

ผนวก ค

ข้อมูลยาต้านไวรัสเอ็ดส์จีพีโอเวียร์

จีพีโอเวียร์ เป็นยาด้านไวรัส ที่ประกอบด้วยเนวีราพิน ลามิวูดีน และสตาวูดีน เมื่อได้รับ ยาเข้าสู่ร่างกายแล้ว ตัวยาลามิวูดีน และสตาวูดีน ซึ่งเป็นยาด้านไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นเมตามอโลฟที่มีฤทธิ์ คือ ลามิวูดีน ไตรฟอสเฟต และสตาวูดีน ไตรฟอสเฟต ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV โดยแย่งที่สารธรรมชาติ ในการจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase และยับยั้งการสังเคราะห์ DNA ของไวรัส โดยทำให้ การเชื่อมต่อของสาย DNA หยุดชะงัก ส่วนตัวยาเนวีราพิน ซึ่งเป็นยาด้านไวรัสในกลุ่ม nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor จะออกฤทธิ์โดยไปจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase โดยตรงและยับยั้งการทำงานของ RNA- และ DNA-dependent DNA polymerase ของเชื้อไวรัส HIV-I โดยทำลาย catalytic site ของเอนไซม์

องค์การเภสัชกรรมได้วิจัยและพัฒนาจีพีโอเวียร์เป็นผลิตภัณฑ์ในรูปแบบยาเม็ด

ขนาดที่จำหน่าย :

- จีพีโอเวียร์ เอส 30 ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยาเนวีราพิน 200 มิลลิกรัม ลามิวูดีน 150 มิลลิกรัม และ สตาวูดีน 30 มิลลิกรัม บรรจุขวดละ 60 เม็ด

= จีพีโอเวียร์ เอส 40 ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยาเนวีราพิน 200 มิลลิกรัม ลามิวูดีน 150 มิลลิกรัม และ สตาวูดีน 40 มิลลิกรัม บรรจุขวดละ 60 เม็ด

ข้อบ่งใช้ :

รักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV

ขนาดและวิธีใช้ :

- ผู้ป่วยและผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนัก 60 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานยาเม็ดจีพีโอเวียร์ เอส 40 ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง

- ผู้ป่วยและผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม รับประทานยาเม็ดจีพีโอเวียร์ เอส 30 ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง

- เด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี ใช้ตามคำแนะนำของแพทย์

ข้อแนะนำในการใช้ยา :

เนื่องจากมีรายงานข้อควรระวังเป็นพิเศษของยาเนวีราพิน คือ อาการผื่นที่ผิวหนัง ดัง

๖๐/๕/๖๕๕1

นั้น
ข้อแนะนำพิเศษสำหรับยาสูตรผสม คือ ควรเริ่มรับประทานยาแยกเม็ดก่อน ขนาดยาที่แนะนำ¹⁰¹
เริ่มด้วย
ยาเม็ดเนวีราพิน 200 มิลลิกรัม วันละ 1 เม็ดใน 14 วันแรก หลังจากนั้นเพิ่มขนาดยา 200
มิลลิกรัม
1 เม็ด เป็นวันละ 2 ครั้ง อีก 14 วัน (หากผู้ป่วยเกิดอาการผื่นผิวหนังในระยะ 14 วันแรกห้ามปรับ
เพิ่ม
ขนาดยา ต้องรอจนกว่าผื่นจะหายไปเสียก่อน) โดยรับประทานร่วมกับยาเม็ดลามิวูดีน 150
มิลลิกรัม
และยาเม็ดสตาวูดีน 30 หรือ 40 มิลลิกรัม 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันแรก หลังจากนั้น หากไม่
พบ
อาการแพ้ จึงค่อยเปลี่ยนมารับประทานยาสูตรผสมจีพีโอเวียร์

[[Home](#) | [มุมมองผู้บริหาร](#) | [โครงสร้างสถาบันวิจัยและพัฒนา](#) | [งานวิจัยที่สำคัญและกำลังดำเนินการ](#) |
[ฐานข้อมูลให้บริการ](#) |
[R & D Newsletter](#) | [R & D NetZine](#) | [สมุดโทรศัพท์สารานุกรมฐาน](#) | [Web Site ทางยาที่น่าสนใจ](#) |
[FAQ](#) | [Comments](#)]



เภสัชจลนศาสตร์ของยา GPO-VIR

เพียงทอง นรากร

กลุ่มงานด้านบริหารวิชาการ

GPO-VIR[®] เป็นยากลุ่มต้านไวรัสเอดส์ชนิดเม็ดรวมซึ่งประกอบด้วยยา nevirapine, ยา lamivudine และ ยา stavudine โดยองค์การเภสัชกรรมได้ผลิตยาเม็ด **GPO-VIR[®] S30** และ **GPO-VIR[®] S40** จำหน่ายแล้ว สถาบันวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรมได้ทำวิจัยร่วมกับ รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในการศึกษาเปรียบเทียบ ชีวอำนาจผลของยา stavudine, lamivudine และ nevirapine ในยาสูตรผสม GPO-VIR[®] S30 กับการให้ยาต้นแบบเดี่ยว 3 ชนิดร่วมกันในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

ระเบียบวิธีวิจัย

ทำการศึกษาเปรียบเทียบชีวอำนาจผลของยา GPO-VIR[®] S30 ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 20 คนที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 kg และ BMI อยู่ในช่วง 18-24 kg/m² ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด (viral load) มากกว่า 10,000 copies/ml มี CD4 cell count อยู่ในช่วง 50-200 cells/mm³ มีค่า SGOT, SGPT, AP ไม่เกิน 3 เท่าของ upper limit of normal (ULN) และ serum creatinine ไม่เกิน 1.5 เท่าของ ULN ขึ้นตอนต่างๆ และวิธีการศึกษาวิจัยผู้ป่วยได้รับการอธิบายอย่างชัดเจนและผู้ป่วยทุกรายเห็นใน แสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ (informed consent form) ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย ทำการวิจัยแบบ open labelled, randomized, multiple dose, two way crossover design โดยในช่วง lead-in period ผู้ป่วยทั้งหมดรับประทานยา stavudine 30 mg capsule, ยา lamivudine 150 mg tablet วันละ 2 ครั้ง และยา nevirapine 200 mg tablet วันละ 1 ครั้ง เป็น เวลา 2 สัปดาห์ เพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา nevirapine ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ แพ้ยา nevirapine ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมวิจัยต่อไป โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม รับประทาน ยาเม็ด GPO-VIR[®] S30 วันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 1 เม็ด เป็นเวลานาน 2 สัปดาห์ แล้วทำการเก็บ ตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำบริเวณแขน ในวันที่ 13 ที่เวลา ก่อนได้รับยา, ที่เวลา 1 และ 4 ชั่วโมง หลังได้รับยา และวันที่ 14 เก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 8 และ 12 ชั่วโมงหลังได้รับยา โดยรับประทานยาเม็ด GPO-VIR[®] S30 และยาต้นแบบเดี่ยวสลับกัน มี ระยะห่าง 14 วัน (wash out period) แล้วทำการวิเคราะห์หาปริมาณยาทั้ง 3 ตัว โดยใช้ HPLC หลังจากนั้น คำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และประเมินผลโดยใช้สถิติ analysis of

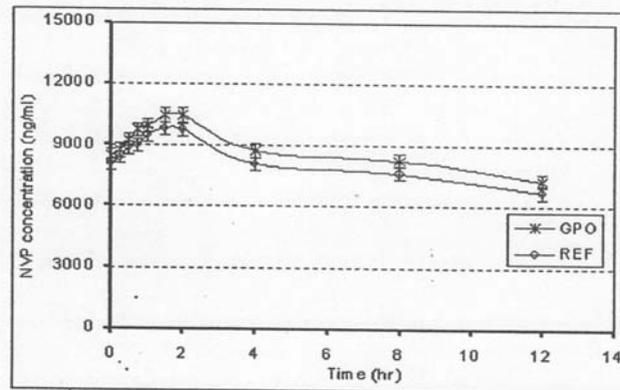
http://172.19.1.7/rdi/intranet/web/html/pharma_GPO-VIR.html

20/5/2551

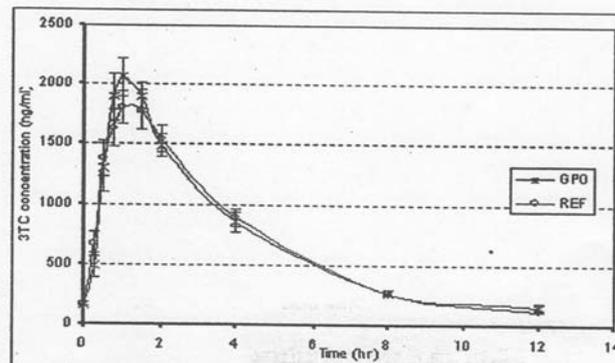
variance (ANOVA) โดยเกณฑ์ในการยอมรับความเท่าเทียมกันของยาเม็ด GPO-VIR® S30 และยาต้นแบบเดี่ยว คือ 90% confidence interval ของอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ AUC_{0-12} และ C_{max} ของยาแต่ละตัวอยู่ในช่วง 0.80-1.25 (log transformed data)

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยเพศชายและหญิงจำนวน 20 คน อายุเฉลี่ย 32 ปี (22-44 ปี) น้ำหนักเฉลี่ย 51 kg (42-59 kg), ค่า CD4 cell count เฉลี่ยที่เริ่มต้นเท่ากับ 160.74 cells/mm³, ค่า viral load เฉลี่ยที่เริ่มต้นเท่ากับ 214,731.67 copies/ml ผลการประเมินค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.1$) ดังรูปที่ 1, 2 และ 3 ซึ่งแสดงการเปรียบเทียบความเข้มข้นเฉลี่ยของยาในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ระหว่างยาทั้งสองตำรับของยา nevirapine, lamivudine และ stavudine ตามลำดับ

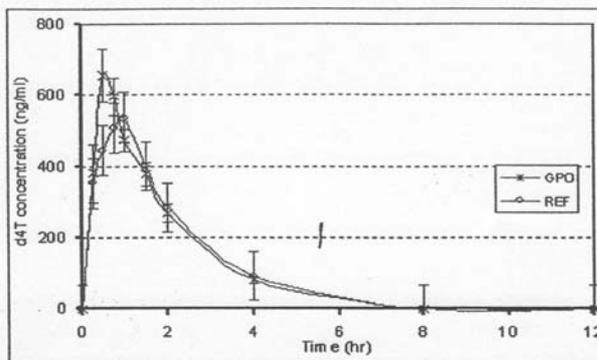


รูปที่ 1 การเปรียบเทียบความเข้มข้นเฉลี่ยของยา nevirapine ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ระหว่างยา GPO-VIR® และยาเดี่ยวต้นแบบ



รูปที่ 2 การเปรียบเทียบความเข้มข้นเฉลี่ยของยา lamivudine ในพลาสมา

ที่เวลาต่างๆ ระหว่างยา GPO-VIR® และยาเดี่ยวต้นแบบ



รูปที่ 3 การเปรียบเทียบความเข้มข้นเฉลี่ยของยา stavudine ในพลาสมา
ที่เวลาต่างๆ ระหว่างยา GPO-VIR® และยาเดี่ยวต้นแบบ

ค่า 90% confidence interval ของอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยของ AUC₀₋₁₂ และ C_{max} (log transformed data) ของยา nevirapine อยู่ระหว่าง 0.89-1.15 และ 1.00-1.16 ตามลำดับ
ยา lamivudine อยู่ระหว่าง 1.00-1.16 และ 0.93-1.30 ตามลำดับ และ ยา stavudine อยู่ระหว่าง 0.89-1.10 และ 0.92-1.31 ตามลำดับ ดังนั้นยา GPO-VIR® S30 มีความเท่าเทียมกันกับยาต้นแบบเดี่ยว

เอกสารอ้างอิง

1. รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา. รายงานผลการเปรียบเทียบชีวอำนาจผลของยา สดาวิดีน ลามิวูดีนและเนวีราพีนในยาสูตรผสม GPO-VIR® S30 กับการให้ยาต้นแบบเดี่ยว 3 ชนิด
ร่วมกันใน ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี. 2547.

[Home |มุมมองผู้บริหาร |โครงสร้างสถาบันวิจัยและพัฒนา |งานวิจัยที่สำคัญและกำลังดำเนินการ |
ฐานข้อมูลที่ให้บริการ |
R & D Newsletter |R & D NetZine |สมมติฐานสาธารณสุขมูลฐาน | Web Site ทางยาที่น่าสนใจ |
FAQ |Comments]



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข
หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต

เลขที่: 1-2-07-17-06-00039

ให้ไว้ ณ วันที่: 15 มีนาคม 2549

ให้ไว้เพื่อรับรองว่า

องค์การเภสัชกรรม

75/1 ถนนพระราม 6 แขวงทุ่งพญาไท

เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร

ผลิตยาได้มาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของกระทรวงสาธารณสุขซึ่งได้กำหนดขึ้น โดยมีความสอดคล้องและทัดเทียมกับหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาขององค์การอนามัยโลกในขอบข่ายต่อไปนี้

ยาปราศจากเชื้อชนิดน้ำปริมาตรน้อย (ผลิตโดยเทคนิคปราศจากเชื้อและผลิตโดยวิธีทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นสุดท้าย) ยาปราศจากเชื้อชนิดผงในกลุ่มเพนนิซิลลิน
ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ (ยาผง ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาน้ำ ยารูปแบบกึ่งแข็ง)
ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อในกลุ่มเพนนิซิลลิน (ยาผง ยาเม็ด ยาแคปซูล)

สถานที่แห่งใหม่มีการผลิตยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน ยาฮอว์โมนเพศ และยาด้านมะเร็ง

ใช้ได้ตั้งแต่วันที่: 14 มีนาคม 2551



(หนังสือรับรองนี้ห้ามใช้โฆษณา ยกเว้นการใช้แสดงต่อผู้ประกอบการโรคศิลปะ ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบวิชาชีพอื่นที่เกี่ยวข้อง) ผู้รับอนุญาตขายยาและปัจจุบัน ผู้รับอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ และผู้สำเร็จหลักสูตรการอบรมบุคลากรผู้ทำหน้าที่ปฏิบัติการสถานที่ขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จ)

กลุ่มตรวจสอบติดตามด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

88/24 ถนนติวานนท์ ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 1 1000

โทรศัพท์ 0-2590-7315 แฟกซ์ 0-2591-8489



Food and Drug Administration

Ministry of Public Health, Thailand

GMP CERTIFICATE

Ref. No. 1-2-07-17-06-00039

Issued on: 15 MARCH 2006

It is hereby certified that

THE GOVERNMENT PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

5/1 RAMA VI ROAD, RATCHATHREWI,
BANGKOK 10400, THAILAND.

is legally licensed as the manufacturer of pharmaceutical specialties and that its productions are under the supervision of authorised pharmacists.

It is also certified that this manufacturer conforms to all the requirements of the Thai Good Manufacturing Practices (Code of Good Manufacturing Practices of the Ministry of Public Health) laid down in accordance with recommendation of the World Health Organization, in the following scopes:-

STERILE PRODUCTS - SMALL VOLUME LIQUID DOSAGE FORMS
(ASEPTICALLY PREPARED AND TERMINALLY STERILISED)

STERILE PENICILLIN PRODUCTS - POWDERS

NON-STERILE PRODUCTS (POWDERS, TABLETS, CAPSULES, LIQUID DOSAGE FORMS, SEMI-SOLID DOSAGE FORMS)

NON-STERILE PENICILLIN PRODUCTS (POWDERS, TABLETS, CAPSULES)

This site does not produce Cephalosporin products, Sex hormones and Anti-cancer products.

VALID UNTIL: 14 MARCH 2008



(This certificate is intended to be presented only to health authorities, licensed physicians, licensed veterinarians and other licensed practitioners, but not to be used for public advertising purpose)

Post-Marketing Inspection Division
Food and Drug Administration, Ministry of Public Health 88/24 Tiwanon Road, Nonthaburi 11000, Thailand
Tel. + 66 2 590 7315, Fax. + 66 2 591 8489

76 weeks study of safety and efficacy of a simplified fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR[®]) for the treatment of advanced HIV-infected patients.

Anekthananon T.¹, Ratanasuwan W.¹, Techasathit W.¹, Suwanagool S.¹, Auwanit W.²

¹*Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand*

²*Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand*

Objective: To determine safety and efficacy of a fixed-dose combination (FDC) of stavudine (d4T), lamivudine (3TC) and nevirapine (NVP) in treatment of advanced HIV+ patients (pts).

Methods: Open-label, prospective study on antiretroviral naïve HIV+ pts who received FDC of d4T, 3TC and NVP (GPO-VIR[®]) (with 2-week, lead-in NVP treatment). Pts were followed up through week 76.

Results: 101 pts were enrolled (Table 1). Changes of mean viral load (VL) from baseline (BL) were: 2.6(0.6), 3.6(0.7), 3.6(0.6), 3.7(0.5) log₁₀ at wk 12, 24, 52 and 76 respectively. Overall virological responses at wk 12, 24, 52 and 76 are shown in figure 1 and 2. At wk 76, 68/101 pts (67.3%) [intent-to-treat analysis (ITT): missing = failure] and 68/72 (94.4%) [on treatment analysis (OT)] had VL <50 copies (c.)/mL ; 70.3% (ITT) and 98.6% (OT) had VL <400 c./mL. When BL VL was considered, there was no significant difference of treatment response (i.e., VL <50 c./mL) between pts with high (>100,000) or low (<100,000) BL VL (P=0.357). Median (IQR) CD4 at 12, 24, 52 and 72 wks were 114 (59.25-187.75), 146 (84-197), 219.5 (149.75-281.25) and 246 (177.75-351.5) cells/mm³ respectively (Figure 3). Adverse events (AEs) are shown in table 2. Twenty pts (20%) discontinued therapy due to AEs possibly or probably related to GPO-VIR[®]. Eight pts (8%) were lost to follow-up.

Conclusions: Fixed-dose combination of d4T+3TC+NVP (GPO-VIR[®]) was well tolerated and effective through week 76 for the treatment of advanced HIV-infected patients.

Table 1. Baseline demographics

Characteristic	n	Mean (S.D.)	Range	Median
Age (years)	101	33.8 (6.8)	21-53	32
Male	54 (53.5%)			
CD4 (cells/mm ³)	101	58.7 (57.7)	0-191	39.5
HIV RNA (copies/mL)	98	334,671 (247,131)	<400 - >750,000*	265,933
≤ 100,000	19 (19.4%)			
>100,000	79 (80.6%)			
log HIV RNA (copies/mL)	98	5.3(0.5)	<2.6 - >5.9	5.4

* One patient had baseline HIV RNA <400 copies/mL

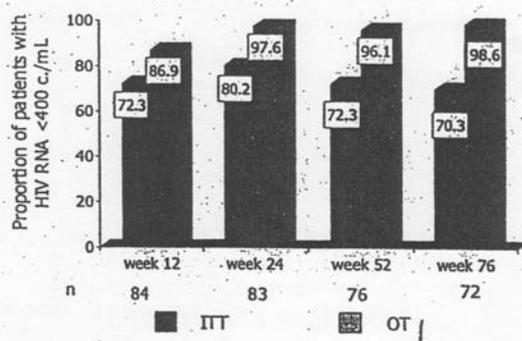
Fig.1 Overall virological responses (VL<400 c./mL)

Fig.2 Overall virological Responses (VL<50 c./mL)

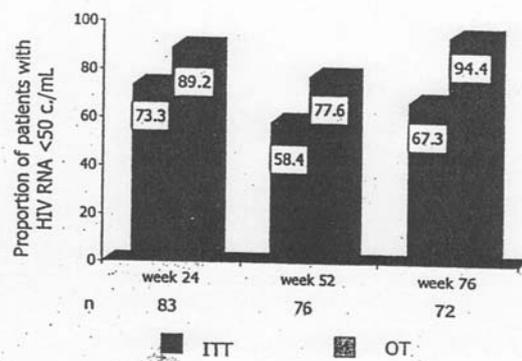


Fig.3 Median CD4 cell counts through week 76

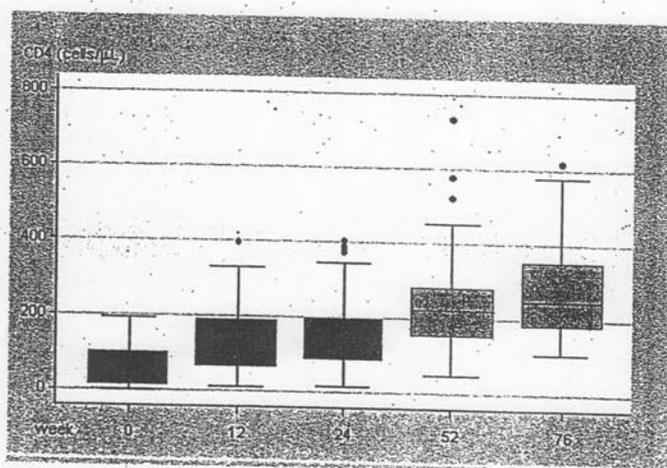


Table 2: Adverse events through week 76

Total (N = 20)	20%
Rash	12%
MP* rash	6%
MP rash + fever	3%
Toxic epidermal necrolysis	1%
MP rash + hepatotoxicity	2%
Grade 3 or 4 hepatotoxicity	7%
Fever	7%
Neuropathy	1%
Opportunistic infections**	4%
Severe hyponatremia+seizure	1%
Symptomatic lactic acidemia	5%
Lipoatrophy	13%

* MP = maculopapular

** 2 Tuberculosis, 2 nontuberculous mycobacteriosis