

LOPINAVIR & RITONAVIR TABLETS 200mg/50mg

ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย

เอกสารกำกับยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วย

โลปีนาเวีย 200 มิลลิกรัม

ริโทนาเวีย ยูเอสพี 50 มิลลิกรัม

ข้อบ่งชี้ทางการรักษา

ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียใช้ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสตัวอื่นๆ ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ HIV-1 ในผู้ใหญ่ และเด็กอายุ 2 ปีขึ้นไป

การเลือกยาเม็ด โลปีนาเวียและริโทนาเวียเพื่อใช้รักษาผู้ป่วย HIV-1 ที่เคยได้รับ protease inhibitor ควรขึ้นอยู่กับ การทดสอบการดื้อไวรัสเป็นรายบุคคลและประวัติการรักษาของผู้ป่วย

การศึกษาขนาดยาและวิธีการบริหารยา

ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียควรได้รับการสั่งจากแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการรักษาของผู้ป่วยเอชไอวี ขนาดรับประทานยาที่แนะนำคือ

ผู้ใหญ่และวัยรุ่น: ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง รับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ แต่ควรกลืนทั้งเม็ด ห้าม เคี้ยวหรือหักเม็ดยา

เด็กอายุ 2 ปีและมากกว่า: ขนาดของผู้ใหญ่ (400/100 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง) อาจใช้ได้ ในเด็กที่มีน้ำหนักตัว 40 กิโลกรัมหรือมากกว่า หรือมีพื้นที่ผิวร่างกาย (Body Surface Area, BSA) มากกว่า 1.3 ตารางเมตร โดยคำนวณจากสูตร: BSA (ตารางเมตร) = $\sqrt{[ส่วนสูง\ (ซม) \times น้ำหนัก\ (กก)] / 3600}$

เด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี: ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากไม่มีข้อมูลเพียงพอในเรื่องความปลอดภัย และประสิทธิผล

ผู้ป่วยที่ทำงานบกพร่อง: ผู้ป่วยเอชไอวีที่ตับมีความเสียหายในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของโลปีนาเวียประมาณ 30% แต่ไม่คาดว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับทางคลินิก ไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยที่ตับมีความเสียหายรุนแรง จึงไม่ควรใช้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียในผู้ป่วยเหล่านี้

ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง: ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตมีความเสียหาย แต่ควรระมัดระวังในการใช้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียในผู้ป่วยที่ไตมีความเสียหายรุนแรง

ข้อห้ามใช้

- ผู้ที่มีปฏิกิริยาไวต่อด้วยยาสำคัญ (active substance) หรือสารที่ผสมกับยา (excipients)
- ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องรุนแรง
- ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียประกอบด้วยโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ซึ่งตัวยาทังสองเป็นตัวยับยั้ง P450 isoform CYP3A4 จึงไม่ควรรับประทานร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาที่อาศัยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลักในการกำจัดยา ซึ่งจะทำความเข้มข้นของยาในพลาสมาเพิ่มขึ้นและมีส่วนก่อให้เกิดปรากฏการณ์ร้ายแรงและ/หรือเป็นอันตรายต่อชีวิต ผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้ได้แก่ astemizole, terfenadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozide, amiodarone, ergot

alkaloids (e.g. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine) และ vardenafil

- ไม่ควรใช้ร่วมกับสมุนไพรที่มีส่วนประกอบของ St John's wort (*Hypericum perforatum*) เนื่องจากมีความเสี่ยงในการทำให้ความเข้มข้นของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียในพลาสมาลดลง และทำให้ประสิทธิภาพทางคลินิกของยาลดลงด้วย
- ไม่ควรใช้ร่วมกับ Rifampicin เนื่องจากการกินยาร่วมกันอาจทำให้ความเข้มข้นของโลปีนาเวียลดลงอย่างมาก ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาของโลปีนาเวียลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อไปนี้ร่วมด้วย

- โรคตับ: ยังไม่มีการศึกษาเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาเม็ด โลปีนาเวียและริโทนาเวียในผู้ป่วยที่ตับมีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ จึงห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่ตับมีความเสียหายอย่างรุนแรง ผู้ป่วยที่เป็น hepatitis B หรือ C อย่างเรื้อรังและได้รับการรักษาร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างร้ายแรงและเป็นอันตรายต่อตับ ในกรณีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสร่วมกัน กรุณาตรวจสอบข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องสำหรับยาเหล่านี้ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเสื่อมมาก่อนรวมทั้งผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจะมีความผิดปกติในการทำงานของตับบ่อยขึ้นระหว่างได้รับการรักษาร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัส ผู้ป่วยจึงควรได้รับการเฝ้าระวังตามมาตรฐานการปฏิบัติที่ดี หากพบว่าการทำงานของตับในผู้ป่วยเหล่านี้ลดลง ควรพิจารณาพักหรือหยุดการรักษา
- โรคไต: เนื่องจากการกำจัดโลปีนาเวียและริโทนาเวียที่ไตมีน้อยมาก ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องจึงไม่คาดว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะมีการเพิ่มขึ้น เนื่องจากโลปีนาเวียและริโทนาเวียจับตัวกับโปรตีนในปริมาณสูง จึงไม่ถูกขจัดออกโดยการฟอกไตหรือล้างไตทางช่องท้อง
- Hemophilia: มีรายงานถึงอาการภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นรวมทั้งก้อนเลือดแบบเกิดขึ้นเองที่ผิวหนัง และมีเลือดออกในข้อ (hemarthrosis) ในผู้ป่วยที่เป็นโรค hemophilia ชนิด A และ B และได้รับการรักษาด้วย protease inhibitors ดังนั้นจึงควรระวังความเป็นไปได้ถึงภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้

ไขมัน (lipid) เพิ่มขึ้น

การรักษาด้วยยาเม็ด โลปีนาเวียและริโทนาเวียมีผลทำให้ระดับโคเลสเตอรอลทั้งหมดและไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจึงต้องได้รับการตรวจหาระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ก่อนเริ่มการรักษา และระหว่างการรักษาเป็นระยะๆ ควรให้ความระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีค่า baseline สูงและมีประวัติความผิดปกติของไขมัน

ตับอ่อนอักเสบ

มีรายงานการพบตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเม็ด โลปีนาเวียและริโทนาเวีย รวมทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ส่วนใหญ่ในกรณีเหล่านี้ผู้ป่วยมีประวัติตับอ่อนอักเสบมาก่อน และ/หรือมีการรักษาร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาคืออื่นที่เกี่ยวข้องกับตับอ่อนอักเสบ ไตรกลีเซอไรด์ที่สูงขึ้นอย่างชัดเจนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการ

เกิดดับอ่อนอักเสบ ผู้ป่วยที่คิดเชื้อเอชไอวีมาก่อนอาจมีความเสี่ยงต่อการมีไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นและดับอ่อนอักเสบ

มีความเป็นไปได้ว่าจะเกิดภาวะดับอ่อนอักเสบหากพบอาการแสดงทางคลินิกเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติเช่นค่าเอนไซม์ lipase หรือ amylase ในซีรัมสูงขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่แสดงสัญญาณหรืออาการเหล่านี้ควรได้รับการประเมิน และการรักษาด้วยยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ควรหยุดยาชั่วคราวเมื่อมีการวินิจฉัยดับอ่อนอักเสบ

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

มีรายงานการเกิดโรคเบาหวานใหม่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรือการทรุดลงของภาวะเบาหวานเดิมในผู้ป่วยที่ได้รับ protease inhibitors

Fat redistribution และ metabolic disorders

การรักษาด้วยกลุ่มยาต้านไวรัสมีความสัมพันธ์กับการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย

(lipodystrophy) ในผู้ป่วยเอชไอวี ขณะนี้ยังไม่ทราบถึงผลกระทบระยะยาวจากปรากฏการณ์เหล่านี้

Immune Reactivation Syndrome

ผู้ป่วยเอชไอวีที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรงในขณะที่เริ่มยาต้านรีโทรไวรัสสูตรผสม (CART) ปฏิกริยาตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อฉวยโอกาสที่เหลือหรือเชื้อที่ไม่แสดงอาการอาจมีเพิ่มขึ้น และทำให้เกิดสภาวะร้ายแรงทางคลินิกหรือทำให้อาการรุนแรงขึ้น โดยปกติปฏิกริยาดังกล่าวจะสังเกตเห็นได้ภายในสองสามสัปดาห์แรกหรือสองสามเดือนแรกของการเริ่ม CART ตัวอย่างที่เกี่ยวข้องได้แก่ cytomegalovirus retinitis, generalized และ/หรือ focal mycobacterial infection, Pneumocystis carinii pneumonia จึงควรมีการประเมินอาการการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันต่างๆ และให้การรักษาเมื่อมีความจำเป็น

ปฏิกริยาต่อกันของยา

ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียประกอบด้วยโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ซึ่งตัวยาทั้งสองเป็นสารยับยั้ง P450 isoform CYP3A4 การให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกเมตาบอลิซึมขึ้นแรกโดยเอนไซม์ CYP3A4 มักจะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาอื่นสูงขึ้น ซึ่งสามารถเพิ่มหรือยืดประสิทธิภาพการรักษาหรืออาการไม่พึงประสงค์ได้

- HMG-CoA reductase inhibitors: simvastatin และ lovastatin เป็นยาที่อาศัยเอนไซม์ CYP3A4 อย่างมากในการเมตาบอลิซึม ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย เนื่องจากทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคของกล้ามเนื้อ (myopathy) รวมทั้ง rhabdomyolysis นอกจากนี้ควรระวังและพิจารณาขนาดยาหากมีการใช้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับ atorvastatin ซึ่งถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A4 ในปริมาณที่น้อยกว่า ดังนั้นหากมีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วย HMG-CoA reductase inhibitors แนะนำให้ใช้ pravastatin หรือ fluvastatin

- ควรต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่อสั่งยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำให้เกิด QT interval prolongation ได้แก่ chlorpheniramine, quinidine, erythromycin, clarithromycin เพราะยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียสามารถเพิ่มความเข้มข้นของยาที่กินร่วมกัน ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจมากขึ้น การศึกษาพรีคลินิกของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียได้มีรายงานปรากฏการณ์เกี่ยวกับหัวใจไว้ ดังนั้นศักยภาพของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียที่ก่อให้เกิดผลต่อหัวใจจึงไม่สามารถตัดทิ้งไปได้ในขณะนี้
- Rifampicin ไม่ควรถูกใช้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย เนื่องจากการกินยาร่วมกันอาจทำให้ความเข้มข้นของโลปีนาเวียลดลงอย่างมาก ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาของโลปีนาเวียลดลงอย่างมีนัยสำคัญ
- ไม่แนะนำให้กินยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย 400/100 มิลลิกรัมร่วมกับ efavirenz, nevirapine, nelfinavir หรือ amprenavir หากมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกให้ใช้ยาร่วมกัน อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียเป็น 600/150 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการพิสูจน์เรื่องความปลอดภัยของการได้รับขนาดสูง จึงควรเฝ้าระวังเรื่องความปลอดภัยอย่างใกล้ชิดเมื่อให้ขนาดดังกล่าว

อื่นๆ

ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียไม่ได้รักษาการติดเชื้อเอชไอวีหรือโรคเอดส์ให้หายขาด อีกทั้งไม่ได้ลดความเสี่ยงต่อการส่งผ่านเชื้อให้ผู้อื่นทางเพศสัมพันธ์หรือทางเลือด มาตรการป้องกันไว้ก่อนที่เหมาะสมจึงควรกระทำ ผู้ที่ได้รับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียยังอาจเกิดการติดเชื้อหรือโรคอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการติดเชื้อเอชไอวีหรือโรคเอดส์ได้

ไม่แนะนำให้ใช้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับ fluticasone หรือ glucocorticoids อื่นๆ ที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A4 นอกจากประโยชน์ในการรักษามีมากกว่าความเสี่ยงต่ออาการข้างเคียงของ corticosteroid รวมทั้ง Cushing's syndrome และภาวะกดต่อมหมวกไต

ยาด้านรีโทรไวรัส

Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

- Stavudine และ Lamivudine: ในการศึกษาทางคลินิกไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของโลปีนาเวียเมื่อมีการให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียแบบเดี่ยวหรือร่วมกับ stavudine และ lamivudine
- Didanosine: เนื่องจาก didanosine เป็นยาที่แนะนำให้กินขณะท้องว่าง จึงใช้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียขณะไม่มีอาหาร
- Zidovudine และ Abacavir: ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียเหนี่ยวนำให้เกิด glucuronidation ดังนั้นจึงสามารถลดความเข้มข้นของ zidovudine และ abacavir ในพลาสมา ยังไม่ทราบถึงนัยสำคัญทางคลินิกของปฏิกิริยาที่มีต่อกันนี้
- Tenofovir: เมื่อให้ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ทำให้ความเข้มข้นของ tenofovir เพิ่มขึ้นประมาณ 30% โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้น

ของโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ความเข้มข้นของ tenofovir ที่สูงขึ้นสามารถเสริมอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ tenofovir รวมทั้งความผิดปกติของท่อไต

Non- Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

- **Efavirenz:** การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีเพื่อหาปฏิกริยาระหว่างยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย (400/100 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง) และ efavirenz (600 มิลลิกรัมวันละครั้ง) พบว่า efavirenz ทำให้ความเข้มข้นของโลปีนาเวียลดลงประมาณ 30-40% ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้กินยาพร้อมกันเพราะทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับโลปีนาเวียในระดับความเข้มข้นที่ดีที่สุด แต่เมื่อเพิ่มขนาดยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียเป็น 600/150 มิลลิกรัมวันละสองครั้งขณะให้ร่วมกับ efavirenz (600 มิลลิกรัมวันละครั้ง) ระดับโลปีนาเวียเพิ่มขึ้น 28-44% และระดับริโทนาเวียในพลาสมาเพิ่มขึ้น 62-95% เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย (400/100 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง) อย่างเดียว เนื่องจากความปลอดภัยจากการได้รับโลปีนาเวียขนาดสูงยังไม่ได้รับการพิสูจน์ จึงควรเฝ้าระวังเรื่องความปลอดภัยอย่างใกล้ชิดเมื่อกินยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย 600/150 มิลลิกรัมร่วมกับ efavirenz เมื่อกินยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับ NNRTI nevirapine และกับ protease inhibitors nelfinavir และ amprenavir คาดว่าจะเกิดปฏิกริยาต่อกันทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คล้ายคลึงกัน จึงแนะนำให้เฝ้าระวังแบบเดียวกัน
- **Amprenavir:** คุณค่าแนะนำที่ใช้ไว้สำหรับ Efavirenz
- **Fosamprenavir:** ความปลอดภัยและประสิทธิผลของขนาดที่เหมาะสมของการให้ยาผสมระหว่าง fosamprenavir กับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียยังไม่ได้รับการพิสูจน์
- **Indinavir:** เมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ความเข้มข้นของโลปีนาเวียดูเหมือนจะไม่ได้รับผลกระทบ โดยเปรียบเทียบกับประวัติการให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียเพียงอย่างเดียว
- **Saquinavir:** การให้ saquinavir 800 มิลลิกรัมวันละสองครั้งร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ทำให้ saquinavir AUC เพิ่มขึ้น 9.6 เท่า เมื่อเทียบกับการให้ saquinavir 1200 มิลลิกรัมอย่างเดียวันละสามครั้ง ความเข้มข้นของโลปีนาเวียดูเหมือนไม่ถูกรบกวนเมื่อให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับ saquinavir โดยเปรียบเทียบกับประวัติการให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียอย่างเดียว
- **Ritonavir:** การให้ริโทนาเวียเพิ่มอีก 100 มิลลิกรัมวันละสองครั้งร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ทำให้ AUC และ C_{max} ของโลปีนาเวียเพิ่มขึ้น 33% และ 64% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียอย่างเดียว

ยาอื่นๆ

Antiarrhythmics: (bepridil, systemic lidocaine, quinidine): ความเข้มข้นของยาในกลุ่มนี้อาจเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังและติดตามความเข้มข้นในระดับการรักษาของยาในกลุ่มนี้ถ้าทำได้

Anticoagulants: การให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับ warfarin อาจมีผลต่อความเข้มข้นของ warfarin จึงแนะนำให้เฝ้าระวัง INR (International Normalised Ratio)

Anticonvulsants: (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine): จะกระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 และอาจทำให้ความเข้มข้นของโลปีนาเวียลดลง

Trazodone: ในการศึกษาทางคลินิกพบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ วิงเวียน ความดันโลหิตต่ำ และเป็นลมเมื่อให้ร่วมกับริโทนาเวีย แต่ยังไม่ทราบว่าถ้าให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียจะทำให้เกิดอาการที่คล้ายคลึงกันนี้อันเนื่องมาจากการเพิ่มขึ้นของ trazodone หรือไม่ ดังนั้นการให้ยาร่วมกันจึงควรทำด้วยความระมัดระวัง และควรพิจารณาขนาดยา trazodone ลง

Digoxin: ความเข้มข้นของ digoxin ในพลาสมาอาจเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ดังนั้นควรใช้ด้วยความระมัดระวังและติดตามความเข้มข้นในการรักษาของยา digoxin ถ้าทำได้

Dihydropyridine calcium channel blockers: (e.g. felodipine, nifedipine, nicardipine): ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียอาจทำให้ความเข้มข้นในซีรัมของยากลุ่มนี้เพิ่มขึ้น

HMG-CoA reductase inhibitors: HMG-CoA reductase inhibitors ที่เมตาบอลิซึมของยานี้ อาศัยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก เช่น lovastatin และ simvastatin ถูกคาดว่าความเข้มข้นในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ซึ่งอาจทำให้เกิด myopathy รวมทั้ง rhabdomyolysis จึงไม่แนะนำให้ยาเหล่านี้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย เมื่อให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับ Atorvastatin ซึ่งเมตาบอลิซึมของยานี้ อาศัยเอนไซม์ CYP3A4 น้อยกว่า พบว่าค่าเฉลี่ย C_{max} และ AUC ของ atorvastatin เพิ่มขึ้น 4.7 เท่าและ 5.9 เท่าตามลำดับ ดังนั้นเมื่อให้ยาร่วมกันควรให้ atorvastatin ในขนาดต่ำที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ ผลการศึกษาปฏิกิริยาต่อกันระหว่าง pravastatin กับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย พบว่าไม่มีปฏิกิริยาต่อกันที่สำคัญทางคลินิก เมตาบอลิซึมของ pravastatin และ fluvastatin ไม่อาศัยเอนไซม์ CYP3A4 จึงไม่คาดว่าจะมีปฏิกิริยาต่อกันกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ดังนั้นหากมีการรักษาร่วมกับ HMG-CoA reductase inhibitors จึงแนะนำให้ใช้ยา pravastatin หรือ fluvastatin

Dexamethasone: อาจกระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 และอาจทำให้ความเข้มข้นของโลปีนาเวียลดลง

Phosphodiesterase inhibitors: เมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียอาจทำให้ PDE5 inhibitors เพิ่มขึ้น และก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ เป็นลม การมองเห็นเปลี่ยนแปลง และ prolonged erection ดังนั้นจึงควรระวังเป็นพิเศษเมื่อสั่งยา sildenafil หรือ tadalafil ให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย และเพิ่มการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์

Cyclosporin, sirolimus (rapamycin) และ tacrolimus: ความเข้มข้นของยากลุ่มนี้อาจเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย แนะนำให้เพิ่มความถี่ในการเฝ้าระวังความเข้มข้นในระดับการรักษาของยากลุ่มนี้จนกระทั่งระดับยาในพลาสมาของคงที่

Ketoconazole และ Itraconazole: ความเข้มข้นของยาในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย จึงไม่แนะนำให้ Ketoconazole และ Itraconazole ในขนาดสูง (>200 มิลลิกรัมต่อวัน)

Voriconazole: ควรหลีกเลี่ยงการให้ voriconazole ร่วมกับริโทนาเวียขนาดต่ำ (100 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง) ซึ่งมีอยู่ในยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย เนื่องจากทำให้ความเข้มข้นของ voriconazole ลดลง จึงไม่ควรให้ voriconazole แก่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย นอกจากนี้มีการประเมินถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ยา voriconazole ในผู้ป่วยแล้วเห็นสมควรให้ใช้ได้

Clarithromycin: คาดว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ clarithromycin AUC ในระดับปานกลางเมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย จึงควรพิจารณาขนาดยา clarithromycin ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตหรือตับบกพร่อง

Methadone: ความเข้มข้นของ methadone ในพลาสมาลดลงเมื่อให้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย จึงแนะนำให้เฝ้าระวังความเข้มข้นของ methadone ในพลาสมา

Contraceptives: ระดับ ethinyl estradiol ลดลงเมื่อให้ยากุมกำเนิดที่มีเอสโตรเจนเป็นหลัก (ไม่ว่าเป็นชนิดรับประทานหรือชนิดแผ่น) ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย จึงแนะนำให้เปลี่ยนวิธีการคุมกำเนิด

St John's wort: เมื่อใช้ร่วมกับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย ทำให้ระดับโลปีนาเวียและริโทนาเวียในซีรัมลดลง เนื่องจาก St John's wort เหนี่ยวนำให้เกิด drug metabolising enzymes จึงไม่ควรใช้ร่วมกัน ถ้าผู้ป่วยรับประทาน St John's wort อยู่ก่อนแล้วให้หยุด St John's wort และตรวจระดับไวรัสถ้าทำได้ ระดับโลปีนาเวียและริโทนาเวียอาจเพิ่มขึ้นเมื่อหยุด St John's wort จึงอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาใหม่ ผลของการเหนี่ยวนำเอนไซม์อาจยังคงอยู่ก็อย่างน้อยสองสัปดาห์หลังหยุดการรักษาด้วย St John's wort

Fluticasone propionate (ทำปฏิกิริยากับริโทนาเวีย): การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาแคปซูลริโทนาเวีย 100 มิลลิกรัมวันละสองครั้งร่วมกับ fluticasone propionate (intranasal) 50 ไมโครกรัมวันละสี่ครั้งเป็นเวลาเจ็ดวัน พบว่าระดับ fluticasone propionate ในพลาสมาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ระดับ intrinsic cortisol ลดลงประมาณ 86% (90% confidence interval 82-89%) คาดว่าเมื่อให้ fluticasone propionate แบบสูดดมอาจเกิดผลกระทบบที่มากกว่า ได้มีการรายงานผลของ corticosteroid ในร่างกาย รวมทั้ง Cushing's syndrome และ adrenal suppression ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ริโทนาเวียร่วมกับ fluticasone propionate (intranasal หรือ inhale) สิ่งนี้อาจเกิดขึ้นกับ corticosteroid อื่นที่เมตาบอลิซึมผ่านวิถี P450 3A เช่น budesonide จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับ glucocorticoids เหล่านี้ นอกจากนี้ผลประโยชน์ของผู้ป่วยสูงกว่าความเสี่ยงจากอาการ

ไม่พึงประสงค์ของ corticosteroid ในร่างกาย ควรพิจารณาขนาด glucocorticoid พร้อมทั้งเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด หรือเปลี่ยนเป็น glucocorticoid ตัวอื่นที่ไม่ใช่ substrate ของ CYP3A4 เช่น beclomethasone นอกจากนี้การถอนยา glucocorticoid โดยการลดขนาดยาแบบก้าวหน้าอาจต้องกระทำในระยะเวลาที่นานขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบผลของการมี fluticasone มากในร่างกายต่อระดับริโทนาเวียในพลาสมา

บนพื้นฐานของ metabolic profiles ที่เป็นที่รู้จัก ไม่คาดว่าจะมีปฏิกิริยาต่อกันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ระหว่างยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียกับ fluvastatin, dapsone, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin หรือ fluconazole

หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลการใช้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียในหญิงตั้งครรภ์ การศึกษาในสัตว์แสดงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ ความเสี่ยงที่เป็นไปได้ต่อนุขัยยังไม่ทราบ จึงไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์นอกจากมีความจำเป็นที่ชัดเจน การศึกษาในหนู (rat) พบว่าโลปีนาเวียถูกขับออกทางน้ำนม ยังไม่ทราบว่ายานี้ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ อย่างไรก็ตามหญิงคิดเชื้อเอชไอวีต้องไม่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองไม่ว่าในสถานการณ์ใดเพื่อหลีกเลี่ยงการส่งผ่านเชื้อไปยังลูก

ผลต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้เครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้เครื่องจักร

อาการไม่พึงประสงค์

มีการศึกษาทางคลินิกระยะ II/III ถึงความปลอดภัยของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียในผู้ป่วย 612 คน ซึ่ง 442 คนได้รับขนาด 400/100 มิลลิกรัมสองครั้งต่อวัน ในการศึกษาบางรายได้ให้ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียร่วมกับ efavirenz หรือ nevirapine

อาการไม่พึงประสงค์ซึ่งเกี่ยวเนื่องจากการรักษาด้วยยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียที่พบบ่อยคืออาการท้องเสีย ตั้งแต่อาการเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลาง การหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสร้อยละ 4.5 และผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านไวรัสร้อยละ 9 ตลอดการรักษากว่า 48 สัปดาห์

จำเป็นที่ต้องระลึกไว้เสมอว่ามีรายงานตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียรวมทั้งผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง นอกจากนี้ยังมีรายงานการเพิ่มขึ้นของ PR interval ในบางราย ยังมีรายงานการเพิ่มขึ้นของ CPK, myalgia, myositis, และ rhabdomyolysis ในบางราย เมื่อใช้ร่วมกับ protease inhibitors โดยเฉพาะกับ nucleoside reverse transcriptase inhibitors

การรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสสูตรผสมมีความสัมพันธ์กับการสะสม/กระจายตัว (redistribution) ของไขมันที่ผิดปกติ (lipodystrophy) ในผู้ป่วยเอชไอวี ได้แก่ การสูญเสียไขมันใต้ผิวหนังบริเวณแขนขาและใบหน้า การเพิ่มขึ้นของไขมันภายในช่องท้องและอวัยวะภายใน เต้านมขยายใหญ่ และการสะสมไขมันด้านหลังคอ (buffalo hump)

การรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสสูตรผสมมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางเมตาบอลิก ได้แก่ ไตรกลีเซอไรด์ ในเลือดสูง โกลูโคสในเลือดสูง ภาวะคีโตนูริน น้ำตาลในเลือดสูง และ hyperlactataemia ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรงขณะเริ่มให้ยาต้านรีโทรไวรัสสูตรผสม (CART) ปฏิบัติตามข้อบ่งชี้ของทางระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไม่แสดงอาการหรือเชื้อฉวยโอกาสที่เหลือน้อยลง

ผู้ป่วยผู้ใหญ่

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ระดับปานกลางถึงรุนแรงที่มีความเป็นไปได้หรือน่าจะเป็นว่าเกี่ยวข้องกับยาเม็ด โลปีนาเวียและรีโทนาเวีย โดยแสดงตามระบบอวัยวะและแบ่งกลุ่มตามความถี่ในการเกิดด้วยการลำดับความรุนแรงจากมากไปหาน้อย: บ่อยมาก $\geq 1/10$, บ่อย $\geq 1/100 \leq 1/10$, ไม่บ่อย $\geq 1/1000 \leq 1/100$

อาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่		
การติดเชื้อและปรสิต	ไม่บ่อย	หูชั้นกลางอักเสบ หลอดลมอักเสบ ไชนัสอักเสบ การติดเชื้อแบคทีเรีย การติดเชื้อไวรัส ภาวะที่เกิดจากฝี
เนื้องอก, cyst, polyp	ไม่บ่อย	เนื้องอกไม่ร้ายแรงที่ผิวหนัง, cyst
ระบบเลือดและน้ำเหลืองผิดปกติ	ไม่บ่อย	ซีด จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง โรคของต่อมน้ำเหลือง
ต่อมไร้ท่อผิดปกติ	ไม่บ่อย	hypogonadism male, hypothyroidism, Cushing syndrome
เมตาบอลิกและโภชนาการผิดปกติ	ไม่บ่อย	โรคที่เกิดจากการขาดวิตามินในอาหาร ขาดน้ำ บวม อ้วน ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น เบื่ออาหาร เบาหวาน น้ำตาลในเลือดสูง โกลูโคสในเลือดต่ำ lactic acidosis
ความผิดปกติทางจิต	บ่อย	นอนไม่หลับ
	ไม่บ่อย	ฝันผิดปกติ ลึน กังวล สับสน ซึมเศร้า ประสาท อารมณ์ไม่มั่นคง ความใคร่ลดลง ความคิดผิดปกติ dyskinesia
ระบบประสาทผิดปกติ	บ่อย	ปวดศีรษะ
	ไม่บ่อย	วิงเวียน ความจำเสื่อม กล้ามเนื้อไม่ประสานงานกัน encephalopathy, neuropathy, peripheral neuritis, extrapyramidal syndrome, tremor, paresthesia, กล้ามเนื้อตึงตัว ไมเกรน อาการร่วงเหงาหวอนอน ไม่รับรู้รส การรับรสผิดปกติ
ความผิดปกติทางตา	ไม่บ่อย	การมองเห็นผิดปกติ ตาผิดปกติ
ความผิดปกติทางหูและหูชั้นใน	ไม่บ่อย	เสียงอื้อในหู
ระบบหัวใจผิดปกติ	ไม่บ่อย	ใจสั่น ปวดบวม กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ¹
ระบบหลอดเลือดผิดปกติ	ไม่บ่อย	ความดันโลหิตสูง หลอดเลือดดำอักเสบ หลอดเลือดอักเสบ varicose vein, deep thrombophlebitis
ระบบทางเดินหายใจผิดปกติ	ไม่บ่อย	หายใจลำบาก เยื่อเมือกในช่องจมูกอักเสบ ไอเพิ่มขึ้น

ตับและน้ำดีผิดปกติ	ไม่บ่อย	ถุงน้ำดีอักเสบ ตับอักเสบ ตับโต มีไขมันจับที่ตับ liver tenderness
ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ	บ่อยมาก	ท้องเสีย
	บ่อย	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อุจจาระผิดปกติ อาหารไม่ย่อย ท้องอืด
	ไม่บ่อย	ท้องขยายใหญ่ ท้องผูก ปากแห้ง กลืนลำบาก เรอ ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่อักเสบ หลอดอาหารอักเสบ กระเพาะอาหารอักเสบ กระเพาะและลำไส้อักเสบ haemorrhagic colitis, กลืนอุจจาระไม่อยู่ stomatitis, ulcerative stomatiits แผลเปื่อยที่ปาก ตับอ่อนอักเสบ ต่อมไทรอยด์อักเสบ เยื่อหุ้มฟันอักเสบ
ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ผิดปกติ	บ่อย	ผื่น, lipodystrophy
	ไม่บ่อย	alopecia, eczema, exfoliative dermatitis, maculopapular rash, pruritis, seborrhea, skin discoloration, skin striae, ผิวแห้ง แผลที่ผิวหนัง เล็บผิดปกติ หน้าบวม สิว เหงื่อออก
กล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อ เกี่ยวพันผิดปกติ	ไม่บ่อย	ปวดข้อต่อ โรคข้อต่อ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง ข้อต่อผิดปกติ
ไตและการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติ	ไม่บ่อย	น้ำที่ไต ไตอักเสบ ปัสสาวะผิดปกติ อัลบูมินในปัสสาวะ แคลเซียมมากในปัสสาวะ กรดยูริกในเลือดสูง
ระบบสืบพันธุ์และเต้านมผิดปกติ	ไม่บ่อย	abnormal ejaculation, amenorrhoea, เต้านมขยายใหญ่ ภาวะนมโตในผู้ชาย เสื่อมสมรรถภาพ ภาวะเลือดออกมากเกินระหว่างมีประจำเดือน
ความผิดปกติทั่วไป	บ่อย	asthenia
	ไม่บ่อย	chest pain substernal chills, flu syndrome, เจ็บหน้าอก มีไข้ ครั่นเนื้อครั่นตัว ความเจ็บปวด บวมปลายมือปลายเท้า ปฏิกริยาระหว่างยา
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	บ่อยมาก ระดับ 3 หรือ 4	ไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น โคลเลสเตอรอลทั้งหมดเพิ่มขึ้น GGT เพิ่มขึ้น
	บ่อย ระดับ 3 หรือ 4	น้ำตาลเพิ่มขึ้น อไมเลสเพิ่มขึ้น SGOT/AST เพิ่มขึ้น SGPT/ALT เพิ่มขึ้น การทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ
	ไม่บ่อย	การทนทานต่อกลูโคสลดลง น้ำหนักเพิ่ม น้ำหนักลด บิลิรูบินเพิ่มขึ้น ระดับฮอร์โมนเปลี่ยนแปลง

¹ เหตุการณ์นี้มีผลถึงชีวิต

ผู้ป่วยเด็ก

ในเด็กอายุสองปีและมากกว่ามีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกับที่พบในผู้ใหญ่

อาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก		
การติดเชื้อและปรสิต	บ่อย	การติดเชื้อไวรัส
ระบบประสาทผิดปกติ	บ่อย	การรับรสผิดปกติ
ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ	บ่อย	ท้องผูก อาเจียน ตับอ่อนอักเสบ
ตับและน้ำดีผิดปกติ	บ่อย	ตับโต
ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังผิดปกติ	บ่อย	ผื่น ผิวหนังแห้ง
ความผิดปกติทั่วไป	บ่อย	มีไข้
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	บ่อย ระดับ 3 หรือ 4	activated partial thromboplastin time เพิ่มขึ้น ฮีโมโกลบินลดลง เกล็ดเลือดลดลง โซเดียมเพิ่มขึ้น โพแทสเซียมเพิ่มขึ้น แคลเซียมเพิ่มขึ้น บิลิรูบินเพิ่มขึ้น SGOT/AST เพิ่มขึ้น SGPT/ALT เพิ่มขึ้น อิมเลสเพิ่มขึ้น โคเลสเตอรอลทั้งหมดเพิ่มขึ้น กรดยูริกเพิ่มขึ้น โซเดียมลดลง โพแทสเซียมลดลง แคลเซียมลดลง นิวโทรฟิลลดลง

อาการไม่พึงประสงค์หลังยาออกตลาด

มีรายงานตับอักเสบ และตัวเหลือง(พบไม่บ่อย) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเม็ด โลปีนาเวียและริโทนาเวียทั้งที่ปรากฏและไม่ปรากฏปัจจัยเสี่ยงที่บ่งชี้สำหรับตับอักเสบ นอกจากนี้ยังมีพบ Steven-Johnson syndrome และ erythema multiforme

การได้รับยาเกินขนาด

ขณะนี้ไม่มีข้อมูลจำกัดในคนที่มีการประสพการณ์จากการได้รับยาเกินขนาดแบบเฉียบพลัน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ในสุนัข ได้แก่ น้ำลายไหลออกมาก อาเจียน และท้องเสีย/อุจจาระผิดปกติ

อาการเป็นพิษที่พบในหนู (mice, rat) หรือสุนัข ได้แก่ กิจกรรมลดลง กล้ามเนื้อไม่ประสานงานกัน ผอมแห้ง ขาดน้ำ และสิ้นกระดูก

ไม่มีข่าด้านพิษที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการใช้ยาเกินขนาด จึงมีเพียงให้การรักษาตามอาการรวมทั้งการเฝ้าระวังสัญญาณชีพจรและสังเกตสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย หากตรวจพบให้กำจัดด้วยยาสำคัญที่ยังไม่ถูกดูดซึมออกมา โดยวิธีการอาเจียนหรือล้างกระเพาะ การให้ activated charcoal อาจช่วยกำจัดด้วยยาสำคัญที่ยังไม่ถูกดูดซึมได้ เนื่องจากยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียจับตัวกับโปรตีนในปริมาณสูง การล้างไตจึงไม่เป็นประโยชน์ในการกำจัดด้วยยาสำคัญอย่างมีนัย

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มยารักษา: ยาต้านไวรัสสำหรับใช้ภายใน ATC code: J05AE06

กลไกการออกฤทธิ์

ยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียให้โลปีนาเวียที่ทำหน้าที่ต่อต้านไวรัส โลปีนาเวียคือตัวยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 และ HIV-2 protease การยับยั้ง HIV protease จะป้องกันการแยกตัวของ *gag-pol* polyprotein ซึ่งส่งผลให้เกิดการสร้างไวรัสที่ไม่เจริญเต็มที่และไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อในร่างกาย

ข้อมูลคลินิกทางเภสัชพลศาสตร์

ประสิทธิภาพของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวีย (ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสอื่นๆ) ต่อ biological marker (ระดับ HIV RNA ในพลาสมาและจำนวน CD₄) ได้มีการสำรวจในการศึกษาแบบควบคุมของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ และในอีกการศึกษาของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียเป็นระยะเวลา 204 สัปดาห์

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

การกินยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียแบบต่อเนื่อง (multiple dose) ขนาด 400/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์โดยไม่มีการจำกัดอาหาร ให้ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของโลปีนาเวียในพลาสมาสูงสุด (C_{max}) ที่ 9.6 ± 4.4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรภายหลังกินยาประมาณ 4 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นต่ำสุดที่สภาวะคงที่ก่อนกินยามื้อเช้ามีค่า 5.5 ± 4.0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ค่า AUC ของโลปีนาเวียระหว่างมื้อในช่วง 12 ชั่วโมงเฉลี่ยที่ 82.8 ± 44.5 ไมโครกรัม*ชั่วโมง/มิลลิลิตร ยังไม่มีการหา absolute bioavailability ของโลปีนาเวียผสมกับริโทนาเวียในคน

ผลของอาหารต่อการดูดซึมยาที่ให้โดยการรับประทาน

การกินยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียแบบครั้งเดียว (single dose) ขนาด 400/100 มิลลิกรัม ภายใต้งี้อ่อนไขการให้อาหาร (ไขมันสูง, 872 kcal, 56% จากไขมัน) เปรียบเทียบกับภาวะอดอาหาร พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญใน C_{max} และ AUC_{inf} ดังนั้นยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียจึงอาจกินแบบมีอาหารหรือไม่ก็ได้

การกระจายตัว

ที่สภาวะคงที่โลปีนาเวียจับตัวกับซีรัมโปรตีนประมาณ 98-99% โดยจับกับทั้ง alpha-1-acid glycoprotein (AAG) และอัลบูมิน แต่จะชอบจับกับ AAG มากกว่า จากการสำรวจที่หลายระดับความเข้มข้นหลังกินยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียวันละ 2 ครั้ง พบว่าโลปีนาเวียที่จับกับโปรตีนยังอยู่คงที่ และให้ผลคล้ายคลึงกันระหว่างอาสาสมัครสุขภาพดีกับผู้ป่วยเอชไอวี

เมตาบอลิซึม

การศึกษาในหลอดทดลองกับไมโครโซมจากตับของมนุษย์ชี้ให้เห็นว่าโลปีนาเวียเป็นยาที่มีการเมตาบอลิซึมผ่านระบบ cytochrome P450 (CYP) ที่ตับเป็นส่วนใหญ่โดยเฉพาะผ่านทาง isozyme CYP3A ริโทนาเวียเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ที่มีศักยภาพจึงสามารถยับยั้งเมตาบอลิซึมของโลปีนาเวีย และทำให้ระดับโลปีนาเวียในพลาสมาเพิ่มขึ้น การศึกษา ^{14}C -โลปีนาเวียในคนพบว่า 89% ของ radioactivity ในพลาสมาหลังกินยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียแบบครั้งเดียวขนาด 400/100 มิลลิกรัมอยู่ในรูป parent drug และมีการระบุนุoxidative metabolites ของโลปีนาเวียอย่างน้อย 13 ตัว metabolites สำคัญที่ออกฤทธิ์ต้านไวรัสคือ 4-oxo และ 4-hydroxymetabolites แต่มีปริมาณเพียงเล็กน้อยของ radioactivity ทั้งหมดในพลาสมา พบว่าริโทนาเวียมีฤทธิ์กระตุ้น metabolic enzymes จึงส่งผลเหนี่ยวนำเมตาบอลิซึมของตัวเองและมีแนวโน้มเหนี่ยวนำเมตาบอลิซึมของโลปีนาเวีย ในการให้ยาแบบต่อเนื่องพบว่าความเข้มข้นของโลปีนาเวียที่ให้ครั้งก่อนลดลงตามเวลา และจะคงที่หลังจากได้รับยาประมาณ 10 วันถึง 2 สัปดาห์

การกำจัดยา

ภายหลังการให้ ^{14}C -โลปีนาเวีย/ริโทนาเวีย 400/100 มิลลิกรัม จะตรวจพบ ^{14}C -โลปีนาเวียในปัสสาวะและอุจจาระได้ประมาณ 10.4±2.3% และ 82.6±2.5% ของขนาดยาที่ให้ตามลำดับ โลปีนาเวียในสภาวะไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะและอุจจาระพบได้ประมาณ 2.2% และ 19.8% ของขนาดยาที่ให้ หลังการให้ยาแบบต่อเนื่องพบโลปีนาเวียในสภาวะไม่เปลี่ยนแปลงถูกขับออกในปัสสาวะน้อยกว่า 3% ประสิทธิภาพยาครึ่งชีวิต (จุดสูงสุด-จุดต่ำสุด) ของโลปีนาเวียระหว่างมีอยู่ในช่วง 12 ชั่วโมงเฉลี่ยที่ 5-6 ชั่วโมง การกำจัดยาที่ให้โดยการรับประทาน (CL/F) ของโลปีนาเวียอยู่ที่ 6-7 ลิตรต่อชั่วโมง

เพศ เชื้อชาติ และอายุ

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียในผู้สูงอายุ การศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ยังไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์เนื่องจากเชื้อชาติ เพศและอายุ

การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง อย่างไรก็ตามเนื่องจากการกำจัดโลปีนาเวียทางไตมีน้อยมาก จึงไม่คาดว่าจะการกำจัดโดยรวมในร่างกายจะลดลงในผู้ป่วยเหล่านี้

การทำงานของตับบกพร่อง

ในการศึกษาการให้ยาเม็ดโลปีนาเวีย/ริโทนาเวียแบบต่อเนื่องขนาด 400/100 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง มีการเปรียบเทียบปัจจัยกำหนดทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สภาวะคงที่ของโลปีนาเวียในผู้ป่วยเอชไอวีที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางกับในผู้ป่วยเอชไอวีที่การทำงานของตับปกติ พบว่าความเข้มข้นของโลปีนาเวียทั้งหมดมีการเพิ่มขึ้นประมาณ 30% ซึ่งไม่คาดว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับคลินิก

ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก

การศึกษาความเป็นพิษของการให้ปริมาณยาซ้ำใน rodent (สัตว์ที่ใช้ฟันแทะ เช่น หนู) และสุนัขในอวัยวะเป้าหมายสำคัญ เช่น ตับ ไต ไทรอยด์ ม้าม และเซลล์เม็ดเลือดแดงในระบบไหลเวียน การเปลี่ยนแปลงที่ตับชี้ให้เห็นว่าเซลล์มีการบวมและมีการเสื่อมของเนื้อเยื่อ ขณะที่การ expose ต่อยาจนเกิดการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ถูกนำมาเปรียบเทียบกับให้ใกล้เคียงหรือต่ำกว่าการ expose ของคนทางคลินิก พบว่าสัตว์ได้รับขนาดยาสูงกว่าหกเท่าของขนาดแนะนำทางคลินิก หนู(mice)ที่ได้รับการ expose ต่อยาอย่างน้อยสองเท่าของขนาดแนะนำในคนมีการเสื่อมเล็กน้อยของท่อไต ส่วนไตของหนู(rat)และสุนัขไม่ได้รับผลกระทบ การลดลงของซีรั่มไทรอกซินนำไปสู่การหลัง TSH เพิ่มขึ้นซึ่งทำให้ต่อมไทรอยด์ของหนู(rat)เกิด follicular cell hypertrophy การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้สามารถเปลี่ยนกลับคืนได้เมื่อมีการถอนตัวยาสัญญออกไป การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่ปรากฏในหนู(mice) และสุนัข พบ Coombs-negative และ poikilocytosis ในหนู(rat) แต่ไม่พบในหนู(mice)และสุนัข พบม้ามโตและ histiocytosis ในหนู(rat) แต่ไม่พบในสัตว์จำพวกอื่น ซีรั่มโคเลสเตอรอลสูงขึ้นใน rodent แต่ไม่สูงขึ้นในสุนัข ขณะที่ไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นในหนู (mice) เท่านั้น

การศึกษาระยะยาวถึงความสามารถในการก่อมะเร็งของยาเม็ดโลปีนาเวียและริโทนาเวียในหนู(mice) พบการกระตุ้นแบบ nongenotoxic และ mitogenic ของเนื้องอกที่ตับ หากพิจารณาโดยทั่วไปแล้วมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อคนน้อยมาก

การศึกษากการก่อมะเร็งในหนู(rat)ไม่พบการก่อให้เกิดเนื้องอก ไม่พบว่าโลปีนาเวีย/ริโทนาเวียก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหรือ clastogenic จากการวิเคราะห์ทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง รวมทั้งการวิเคราะห์ Ames bacterial reverse mutation การวิเคราะห์ lymphoma ในหนู(mice) การตรวจ micronucleus ในหนู(mice) และการวิเคราะห์ความผิดปกติของโครโมโซมใน lymphocyte ของคน

Shelf life: 24 เดือน

การเก็บรักษา: ห้ามเก็บยาที่อุณหภูมิเกิน 30 องศาเซลเซียส และเก็บยาในภาชนะบรรจุเดิม

ขนาดบรรจุ : บรรจุในขวดจำนวน 120 เม็ด

References:

1. SmPC of Kaletra Tablets (Abbott Laboratories, USA)
2. Physician Desk Reference – 2005, pg. 1670-1673

ผลิตโดย : MATRIX

Matrix Laboratories Limited

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon

Sinnar, Nasik – 422 113, Maharashtra ,India

นำส่งและจัดจำหน่ายโดย : องค์การเภสัชกรรม กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย