา ในร่างกายมนุษย์

#### 4.6 การใช้ในวัยเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

##### การเจริญพันธุ์

ตามการค้นพบในห้องทดลอง พบว่า axitinib มีศักยภาพที่จะทำให้เกิดความบกพร่องของการทำงานของอวัยวะสืบพันธุ์และการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ (ดูหัวข้อ 5.3)

##### สตรีในวัยเจริญพันธุ์

หญิงที่สามารถให้กำเนิดบุตรได้ควรได้รับคำแนะนำในการหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในขณะที่ได้รับยา axitinib

##### สตรีมีครรภ์

เมื่อใช้ในหญิงตั้งครรภ์ axitinib อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ การศึกษาในหนูเมาส์ที่ตั้งท้องแสดงให้เห็นว่า axitinib เป็นสาเหตุให้เกิดพิษต่อตัวอ่อนในมดลูก (ดูหัวข้อ 5.3)

ไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและมีการควบคุมที่ดีในการศึกษาการใช้ยา axitinib ในหญิงตั้งครรภ์ ควรให้คำแนะนำแก่หญิงที่สามารถมีบุตรได้ให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในขณะที่ได้รับยา axitinib หากมีการใช้ยาไระหว่างตั้งครรภ์ หรือผู้ป่วยเกิดตั้งครรภ์ขึ้นในขณะที่กำลังใช้ยาตัวนี้ ผู้ป่วยควรได้รับการแจ้งถึงอันตรายที่อาจเกิดกับตัวอ่อนในครรภ์ด้วย

##### สตรีที่ให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของ axitinib ต่อการสร้างน้ำนมในมนุษย์ การหลั่งยาออกมาในน้ำนมมารดา และผลของตัวยาต่อเด็กที่ได้รับนมมารดา นอกจากนี้ยังไม่ทราบว่า axitinib ขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่

เนื่องจากยาจำนวนมากมักถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์ และเนื่องจากยาอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในทารกที่ได้รับน้ำนมมารดา ดังนั้นการตัดสินใจว่าควรหยุดให้นมบุตรหรือหยุดยา axitinib ให้คำนึงถึงความสำคัญของยาต่อมารดาด้วย

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ axitinib ต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำว่าอาจจะประสบกับเหตุการณ์ เช่น มึนงง และ/หรืออ่อนล้าระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย

## axitinib

### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์

มีการประเมินความปลอดภัยของ axitinib ในผู้ป่วย 672 ราย ที่เป็นมะเร็งไตระยะลุกลามซึ่งเข้าร่วมในการศึกษาทางคลินิกหลักแบบสุ่ม หรือการศึกษาการใช้ยา axitinib ชนิดเดียวในการรักษาอีก 4 การศึกษา โดยข้อมูลที่บรรยายไว้ด้านล่างสะท้อนให้เห็นถึงการได้รับ axitinib ในผู้ป่วย 359 รายที่เป็นโรคมะเร็งไตระยะลุกลามซึ่งเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบกับตัวยา sorafenib

ผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib มีระยะเวลาเฉลี่ยมัธยฐานของการรักษาอยู่ที่ 6.4 เดือน (ช่วง 0.03-22.0) และผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib มีระยะเวลาอยู่ที่ 5.0 เดือน (ช่วง 0.03-20.1) มีการปรับขนาดยาหรือการให้การรักษาที่ช้าลงชั่วคราวอันเนื่องมาจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 199/359 ราย (55%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 220/355 ราย (62%) การหยุดใช้ยาถาวรอันเนื่องมาจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib 33/359 ราย (9%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib 46/355 ราย (13%)

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ( $\geq 20\%$ ) ซึ่งพบหลังจากการรักษาด้วย axitinib ได้แก่ ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง ล้า ความอยากอาหารลดลง คลื่นไส้ เสียงแหบ กลุ่มอาการฝ่ามือฝ่าเท้าแดง [palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot) syndrome] น้ำหนักลด อาเจียน อ่อนเพลียและท้องผูก

ความเสี่ยงต่อไปนี้รวมถึงสิ่งที่ควรทำได้ถูกอภิปรายไว้ในรายละเอียดหัวข้อ 4.4: ภาวะหัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตสูง การทำงานของไตระยะที่ผิดปกติ เหตุการณ์ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง เหตุการณ์ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินหรือฮีมาโตคริต ภาวะเลือดออก ทางเดินอาหารทะลุและเกิดภาวะแทรกซ้อนการหายของบาดแผล กลุ่มอาการ RPLS, ภาวะโปรตีนในปัสสาวะ และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ

ตารางที่ 1 แสดงปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับยา axitinib หรือ sorafenib

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ตาม system organ class ความถี่ และระดับความรุนแรง ความถี่ถูกกำหนดเป็น: พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ), พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ), พบบ่อยน้อย ( $\geq 1/1000$  ถึง  $< 1/100$ ), พบน้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ), พบน้อยมาก ( $< 1/10,000$ ) และไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่)

**ตารางที่ 1 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์รายงานในการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งไตที่ได้รับ axitinib หรือ sorafenib**

SYSTEM ORGAN CLASS	ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์ <sup>a</sup>	Axitinib (N=359)		Sorafenib (N=355)	
			ทุกระดับ <sup>b</sup>	Grade ≥3	ทุกระดับ <sup>b</sup>	Grade ≥3
			%	%	%	%
ความผิดปกติ ทางระบบเลือด และน้ำเหลือง	พบบ่อย	ภาวะเลือดจาง	3.6	0.6	11.5	3.9
	พบไม่บ่อย	เม็ดโลหิตแดงมาก เกินไป	0.8	0.3	0	0
ความผิดปกติ ทางต่อมไร้ท่อ	พบบ่อยมาก	Hypothyroidism	19.2	0.3	8.2	0
	พบบ่อย	ภาวะต่อมไทรอยด์ ทำงานมากเกินไป (hyperthyroidism)	1.1	0	1.1	0.3
ความผิดปกติ ทางเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	พบบ่อยมาก	ความอยากอาหารลดลง	34.0	5.0	28.5	3.7
	พบบ่อย	ขาดน้ำ	6.4	3.6	2.5	1.1
		โปแตสเซียมในเลือดสูง	3.1	1.4	2.3	0.8
		แคลเซียมในเลือดสูง	2.8	0.3	1.7	0.6
ความผิดปกติ ทางประสาท	พบบ่อยมาก	ปวดศีรษะ	13.6	0.6	11.3	0
		ความรู้สึกรับรสเสื่อมลง	10.6	0	8.2	0
	พบบ่อย	มีนงง	9.2	0.6	4.2	0
	พบไม่บ่อย	Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome	0.3	0.3	0	0
ความผิดปกติ ทางหูและห้องหู ชั้นใน	พบบ่อย	มีเสียงในหู	3.1	0	0.8	0
ความผิดปกติ ทางหัวใจ	พบบ่อย	เหตุการณ์หัวใจล้มเหลว <sup>c</sup>	1.7	1.1	0.8	0.6
ความผิดปกติทาง หลอดเลือด	พบบ่อยมาก	ความดันโลหิตสูง	40.4	15.6	29.0	11.0
		ภาวะเลือดออก <sup>d</sup>	16.2	1.7	18.0	3.9

SYSTEM ORGAN CLASS	ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์ <sup>a</sup>	Axitinib (N=359)		Sorafenib (N=355)	
			ทุกระดับ <sup>b</sup>	Grade ≥3	ทุกระดับ <sup>b</sup>	Grade ≥3
			%	%	%	%
	พบบ่อย	ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดดำ (venous embolic and thrombotic events) <sup>e</sup>	3.1	2.8	0.6	0.6
		ภาวะลิ่มเลือดอุดตันใน หลอดเลือดแดง (arterial embolic and thrombotic events) <sup>f</sup>	1.4	1.4	1.1	1.1
	พบไม่บ่อย	ภาวะความดันโลหิตสูง วิกฤต (hypertensive crisis)	0.6	0.6	0	0
ความผิดปกติ ทางเดินหายใจ ทรวงอก และ ผนังกลาง	พบบ่อยมาก	หายใจลำบาก	14.8	2.5	12.1	2.8
		ไอ	15.3	0.8	16.6	0.6
		เสียงผิดปกติจากปอด	30.9	0	13.5	0
ความผิดปกติ ทางกระเพาะ อาหารและลำไส้	พบบ่อยมาก	ท้องเสีย	54.9	10.6	53.2	7.3
		อาเจียน	23.7	3.3	17.2	0.8
		คลื่นไส้	32.3	2.5	21.7	1.1
		ปวดท้อง	14.2	2.2	10.7	0.8
		เยื่อในช่องปากอักเสบ	15.0	1.4	12.4	0.3
		ท้องผูก	20.3	1.1	20.3	0.8
		อาหารไม่ย่อย	10.0	0	2.3	0
	พบบ่อย	ปวดท้องส่วนบน	8.1	0.8	3.9	0.3
		ริดสีดวง	4.2	0	1.4	0.3
		ความเจ็บปวดที่ลิ้นและ ช่องปาก (Glossodynia)	3.1	0	1.1	0

SYSTEM ORGAN CLASS	ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์ <sup>a</sup>	Axitinib (N=359)		Sorafenib (N=355)	
			ทุกระดับ <sup>b</sup>	Grade ≥3	ทุกระดับ <sup>b</sup>	Grade ≥3
			%	%	%	%
	พบไม่บ่อย	ทางเดินอาหารทะลุและ เกิด fistula <sup>g</sup>	0.8	0	0.3	0
ความผิดปกติ ทางตับและน้ำดี	ไม่บ่อย	บิลิรูบินในเลือดสูง	0.8	0.3	0.8	0.6
ความผิดปกติ ทางผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง	พบบ่อยมาก	Palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome)	27.3	5.0	51.0	16.1
		ผื่น	12.5	0.3	31.5	3.9
		ผิวแห้ง	10.0	0	10.7	0
	พบบ่อย	ผิวหนังร้อนแดง	2.2	0	10.1	0.3
		คัน	6.7	0	12.4	0
		ผมร่วน	3.9	0	32.4	0
ความผิดปกติ ทางกระดูก กล้ามเนื้อและ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	พบบ่อยมาก	ปวดข้อ	15.0	1.9	11.0	1.4
		ปวดแขน ขา	12.5	0.6	13.5	0.6
	พบบ่อย	ปวดกล้ามเนื้อ	7.0	0.8	2.8	0
ความผิดปกติ ทางไตและระบบ ปัสสาวะ	พบบ่อยมาก	มีโปรตีนในปัสสาวะ	10.9	3.1	7.3	1.7
	พบบ่อย	มีเลือดในปัสสาวะ	3.3	0.3	2.0	0
ความผิดปกติ ทั่วไปและบริเวณ ตำแหน่งที่ให้อาหาร	พบบ่อยมาก	ล้า	39.0	11.4	31.5	5.1
		อ่อนเพลีย	20.6	5.3	14.1	2.5
		เยื่อเมือกอักเสบ	15.3	1.4	12.4	0.6
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	พบบ่อยมาก	น้ำหนักลด	24.8	2.2	20.8	1.4
	พบบ่อย	lipase เพิ่มขึ้น	2.5	0.6	5.4	3.4
		ระดับ creatinine เพิ่มขึ้น	2.8	0.3	0.8	0



SYSTEM ORGAN CLASS	ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์ <sup>a</sup>	Axitinib (N=359)		Sorafenib (N=355)	
			ทุกระดับ <sup>b</sup>	Grade ≥3	ทุกระดับ <sup>b</sup>	Grade ≥3
			%	%	%	%
		ระดับ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	2.2	0.3	3.7	1.7
		ระดับ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น	1.9	0.3	2.0	0
		ระดับ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	1.1	0.3	3.7	1.1
		amylase เพิ่มขึ้น	1.7	0	3.9	0.3

<sup>a</sup> อาการไม่พึงประสงค์ได้รับการแจกแจงตามความถี่ในการเกิดอาการหลังจากเริ่มการรักษาแล้ว (treatment-emergent) จากทุกสาเหตุ (all-causality)

<sup>b</sup> หลักเกณฑ์ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events เวอร์ชัน 3.0

<sup>c</sup> เหตุการณ์หัวใจล้มเหลว หมายรวมถึงภาวะต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ทุกระดับความถี่): หัวใจล้มเหลว (0.6%) ภาวะหัวใจและปอดล้มเหลว (0.6%) หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (0.3%) และหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว (0.3%)

<sup>d</sup> ภาวะเลือดออก หมายรวมถึงภาวะต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ทุกระดับความถี่): เลือดกำเดาไหล (6.1%) ปัสสาวะเป็นเลือด (3.3%) ไอบีเป็นเลือด (2.2%) เลือดออกที่ทวารหนัก (2.2%) เลือดออกในสมอง (0.3%) เลือดออกในทางเดินอาหาร (0.3%) และเลือดออกที่ทางเดินอาหารส่วนปลาย (0.3%)

<sup>e</sup> ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous embolic and thrombotic events) หมายรวมถึงภาวะต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ทุกระดับความถี่): ลิ่มเลือดอุดตันในปอด (1.9%) หลอดเลือดดำในจอประสาทตาอุดตัน (retinal vein occlusion/thrombosis) (0.6%) และลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำที่อยู่ลึก (0.6%)

<sup>f</sup> ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง (arterial embolic and thrombotic events) หมายรวมถึงภาวะต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ทุกระดับความถี่): สมองขาดเลือดชั่วคราว (0.8%) และโรคหลอดเลือดสมอง (0.3%) ในการศึกษาที่มีการใช้ยา axitinib ในการรักษาเพียงตัวเดียว มีรายงานว่าพบกล้ามเนื้อหัวใจตาย (0.1%)

<sup>g</sup> ทางเดินอาหารทะลุและการเกิดรูท่อเชื่อมต่อกัน (gastrointestinal perforation and fistula) รวมไปถึงภาวะต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ทุกระดับความถี่): การเกิดรูท่อเชื่อมต่อกัน (fistula) (0.3%) การเกิดฝีที่ทวารหนัก (0.3%) และทางเดินอาหารทะลุ (0.3%)

## 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีการรักษาที่จำเพาะสำหรับการใช้ยา axitinib เกินขนาด

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมโดยใช้ยา axitinib รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไต มีผู้ป่วย 1 รายได้รับยาในขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วันโดยไม่ได้อาการมีง่วง (ระดับ 1)

ในการศึกษาทางคลินิกเพื่อหาขนาดยาของ axitinib ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดเริ่มต้น 10 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 20 มก. วันละ 2 ครั้ง เกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ภาวะช้ำที่สัมพันธ์กับความดันโลหิตสูง และไอเป็นเลือดที่ถึงแก่ชีวิต

ในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด ควรหยุดใช้ยา axitinib และให้การรักษาแบบประคับประคอง

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

#### กลไกการออกฤทธิ์

axitinib เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงและออกฤทธิ์ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ tyrosine kinase ของ vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1, VEGFR-2, and VEGFR-3 โดยตัวรับเหล่านี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิวิทยาในการสร้างหลอดเลือดไปเลี้ยงเซลล์มะเร็ง การเจริญเติบโตของมะเร็ง และการดำเนินไปของโรคมะเร็งในระยะแพร่กระจาย axitinib ยังแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ยับยั้งอย่างแรงต่อ VEGF ที่ก่อให้เกิดการเพิ่มจำนวนและการรอดชีวิตของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด axitinib ยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ของ VEGFR-2 ในสัตว์ทดลองที่มีการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งในระบบหลอดเลือดที่แสดงเป้าหมายและทำให้ก้อนเนื้ออกมีการเจริญเติบโตที่ช้าลง เกิดการฝ่อตัว และยับยั้งการลุกลามในหลายรูปแบบของการทดลองมะเร็ง

#### ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในการศึกษาแบบสุ่มข้ามกลุ่มสองทาง โดยอาสาสมัครสุขภาพดี 35 คน ได้รับยา axitinib ครั้งเดียว (ขนาด 5 มก.) ร่วมกับหรือไม่ร่วมกับ ketoconazole ขนาด 400 มก.เป็นเวลา 7 วัน ผลการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าระดับยา axitinib ในพลาสมาที่สูงกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษาของขนาดยา 5 มก. ถึง 2 เท่า ไม่ได้ทำให้ช่วง QT ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

#### ประสิทธิภาพทางคลินิก

ในการศึกษาวิจัยสหสถาบัน phase 3 แบบสุ่มเปิดฉลาก มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพใน

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตระยะลุกลาม (723 ราย) ซึ่งโรคมะเร็งยังดำเนินอยู่ หรือหลังจากได้รับการรักษาทาง systemic มาก่อนแล้ว 1 การรักษา ซึ่งรวมถึง sunitinib, bevacizumab, temsirolimus, หรือแผนการรักษาที่มี cytokine ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการสุ่ม (1:1) ให้ได้รับยา axitinib (361 ราย) หรือ sorafenib (362 ราย) การประเมินการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค [progression-free survival (PFS)] ซึ่งเป็นจุดยุติหลักกระทำโดยคณะกรรมการพิจารณาส่วนกลางอิสระที่ได้รับการปกปิด (blinded independent central review) โดยจุดยุติรองได้แก่ อัตราการตอบสนองต่อการรักษา [objective response rate (ORR)] และการมีชีวิตรอดโดยรวม [overall survival (OS)]

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยจำนวน 389 ราย (54%) ได้รับการรักษาด้วยยา sunitinib เป็นพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วย 251 ราย (35%) ได้รับการรักษาด้วย cytokine (interleukin-2 หรือ interferon-alfa) เป็นพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วย 59 ราย (8%) ได้รับการรักษาด้วยยา bevacizumab เป็นพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการศึกษา และผู้ป่วย 24 ราย (3%) ได้รับการรักษาด้วยยา temsirolimus เป็นพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการศึกษา ทั้งนี้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา axitinib และกลุ่มที่ได้ยา sorafenib มีข้อมูลพื้นฐานและลักษณะโรคที่คล้ายกัน โดยพิจารณาถึงอายุ เพศ เชื้อชาติ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, บริเวณทางภูมิศาสตร์ และการรักษาที่ได้รับก่อนหน้านี้

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา axitinib มีข้อดีที่เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยา sorafenib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับจุดยุติหลัก PFS อย่างมีนัยสำคัญ (ดูตารางที่ 2 และรูปที่ 1) อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีความแตกต่างของการมีชีวิตรอดโดยรวมระหว่าง 2 กลุ่ม

## ตารางที่ 2 ผลด้านประสิทธิภาพในการรักษาที่มีการประเมินอย่างอิสระ

จุดยุติหลัก/ประชากรที่ใช้ในการศึกษา	axitinib	sorafenib	HR (95% CI)	P-value
<b>PFS<sup>a,b</sup></b>				
Overall ITT	N=361	N=362		
ค่าเฉลี่ยมัธยฐาน, เดือน (95% CI)	6.7 (6.3, 8.6)	4.7 (4.6, 5.6)	0.67 (0.54, 0.81)	<0.0001 <sup>c</sup>
กลุ่มย่อยที่ไม่ตอบสนองต่อ Sunitinib	N=194	N=195		
ค่าเฉลี่ยมัธยฐาน, เดือน (95% CI)	4.8 (4.5, 6.4)	3.4 (2.8, 4.7)	0.74 (0.57, 0.96)	0.0107 <sup>d</sup>
กลุ่มย่อยที่ไม่ตอบสนองต่อ Cytokine	N=126	N=125		
ค่าเฉลี่ยมัธยฐาน, เดือน (95% CI)	12.1 (10.1, 13.9)	6.5 (6.3, 8.3)	0.46 (0.32, 0.68)	<0.0001 <sup>d</sup>
<b>OS</b>				

จุดยุติหลัก/ประชากรที่ใช้ในการศึกษา	axitinib	sorafenib	HR (95% CI)	P-value
ค่าเฉลี่ยมัธยฐาน, เดือน (95% CI)	20.1 (16.7, 23.4)	19.2 (17.5, 22.3)	0.97 (0.80, 1.17)	0.374 <sup>e</sup>
<b>ORR</b>	N=361	N=362		
% (95% CI)	19.4 (15.4, 23.9)	9.4 (6.6, 12.9)	2.06 <sup>f</sup> (1.41, 3.00)	0.0001 <sup>g</sup>

CI: ช่วงความเชื่อมั่น (Confidence interval); HR: อัตราความเสี่ยง (Hazard ratio) (axitinib/sorafenib); ITT: วิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลจากประชากรทุกคนที่ได้รับการแบ่งกลุ่ม (Intent to treat); ORR: อัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม (Objective response rate); PFS: การมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินไปของโรค (Progression-free survival); OS (overall survival): การรอดชีวิตโดยรวม

<sup>a</sup> เวลาตั้งแต่การสุ่มตัวอย่างจนถึงระยะเวลาที่มีการดำเนินไปของโรคหรือมีการเสียชีวิตอันเนื่องจากสาเหตุใดๆก็ตาม ซึ่งแล้วแต่เหตุการณ์ใดเกิดก่อน

<sup>b</sup> ประเมินโดยคณะกรรมการพิจารณาอิสระด้านรังสีวิทยาตามเกณฑ์ของ RECIST

<sup>c</sup> ค่า p-value ข้างเดียวจากการทดสอบด้วย log-rank test ของการรักษาที่แบ่งกลุ่มย่อยโดยใช้ ECOG performance status และการได้รับการรักษาก่อนเข้าร่วมการศึกษา (การเปรียบเทียบว่ามีความสำคัญทางสถิติหรือไม่นั้นจะพิจารณาจากค่า p-value ข้างเดียว ซึ่งจะมีค่า <0.023)

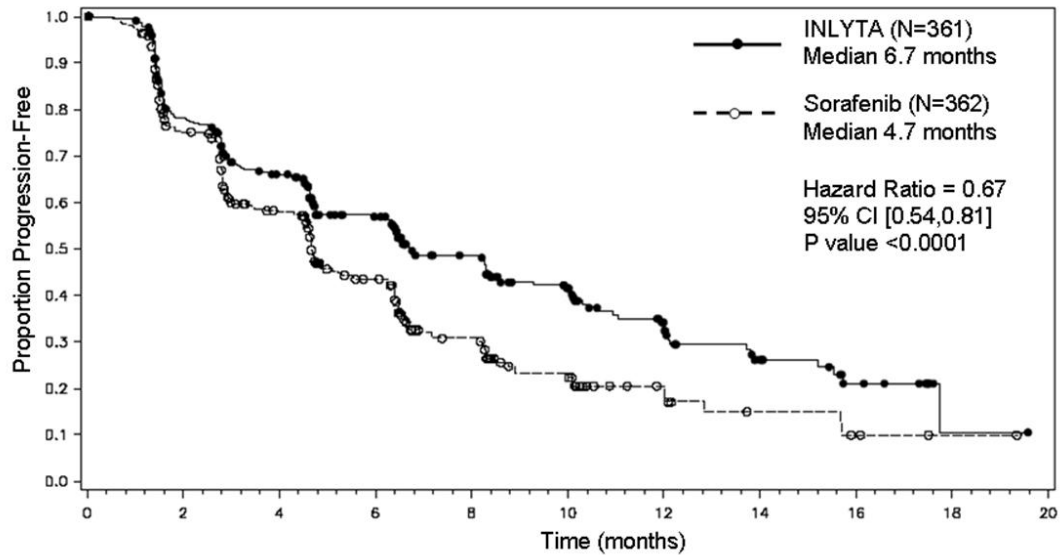
<sup>d</sup> ค่า p-value ข้างเดียวจาก log-rank test ของการรักษาที่แบ่งกลุ่มย่อยโดยใช้ ECOG performance status

<sup>e</sup> ค่า p-value ข้างเดียวจาก log-rank test ของการรักษาที่แบ่งกลุ่มย่อยโดยใช้ ECOG performance status และการได้รับการรักษาก่อนเข้าร่วมการศึกษา

<sup>f</sup> การวิเคราะห์ ORR ใช้อัตราความเสี่ยง (Risk ratio) อัตราความเสี่ยงที่ >1 แสดงถึงความเป็นไปได้ในกลุ่มที่ได้รับยา axitinib มีการตอบสนองที่สูงกว่า แต่หากมีอัตราความเสี่ยง <1 แสดงถึงความเป็นไปได้ในกลุ่มที่ได้รับยา sorafenib มีการตอบสนองที่สูงกว่า

<sup>g</sup> ค่า p-value ข้างเดียวจาก Cochran-Mantel-Haenszel test ของการรักษาที่แบ่งกลุ่มย่อยตาม ECOG performance status การได้รับการรักษาก่อนหน้านี้

## รูปที่ 1. Kaplan-Meier Curve สำหรับการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค (PFS) โดยการประเภ็นอิสระสำหรับประชากรโดยรวม



### 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ค่าเฉลี่ยสัมบูรณ์ของค่าชีวสมมูลย์ (mean absolute bioavailability) หลังจากรับประทานยาเม็ด axitinib เมื่อเทียบกับการให้ยาในรูปแบบยาทางหลอดเลือดดำมีค่า 58% ค่าครึ่งชีวิตของ axitinib ในพลาสมาอยู่ในช่วง 2.5 ถึง 6.1 ชั่วโมง การให้ยา axitinib ขนาด 5 มก. วันละ 2 ครั้ง ทำให้มีการสะสมยา <2 เท่าเมื่อเทียบกับให้ยาครั้งเดียว จากที่ axitinib มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น ดังนั้นระยะคงที่ของยาคาดว่าจะเกิดขึ้นภายใน 2 ถึง 3 วัน หลังเริ่มให้ยา

#### การดูดซึมและการกระจายตัว

โดยทั่วไปแล้วความเข้มข้นของ axitinib ในพลาสมาจะอยู่ที่จุดสูงสุดภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา axitinib โดยมีค่าเฉลี่ยมัธยฐาน  $T_{max}$  อยู่ในช่วง 2.5 ถึง 4.1 ชั่วโมง การรับประทานยา axitinib ร่วมกับอาหารที่มีไขมันปานกลางทำให้ระดับยาต่ำกว่าการรับประทานยาหลังอดอาหารข้ามคืนกลางคืน 10% การรับประทานยาหลังอาหารที่มีไขมันสูงแคลอรีสูงทำให้ระดับยาสูงกว่าการรับประทานหลังอดอาหารข้ามคืน 19% อาจรับประทาน axitinib พร้อมกับอาหารหรือปราศจากอาหารก็ได้

ค่าเฉลี่ย  $C_{max}$  และ AUC เพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนกับยา axitinib ขนาด 5 ถึง 10 มก. การทดลอง ในหลอดทดลองพบว่า axitinib จับกับโปรตีนในพลาสมามนุษย์มากกว่า 99% โดยชอบจับกับอัลบูมินมากที่สุดและจับกับ  $\alpha_1$ -acid glycoprotein ในระดับปานกลาง ผู้ป่วยมะเร็งไทรอยะลุกลามที่ได้รับยาในขนาด 5 มก. วัน

ละ 2 ครั้ง พร้อมอาหารมีค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของความเข้มข้นในพลาสมาที่จุดสูงสุดและ AUC ที่ 24 ชั่วโมง เป็น 27.8 ng/mL และ 265 ng.h/mL ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตการขจัดยาและปริมาตรการกระจายยาที่ปรากฏมีค่าเป็น 38 ลิตร/ชั่วโมง และ 160 ลิตร ตามลำดับ

### **เมตาบอลิซึมและการกำจัดยา**

Axitinib ถูกเมตาบอลิซึมทางตับเป็นหลักโดยเอนไซม์ CYP3A4/5 และส่วนน้อยโดยเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C19 และ UGT1A1 ภายหลังรับประทานยา axitinib ในรูปกัมมันตรังสีขนาด 5 มก. พบสารกัมมันตภาพรังสี 30-60% ในอุจจาระและ 23% ในปัสสาวะ โดยตรวจพบว่าในอุจจาระมี axitinib ในรูปที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่คิดเป็น 12% ของขนาดยารับประทาน ไม่พบ axitinib ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ สารเมตาบอลิซึมที่พบส่วนใหญ่ในปัสสาวะคือ carboxylic acid และ sulfoxide พบสารเมตาบอลิซึม N-glucuronide เป็นสารประกอบกัมมันตรังสีที่พบเป็นส่วนใหญ่ (50% ของสารกัมมันตภาพรังสีในกระแสเลือด) ในพลาสมา และพบ axitinib ในรูปไม่มีการเปลี่ยนแปลงและสารเมตาบอลิซึม sulfoxide โดยแต่ละตัวมีอยู่ประมาณ 20% ของสารกัมมันตภาพรังสีในกระแสเลือด

จากการทดลองในหลอดทดลองเมตาบอลิซึม sulfoxide และ N-glucuronide มีฤทธิ์ต้าน VEGFR-2 ได้น้อยกว่า axitinib ประมาณ 400 เท่า และ 8000 เท่า ตามลำดับเมื่อเทียบกับ axitinib

### **ประชากรกลุ่มพิเศษ**

#### **เพศ เชื้อชาติ และอายุ**

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะลุกลามร่วมด้วย (รวมมะเร็งไตในระยะลุกลาม) และในอาสาสมัครสุขภาพดีชี้ว่า ไม่มีผลทางคลินิกที่สัมพันธ์กับอายุ เพศ น้ำหนักร่างกาย เชื้อชาติ การทำงานของไต UGT1A1 genotype หรือ CYP2C19 genotype

#### **ประชากรเด็ก**

ยังไม่มีการศึกษา axitinib ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี

#### **ตับทำงานบกพร่อง**

ข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองและในร่างกายชี้ให้เห็นว่า axitinib ถูกเมตาบอลิซึมโดยตับเป็นหลัก เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่มีการทำงานของตับที่ปกติจะเห็นว่าจะระดับยาในร่างกายหลังจากรับประทานยา axitinib ขนาดเดียวกันคล้ายกับในกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะตับบกพร่องไม่รุนแรง (Child-Pugh class A) และมีระดับยาที่สูงกว่า (ประมาณ 2 เท่า) ในกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh class B) ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษา axitinib ในกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C)

## ไตทำงานบกพร่อง

ตรวจไม่พบ axitinib ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ

ยังไม่มีการศึกษา axitinib ในอาสาสมัครที่ไตทำงานบกพร่อง ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกโดยใช้ axitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต ได้ตัดผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินีนในซีรัมที่มากกว่า 1.5 เท่าของ ULN หรือค่าการกำจัดครีเอตินีนที่คำนวณได้น้อยกว่า 60 มล./นาที ออกจากการศึกษา

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร แสดงให้เห็นว่า การกำจัด axitinib ไม่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะไตบกพร่องและไม่ต้องปรับขนาดยา axitinib

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

#### การก่อมะเร็ง

ยังไม่มีการศึกษาการทำให้เกิดมะเร็งของยา axitinib

#### ความเป็นพิษต่อพันธุกรรม

มีการทดสอบ axitinib เป็นชุดต่อเนื่องในการตรวจวิเคราะห์ความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมซึ่งประกอบด้วย การศึกษาการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียในหลอดทดลองโดยวิธีเอมส์ (*in vitro* bacterial reverse mutation (Ames)), ความผิดปกติของโครโมโซมในเม็ดเลือดขาวมนุษย์ (human lymphocyte chromosome aberration) และการตรวจวิเคราะห์ไมโครนิวเคลียสในไขกระดูกหนู (*in vivo* mouse bone marrow micronucleus assays) จากการตรวจวิเคราะห์เหล่านี้พบว่า axitinib ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์หรือการแตกทำลายของโครโมโซม

#### ความบกพร่องของการเจริญพันธุ์

Axitinib สามารถทำให้การทำงานของระบบสืบพันธุ์และการเจริญพันธุ์ในมนุษย์บกพร่อง มีการตรวจพบความผิดปกติเกี่ยวกับการสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลองโดยทำการตรวจในลูกอัตรณะและท่อเก็บกักอสุจิ (น้ำหนักของอวัยวะลดลง ฝ่อหรือเสื่อมสภาพ ลดจำนวนของเซลล์สืบพันธุ์ ปริมาณน้ำเชื้อน้อย หรือลักษณะอสุจิผิดปกติ) ในหนูเมาส์ที่ได้ยาในขนาดยา  $\geq 100$  มก./กก./วัน (ประมาณ 306 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) และในสุนัขที่ได้ยา  $\geq 3$  มก./กก./วัน (ประมาณ 0.5 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) ในระบบสืบพันธุ์ของหนูเมาส์และสุนัขเพศเมียที่ได้รับขนาด  $\geq 10$  มก./กก./วัน (ประมาณเท่ากับ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) พบสัญญาณของการเข้าสู่ภาวะเจริญพันธุ์ที่ล่าช้า คอรัปส์ลูเตียมลดลงหรือหายไป มดลูกน้ำหนักลดลงและมดลูกฝ่อ

Axitinib ในขนาดที่ใช้ทดสอบขนาดต่างๆจนถึงขนาด 100 มก./กก./วัน ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจหรือการมีลูกในหนูเมาส์เพศผู้ อย่างไรก็ตามที่ขนาดยา  $\geq 30$  มก./กก./วัน (ประมาณ 72 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) พบว่าภายหลังการให้ยา axitinib เป็นเวลาอย่างน้อย 70 วัน น้ำหนักของอวัยวะ ความหนาแน่นและจำนวนของอสุจิลดลง ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบสืบพันธุ์ของหนูเมาส์เพศผู้ที่ได้ยาขนาด 10 มก./กก./วัน (ประมาณ 21 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) นอกจากนี้ในหนูเมาส์เพศเมียเมื่อให้ขนาดยาทดสอบทุกขนาด ( $\geq 30$  มก./กก./วัน) โดยภายหลังการรักษาด้วยยา axitinib เป็นเวลาอย่างน้อย 15 วัน (ประมาณ 64 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) พบว่าความสามารถในการมีลูกและการอยู่รอดของตัวอ่อนลดลง

### ความเป็นพิษต่อพัฒนาการ

หนูเมาส์ตั้งท้องที่กินยา axitinib ในขนาด 3 มก./กก./วัน (ประมาณ 3 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) มีการเกิดเพดานโหว่แต่กำเนิดและการแปรผันทั่วไปในการสร้างกระดูกแข็งเพิ่มขึ้น ทั้งนี้ในหนูเมาส์ที่ได้รับขนาดยา 1 มก./กก./วัน (ประมาณเท่ากับ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) ไม่พบผลกระทบต่อตัวอ่อนในท้อง

### การศึกษาความเป็นพิษในสัตว์อายุน้อย

พบการเจริญผิดปกติที่ physal ในหนูเมาส์และสุนัขที่ยังเจริญเติบโตไม่เต็ม ที่ซึ่งได้รับ axitinib ในขนาด  $\geq 30$  มก./กก./วัน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน (ประมาณ 37 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) โดยอุบัติการณ์และความรุนแรงเป็นในลักษณะที่สัมพันธ์กับขนาดยาและผลที่เกิดขึ้นสามารถหายได้เมื่อหยุดยา หนูเมาส์ที่ได้รับขนาดยา  $\geq 10$  มก./กก./วัน (ประมาณ 9 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) เป็นเวลานานกว่า 1 เดือนพบว่า มีฟันผุเกิดขึ้น ทั้งนี้จากผลตกค้างบ่งบอกว่าสามารถที่จะกลับมาได้บางส่วนเมื่อมีการหยุดยา ไม่พบผลของยาต่อการเจริญที่ผิดปกติที่ physal ในหนูเมาส์ที่ได้รับ axitinib 10 มก./กก./วัน (ประมาณ 8 เท่าของ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) และในสุนัขที่ได้รับขนาดยา 10 มก./กก./วัน (ประมาณเท่ากับ AUC ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) เป็นเวลา 1 เดือน ระดับของการไม่มีผลไม่รวมถึงการเกิดฟันผุที่ฟันหน้าในหนูเมาส์ ทั้งนี้ยังไม่มีการประเมินความเป็นพิษอื่นๆ ในสัตว์ที่อายุน้อยที่อาจมีผลเสียต่อผู้ป่วยเด็ก

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

ยาเม็ด: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, magnesium stearate



ฟิล์มเคลือบเม็ดยา: hydroxypropylmethylcellulose, titanium dioxide, lactose monohydrate, triacetin, red iron oxide

## 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่เป็นที่ทราบ

## 6.3 อายุของยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

## 6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

ไม่มี

## 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงอลูมิเนียม-อลูมิเนียมบลิสเตอร์ บรรจุยาแผงละ 1, 7 หรือ 14 เม็ด ในกล่องกระดาษละ 1, 2, 4 หรือ 8 แผง ขวดพลาสติกขวดละ 60 หรือ 180 เม็ด

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

## 8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 86/57 (N), 1C 87/57(N)

## 9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

07 กันยายน 2560

## 10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

11 มกราคม 2563

## คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

LPD Title: Axitinib  
LPD rev no.: 4.0  
LPD Date: January 11, 2020  
Country: Thailand  
Reference CDS ver: 8.0; date: December 11, 2019

LPD Revision No.: 4.0

LPD date: January 11, 2020

Country: Thailand