

VOTRIENT một cách thận trọng trên những bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT, những bệnh nhân dùng các thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT, hoặc những bệnh nhân có bệnh tim trước đó. Khi sử dụng VOTRIENT, cần phải giám sát điện tâm đồ trước điều trị và định kỳ và duy trì nồng độ các chất điện giải (calcium, magiê, kali) trong khoảng bình thường. **Biến cố huyết khối động mạch:** Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, các biến cố nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quỵ nhồi máu não và cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) đã được nhận thấy (*xem phần Tác dụng không mong muốn*). Cũng quan sát thấy các biến cố tử vong. Nền sử dụng thận trọng VOTRIENT ở những bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra các biến cố huyết khối hoặc những người đã từng có một biến cố trong vòng 6 tháng trước đó. Cần đưa ra các quyết định điều trị dựa vào đánh giá lợi ích/nguy cơ trên từng bệnh nhân. **Biến cố xuất huyết:** Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã ghi nhận các biến cố xuất huyết (*xem phần Tác dụng không mong muốn*). Các biến cố xuất huyết gây tử vong đã xuất hiện. VOTRIENT chưa được nghiên cứu trên những bệnh nhân có tiền sử ho ra máu, xuất huyết não, hoặc vết mặt lâm sàng có xuất huyết đường tiêu hóa nghiêm trọng trong 6 tháng trước đó. Phải sử dụng thận trọng VOTRIENT ở những bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra xuất huyết. **Thủng và rò dạ dày-ruột:** Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã xuất hiện các biến cố thủng hoặc rò dạ dày-ruột (*xem phần Tác dụng không mong muốn*). Biến cố thủng gây tử vong đã xảy ra. Nền sử dụng thận trọng VOTRIENT ở những bệnh nhân có nguy cơ về thủng hoặc rò dạ dày-ruột. **Lành vết thương:** Không có nghiên cứu chính thức về ảnh hưởng của VOTRIENT trên lành vết thương. Vì các tác nhân ức chế yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (VEGF) có thể làm chậm quá trình lành vết thương, nên phải ngừng điều trị với VOTRIENT ít nhất 7 ngày trước lịch phẫu thuật. Quyết định dùng lại VOTRIENT sau phẫu thuật phải dựa trên đánh giá lâm sàng cho thấy quá trình lành vết thương đã ổn định. Phải ngừng VOTRIENT ở những bệnh nhân có vết thương hở. **Giảm chức năng tuyến giáp:** Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã xuất hiện biến cố giảm chức năng tuyến giáp (*xem phần Tác dụng không mong muốn*). Nền chủ động giám sát các xét nghiệm chức năng tuyến giáp. **Protein niệu:** Trong các nghiên cứu lâm sàng với VOTRIENT, đã ghi nhận các trường hợp protein niệu (*xem phần Tác dụng không mong muốn*). Nền tiến hành phân tích nước tiểu trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị và cần giám sát các bệnh nhân về diễn biến protein niệu trở nên xấu hơn. Phải ngừng VOTRIENT nếu bệnh nhân tiến triển thành hội chứng thận hư. **Mang thai:** Các nghiên cứu tiền lâm sàng ở động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Nếu VOTRIENT được sử dụng khi đang mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai khi dùng VOTRIENT, phải giải thích cho bệnh nhân về các nguy hiểm tiềm tàng đối với thai nhi. Cần khuyến cáo phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ thực hiện tránh thai khi được điều trị với VOTRIENT (*xem phần Thời kỳ mang thai và Cho con bú*). **TUONG TÁC: Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng các enzyme Cytochrome P450 3A4:** Các nghiên cứu in vitro gợi ý rằng quá trình chuyển hóa oxy hóa của pazopanib ở microsome gan người chủ yếu qua trung gian CYP3A4, với sự tham gia một phần nhỏ từ CYP1A2 và CYP2C8. Vì thế, các tác nhân ức chế và cảm ứng CYP3A4 có thể làm thay đổi quá trình chuyển hóa của pazopanib. **Các tác nhân ức chế CYP3A4:** Sử dụng đồng thời một liều đơn pazopanib dưới dạng nhỏ nhất cùng với một tác nhân ức chế CYP3A4 mạnh là ketoconazole, ở những người tình nguyện khỏe mạnh, làm tăng giá trị trung bình AUC(0-t) lên 220 % và tăng C_{max} lên 150 %. Sử dụng đồng thời VOTRIENT với các tác nhân ức chế mạnh CYP3A4 (v.d., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) có thể làm tăng nồng độ pazopanib. Nước ép bưởi cũng có thể làm tăng nồng độ pazopanib trong huyết tương. Sử dụng 1500 mg lapatinib - một cơ chất và là chất ức chế nhẹ CYP3A4, Pgp và BCRP với 800 mg VOTRIENT làm tăng khoảng 50 % đến 60 % giá trị trung bình AUC(0-24) và C_{max} của pazopanib khi so sánh với việc sử dụng đơn độc 800 mg VOTRIENT. Sử dụng đồng thời VOTRIENT với tác nhân ức chế CYP3A4, Pgp, và

BCRP, như lapatinib, sẽ làm tăng nồng độ pazopanib trong huyết tương. Vì thế cần phải tránh kết hợp với các tác nhân ức chế mạnh CYP3A4, hoặc nên lựa chọn một thuốc thay thế không có hoặc chỉ có tác dụng ức chế CYP3A4 tối thiểu. Cần cân nhắc giảm liều VOTRIENT khi bắt buộc dùng đồng thời thuốc này với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (*xem phần Liều dùng và cách dùng*). **Các tác nhân cảm ứng CYP3A4:** Các tác nhân cảm ứng CYP3A4 như rifampin có thể làm giảm nồng độ pazopanib trong huyết tương. Nên lựa chọn thuốc khác thay thế không có hoặc chỉ có tác dụng gây cảm ứng enzyme tối thiểu. **Các tác dụng của VOTRIENT trên các cơ chất CYP:** Các nghiên cứu in vitro với các microsome gan người đã cho thấy pazopanib có tác dụng ức chế các CYP enzyme 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, và 2E1. Ít tác dụng gây cảm ứng tăng trên CYP3A4 ở người đã được chứng minh trong một thử nghiệm in vitro PXR ở người. Các nghiên cứu được lý học lâm sàng, sử dụng VOTRIENT 800 mg một lần mỗi ngày, đã cho thấy rằng VOTRIENT không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng trên được động học của caffeine (cơ chất thăm dò của CYP1A2), warfarin (cơ chất thăm dò của CYP2C9), hoặc omeprazole (cơ chất thăm dò của CYP2C19) ở các bệnh nhân ung thư. VOTRIENT làm tăng khoảng 30 % giá trị trung bình của AUC và C_{max} của midazolam (cơ chất thăm dò của CYP3A4) và làm tăng 33% tới 64% tỉ lệ nồng độ dextromethorphan trên dextromethorphan trong nước tiểu sau khi uống dextromethorphan (cơ chất thăm dò của CYP2D6). Sử dụng đồng thời VOTRIENT 800 mg một lần mỗi ngày và pачtaxel 80 mg/m² (cơ chất của CYP3A4 và CYP2C8) một lần mỗi tuần dẫn đến tăng tương ứng 26% và 31% giá trị trung bình của AUC and C_{max} của pачtaxel. **Các tác dụng của VOTRIENT trên các enzyme khác và các chất vận chuyển:** Các nghiên cứu in vitro cũng cho thấy rằng pazopanib là một tác nhân ức chế mạnh UGT1A1 và OATP1B1 với giá trị tương ứng của IC₅₀ là 1,2 và 0,79 μM. Pazopanib có thể làm tăng nồng độ của các thuốc thải trừ chủ yếu qua UGT1A1 và OATP1B1. **Ảnh hưởng của việc sử dụng đồng thời VOTRIENT và Simvastatin:** Sử dụng đồng thời VOTRIENT và simvastatin làm tăng tỉ lệ tăng ALT. Qua các nghiên cứu đơn trị liệu với VOTRIENT, ALT > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) đã được báo cáo ở 126/895 (14%) bệnh nhân không sử dụng các statin so với 11/41 (27%) bệnh nhân sử dụng đồng thời simvastatin (p = 0,038). Nếu tăng ALT tiến triển ở bệnh nhân sử dụng đồng thời simvastatin, hãy tuân theo các hướng dẫn về liều dùng của VOTRIENT và ngừng sử dụng simvastatin (*xem Cảnh báo và Thận trọng*). Chưa có đủ dữ liệu để đánh giá nguy cơ của việc sử dụng đồng thời các statin khác và VOTRIENT. **Ảnh hưởng của thức ăn trên VOTRIENT:** Sử dụng VOTRIENT với các bữa ăn nhiều hoặc ít chất béo dẫn đến làm tăng khoảng 2 lần giá trị AUC và C_{max}. Vì thế, VOTRIENT phải được sử dụng ít nhất 1 tiếng trước hoặc 2 tiếng sau bữa ăn (*xem Liều dùng và Cách dùng*). **THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:** Khả năng sinh sản: VOTRIENT có thể làm suy giảm khả năng sinh sản trên cả nam và nữ. Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản trên giống cái ở loài chuột, đã cho thấy khả năng sinh sản bị suy giảm (*xem phần Dữ liệu An toàn tiền lâm sàng*). **Thời kỳ mang thai:** Không có đủ dữ liệu từ việc sử dụng VOTRIENT ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên sinh sản (*xem phần Dữ liệu tiền lâm sàng*). Nguy cơ tiềm tàng trên người chưa được xác định. Không được sử dụng VOTRIENT trong thời kỳ mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người bệnh đòi hỏi phải sử dụng VOTRIENT để điều trị. Nếu VOTRIENT được sử dụng trong thời kỳ mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai khi dùng VOTRIENT, cần phải giải thích cho bệnh nhân về mối nguy hại tiềm tàng đối với thai. Phụ nữ có khả năng mang thai cần được khuyến khích sử dụng biện pháp ngừa thai thích hợp và phải tránh có thai trong khi được điều trị với VOTRIENT. **Cho con bú:** Tính an toàn khi sử dụng VOTRIENT trong thời kỳ cho con bú chưa được xác định. Hiện không biết pazopanib có bài tiết qua sữa mẹ không. Nên ngừng cho con bú bằng sữa mẹ trong khi điều trị với VOTRIENT. **KHẢ NĂNG THỰC HIỆN CÁC NHIỆM VỤ CẦN CÓ SỰ PHÂN ĐOÁN, CÁC KỸ NĂNG NHẬN THỨC HOẶC VẬN ĐỘNG:** Không