

0417-CYM-01

**西美芬<sup>®</sup>凍晶靜脈注射劑 500 毫克/小瓶**  
**西美芬<sup>®</sup>凍晶靜脈注射劑 500 毫克/小瓶(美國廠)**

**Cymevene<sup>®</sup> Lyophilized IV Injection 500 mg/Vial**  
Ganciclovir

衛署藥輸字第 022232 號  
衛署藥輸字第 025563 號

**1. 說明**

**1.1 治療/藥理分類**

抗病毒劑

ATC code: J05AB06

**1.2 劑型**

凍晶注射劑

**1.3 使用途徑**

靜脈輸注

**1.4 無菌/放射活性聲明**

無菌產品

**1.5 成份含量組成**

主成份：鈉鹽形式的 ganciclovir。

每瓶含乾燥物質相當於 500 毫克的 ganciclovir 及約 43 毫克(2 mEq) 的鈉。

**2. 臨床特性**

**2.1 適應症**

用於治療免疫功能缺乏之巨細胞病毒感染症。

**2.2 用法和用量**

一般

Cymevene 必須在醫護專業人員監督下調製和稀釋，並以靜脈輸注方式給藥(參見 4.2 使用、處置及丟棄之特殊指示)。

**注意:** Cymevene 必須只能以靜脈輸注 1 小時至具有足夠血流的靜脈內的方式給藥，建議使用塑膠導管(肌肉或皮下注射可能導致重度的組織刺激，因 ganciclovir 溶液具有高 pH 值 (~11))。不可快速或推注注射入靜脈，因其所造成的大量血漿濃度可能會使 Cymevene 的毒性增加(參見 4.2 使用、處置及丟棄之特殊指示)。不可超過建議的劑量、頻率、或輸注速率。

**治療巨細胞病毒(CMV)感染之標準劑量****腎功能正常患者之劑量**

**誘導治療:** 5 mg/kg 靜脈輸注，時間大於 1 小時，每 12 小時一次，為期 14-21 天。

**維持治療:** 若免疫功能缺乏病患具有復發風險，可給予維持治療。5 mg/kg 靜脈輸注，時間大於 1 小時，每 24 小時一次，每週進行 7 天；或 6 mg/kg 每天一次，每週 5 天。

應依據個別情況決定維持治療的期間。

**疾病惡化的治療:** 若任何病患在維持治療期間或因中斷 Cymevene 治療而發生 CMV 疾病惡化，可採用誘導治療療程再度進行治療。

**2.2.1 特殊劑量指示****兒童**

Ganciclovir 在兒科的安全性與療效未經確認，包括用於治療先天性或新生兒的 CMV 感染。對兒童使用 Cymevene 必須極度謹慎，因為有長期致癌和生殖毒性的潛在可能，治療的好處必須超過其風險(參見 3.2.5 特殊族群的藥動學、兒童)。

**老年人**

尚未針對 65 歲以上成人進行研究。由於腎臟清除率會隨年齡下降，Cymevene 使用於老年病患時應特別注意他們的腎功能狀況(參見表 1 及 3.2.5 特殊族群的藥動學、老年人)

**腎功能受損**

對於腎功能受損病患，Cymevene 的劑量應照下表所示調整。

表 1: 腎功能受損病患之 Cymevene 劑量

肌氨酸酐清除率	誘導劑量	維持劑量
≥70 毫升/分鐘	5.0 毫克/公斤/12 小時	5.0 毫克/公斤/天
50-69 毫升/分鐘	2.5 毫克/公斤/12 小時	2.5 毫克/公斤/天
25-49 毫升/分鐘	2.5 毫克/公斤/天	1.25 毫克/公斤/天
10-24 毫升/分鐘	1.25 毫克/公斤/天	0.625 毫克/公斤/天
<10 毫升/分鐘	1.25 毫克/公斤 每週 3 次 (透析後)	0.625 毫克/公斤 每週 3 次

肌氨酸酐清除率預估值可依以下公式由血清肌氨酸酐值計算得出：

$$\text{男性} = \frac{(140 - \text{年齡}[\text{歲}]) \times (\text{體重}[\text{公斤}])}{(72) \times (0.011 \times \text{血清肌氨酸酐} [\mu\text{mol/l}])}$$

$$\text{女性} = 0.85 \times \text{男性值}$$

腎功能受損病患依此建議調整劑量，因此應謹慎監測其血清肌氨酸酐或肌氨酸酐清除率預估值。

#### *肝功能受損*

尚未研究 Cymevene 使用於肝功能受損患者的安全性及療效 (參見 3.2.5 特殊族群的藥動學、肝功能受損)。

### **2.3 禁忌症**

Cymevene 禁用於對 ganciclovir、valganciclovir 或任何賦形劑過敏的病患。

### **2.4 警語與注意事項**

#### **2.4.1 一般**

##### *交叉過敏反應*

由於 ganciclovir 的化學結構和 aciclovir 及 penciclovir 類似，在這些藥物之間可能會出現交叉過敏反應。因此，應謹慎將 Cymevene 處方使用於已知對 aciclovir 或 penciclovir (或其各自的前驅藥物 valaciclovir 或 famciclovir) 過敏的病患。

##### *致突變性、致畸胎性、致癌性、生殖力和避孕*

動物研究發現，ganciclovir 具有致突變性、致畸胎性、致無精子性、致癌性及損害生殖力。因此應將 Cymevene 視為一種可能會使人類發生先天性畸形及癌症的潛在致畸胎物質與致癌物質。在開始 ganciclovir 治療之前，應向病患告知對於胎兒的可能風險並採取避孕措施。另外 Cymevene 可能會導致男性暫時性或永久性抑制精子生成 (參見 2.5.1 懷孕、2.5.3 授乳母親、2.6 不良反應、3.3 臨床前安全性及 4.2 使用、處置及丟棄之特殊指示)。

##### *骨髓抑制*

Cymevene 應謹慎使用於原本患有血液血球減少或有藥物相關血液血球減少病史的病患，以及接受放射性治療的病患。

曾在使用 Cymevene 治療的患者中發現嚴重的白血球減少、嗜中性白血球減少、貧血、血小板減少、全血球減少、骨髓衰竭、以及再生不良性貧血的現象。如果嗜中性白血球絕對計數低於 500 cells / $\mu$ L，或血小板計數低於 25,000 cells/ $\mu$ L，或血紅素低於 8 g/dL，則不可開始進行治療 (參見 2.6 不良反應)。

建議在治療期間所有病人應監測全血球計數與血小板計數，特別是腎功能受損的病患 (參見 2.4.4 實驗室檢驗)。

對出現重度白血球減少、嗜中性白血球減少、貧血及 (或) 血小板減少等現象的患者，建議考慮使用造血生長因子治療並 (或) 中斷投藥 (參見 2.6 不良反應)。

##### *併用其他藥物*

在同時使用 imipenem-cilastatin 與 ganciclovir 的患者中曾有發生抽搐的報告。Cymevene 不可與 imipenem-cilastatin 併用，除非潛在的效益超越可能的風險(參見 2.4.5 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)。

Zidovudine 與 Cymevene 都可能會導致嗜中性白血球減少及貧血。有些患者可能無法耐受這兩種藥物以完整劑量併用治療(參見 2.4.5 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)。

在與 Cymevene 併用期間，didanosine 的血漿濃度可能會升高；因此，應嚴密監視患者是否出現 didanosine 毒性反應(參見 2.4.5 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)。

Cymevene 併用其它已知具骨髓抑制作用或者會導致腎功能損害的藥物可能會引發額外的毒性反應(參見 2.4.5 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)。

#### 2.4.2 藥物成癮及依賴性

目前並無 Cymevene 藥物成癮或依賴的資料。

#### 2.4.3 駕駛及機器操作能力

使用 Cymevene 的病患可能會發生抽搐、鎮靜、頭暈及神智混亂。如果發生這些現象時，可能會影響需要警覺性的工作，包括病患駕駛和操作機械的能力。

#### 2.4.4 實驗室檢驗

參見 2.2.1 特殊劑量指示及 2.4.1 警語與注意事項。

#### 2.4.5 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用

##### *Imipenem-cilastatin*

在同時使用 ganciclovir 與 imipenem-cilastatin 的患者中曾有發生抽搐的報告，且無法排除這二種藥物間的藥效學交互作用。這兩種藥物不可合併使用，除非潛在的效益超越可能的風險(參見 2.4.1 警語與注意事項、一般、併用其他藥物)。

##### *可能的藥物交互作用*

將 ganciclovir 與其它已知具骨髓抑制作用或是會造成腎功能損害的藥物合併投予時，毒性可能會增強。包括核苷類似物(如：zidovudine、didanosine、stavudine)、免疫抑制劑(如：cyclosporin、tacrolimus、mycophenolate mofetil)、抗腫瘤劑(如：doxorubicin、vincristine、vinblastine、hydroxyurea)和抗感染藥物(如：trimethoprim/sulphonamide 類、dapsone、amphotericin B、flucytosine、pentamidine)。因此，只有在潛在效益超越可能的風險時才可考慮合併使用這些藥物(參見 2.4.1 警語與注意事項、一般、併用其他藥物)。

##### *Zidovudine*

Zidovudine 與 ganciclovir 都可能會導致嗜中性白血球減少及貧血，合併使用這些藥物可能會發生藥效學交互作用。有些患者可能無法耐受這兩種藥物以完整劑量併用治療(參見 2.4.1 警語與注意事項、一般、併用其他藥物)。

##### *Didanosine*

與靜脈注射 ganciclovir 併用時，發現 didanosine 的血漿濃度一貫都會出現升高的現象。靜脈注射 5 及 10 毫克/公斤/日的劑量時，觀察到 didanosine 的 AUC 會升高 38 至 67%，證明合併施打這些藥物時的藥物動力學交互作用。Ganciclovir 的濃度並未受到顯著的影響。應嚴密監視患者是否出現 didanosine 毒性反應(如胰臟炎)(參見 2.4.1 警語與注意事項、一般、併用其他藥物)。

#### *Probenecid*

Probenecid 合併口服 ganciclovir 會使 ganciclovir 的腎臟清除率表現出統計上的降低(20%)，造成臨床上的曝露量有統計性顯著增加(40%)。這些變化與競爭腎小管分泌作用有關。因此，接受 probenecid 和 Cymevene 的病患應密切監測 ganciclovir 的毒性。

## 2.5 特殊族群之使用

### 2.5.1 懷孕

在動物研究中 ganciclovir 有生殖毒性和致畸胎性(參見 3.3.3 生殖力損害和 3.3.4 致畸胎性)。

孕婦使用 Cymevene 的安全性尚未確立。然而，ganciclovir 易於通過人體胎盤。孕婦應避免使用 Cymevene，除非對母親的效益超越胎兒可能面臨的風險。

應建議具生育能力的婦女在治療期間和治療後至少 30 天內採用有效的避孕措施。

建議有性生活的男性在使用 Cymevene 治療期間及停止治療後至少 90 天內使用保險套，除非確定女性伴侶無懷孕可能性。(參見 2.4.1 警語與注意事項、一般、致突變性、致畸胎性、致癌性、生殖力和避孕和 3.3 臨床前安全性)。

### 2.5.2 分娩與生產

目前並無任何於分娩與生產期間使用 Cymevene 的資料可供參考。

### 2.5.3 授乳母親

目前尚未研究過 ganciclovir 對出生前後及出生後之胎兒發育的影響，但不能排除 ganciclovir 會分泌進入乳汁並導致餵哺母乳之嬰兒發生嚴重不良反應的可能性。無人類資料，但動物資料顯示 ganciclovir 會分泌至哺乳大鼠的乳汁中。因此，應考慮 Cymevene 對授乳母親的潛在效益，然後做出停藥或停止餵哺母乳的決定。

### 2.5.4 小兒之使用

參見 2.2.1 特殊劑量指示和 3.2.5 特殊族群的藥動學。

### 2.5.5 老年人使用

參見 2.2.1 特殊劑量指示和 3.2.5 特殊族群的藥動學。

### 2.5.6 腎功能受損

對腎功能受損的患者，必須依據肌酸酐廓清率調整劑量(參見 2.2.1 特殊劑量指示和 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

### 2.5.7 肝功能受損

Cymevene 使用於肝功能受損患者的安全性及療效資料尚未建立(參見 2.2.1 特殊劑量指示和 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

## 2.6 不良反應

### 2.6.1 臨床試驗

Valganciclovir 是 ganciclovir 的前驅藥物，預期 ganciclovir 會引起與 valganciclovir 相似的不良反應。因此，不良反應表(請見表 2)包括通報於靜脈或口服(不再提供) ganciclovir 或 valganciclovir 的藥物不良反應。

使用 ganciclovir/valganciclovir 治療的病患，最嚴重和常見藥物不良反應為血液反應，包括嗜中性白血球減少症、貧血和血小板減少症。

不良反應表所提供之頻率資料取自於接受 ganciclovir (GAN1697、GAN1653、GAN2304、GAN1774、GAN2226、AVI034、GAN041)或 valganciclovir (WV1537、WV15705)維持治療之 HIV 感染病患彙集族群(n = 1704)。不包括顆粒細胞缺乏、顆粒細胞減少和過敏性反應，這些頻率取自於上市後經驗。以百分比和 CIOMS 頻率分類(定義為極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見(≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)和極罕見(< 1/10,000))表示頻率。

Ganciclovir/valganciclovir 的整體安全性資料在 HIV 和移植族群是一致的，例外為視網膜剝離，僅通報發生於患有 CMV 視網膜炎的 HIV 病患。然而，特定反應的頻率表現出部分差異。靜脈輸注 ganciclovir 的腹瀉風險低於口服 valganciclovir。發燒、念珠菌感染、憂鬱、重度嗜中性白血球減少症(ANC < 500  $\mu$ L)和皮膚反應較常通報於 HIV 病患。腎功能和肝功能不全較常通報於器官移植接受者。

表 2 通報於接受維持治療之 HIV 病患的 Ganciclovir/Valganciclovir 藥物不良反應頻率 (n= 1704)。

藥物不良反應 (MedDRA) 系統器官分類	百分比	頻率類別
<b>感染及侵襲：</b>		
念珠菌感染，包括口腔念珠菌感染	22.42%	極常見
上呼吸道感染	16.26%	
敗血症	6.92%	常見
流行性感冒	3.23%	
尿道感染	2.35%	
蜂窩性組織炎	1.47%	

<b>血液和淋巴系統的異常：</b>		
嗜中性白血球減少症	26.12%	極常見
貧血	19.89%	
血小板減少症	7.34%	常見
白血球減少症	3.93%	
全血球減少症	1.06%	
骨髓衰竭	0.29%	
再生不良性貧血	0.06%	罕見
顆粒細胞缺乏* (Agranulocytosis*)	0.02%	
顆粒球減少症* (Granulocytopenia*)	0.02%	
<b>免疫系統異常：</b>		
過敏反應 (Hypersensitivity)	1.12%	常見
過敏性反應* (Anaphylactic reaction*)	0.02%	罕見
<b>代謝和營養方面的異常：</b>		
食慾降低	12.09%	極常見
體重降低	6.46%	常見
<b>精神方面異常：</b>		
憂鬱	6.69%	常見
混淆狀態	2.99%	
焦慮	2.64%	
躁動	0.59%	不常見
精神異常	0.23%	
思考異常	0.18%	
幻覺	0.18%	
<b>神經系統異常：</b>		
頭痛	17.37%	極常見
失眠	7.22%	常見
周邊神經病變	6.16%	
暈眩	5.52%	
感覺異常	3.58%	
感覺減退	2.58%	
痙攣	2.29%	
味覺異常(味覺障礙)	1.35%	
顫抖	0.88%	不常見
<b>眼部異常：</b>		

視力受損	7.10%	常見
視網膜剝離**	5.93%	
飛蚊症	3.99%	
眼部疼痛	2.99%	
結膜炎	1.58%	
黃斑部水腫	1.06%	
<b>耳朵和內耳方面的異常：</b>		
耳部疼痛	1.17%	常見
耳聾	0.65%	不常見
<b>心臟異常：</b>		
心律不整	0.47%	不常見
<b>血管異常：</b>		
低血壓	2.05%	常見
<b>呼吸、胸廓及縱隔異常：</b>		
咳嗽	18.31%	極常見
呼吸困難	11.80%	
<b>胃腸消化系統的異常：</b>		
腹瀉	34.27%	極常見
噁心	26.35%	
嘔吐	14.85%	
腹痛	10.97%	
消化不良	4.81%	常見
脹氣	4.58%	
上腹疼痛	4.58%	
便秘	3.70%	
口腔潰瘍	3.17%	
吞嚥困難	2.93%	
腹脹	2.41%	
胰臟炎	1.64%	
<b>肝膽方面的異常：</b>		
血中鹼性磷酸酶升高	3.58%	常見
肝功能異常	3.23%	
天門冬胺酸轉胺酶增加	1.88%	
丙胺酸轉胺酶增加	1.23%	
<b>皮膚及皮下組織異常：</b>		
皮膚炎	11.80%	極常見



夜間盜汗	7.92%	常見
搔癢	4.58%	
皮疹	2.52%	
禿髮	1.29%	
皮膚乾燥	0.94%	不常見
蕁麻疹	0.70%	
<b>肌肉骨骼及結締組織異常：</b>		
背痛	4.46%	常見
肌痛	3.52%	
關節痛	3.35%	
肌肉痙攣	2.99%	
<b>腎臟和泌尿系統的異常：</b>		
腎功能不全	2.52%	常見
腎臟肌酸酐清除率下降	2.35%	
血中肌酸酐升高	1.88%	
腎衰竭	0.76%	不常見
血尿	0.70%	
<b>生殖系統和乳房發生異常：</b>		
男性不孕	0.23%	不常見
<b>全身性異常和投藥部位狀況：</b>		
發燒	33.51%	極常見
疲倦	18.96%	
注射部位反應	6.98%	常見
疼痛	5.81%	
寒顫	5.40%	
不舒服	2.11%	
虛弱	2.00%	
胸痛	0.88%	不常見

\*這些不良反應的頻率取自於上市後經驗。

\*\*視網膜剝離僅曾通報於使用 Cymevene 治療 AIDS 病患 CMV 視網膜炎之試驗。

部分不良反應的相關說明

**嗜中性白血球減少症**

無法依據治療前的嗜中性白血球數來預測嗜中性白血球減少症之風險。嗜中性白血球減少症一般發生於誘導治療的第一或第二週。細胞計數一般在停藥或降低劑量後 2 至 5 天內恢復正常(參見 2.4 警語與注意事項)。

**血小板減少症**

基期時血小板計數低(< 100,000/mL)的病患發生血小板減少症的風險較高。接受免疫抑制藥物而發生醫源性免疫抑制的病患，其血小板減少症風險高於 AIDS 病患(參見 2.4 警語與注意事項)。重度血小板減少症可能與潛在危及生命之出血相關。

### 2.6.1.1 實驗室檢驗異常

*HIV 感染患者中的實驗室檢驗異常現象*

在三項針對 HIV 感染患者使用靜脈注射 ganciclovir 做為 CMV 視網膜炎之維持治療用藥的臨床試驗中所通報的實驗室檢驗異常現象，皆列於以下的表 3。有 179 位患者符合進行實驗室檢驗異常分析的條件。

表 3. 實驗室檢驗異常

實驗室檢驗異常	N=179
<b>嗜中性白血球減少(ANC/mm<sup>3</sup>)</b>	
<500	25.1%
500 – <750	14.3%
750 – <1000	26.3%
<b>貧血(血紅素 g/dL)</b>	
<6.5	4.6%
6.5 – <8.0	16.0%
8.0 – <9.5	25.7%
<b>血小板減少(血小板/mm<sup>3</sup>)</b>	
<25000	2.9%
25000 – <50000	5.1%
50000 – <100000	22.9%
<b>血清肌酸酐(mg/dL)</b>	
>2.5	1.7%
>1.5 – 2.5	13.9%

### 2.6.2 上市後

參見 2.6.1 不良反應-表 2

在上市後所通報的不良事件和在 ganciclovir/valganciclovir 之臨床試驗中所見者大致相同。

### 2.7 過量

*靜脈注射 ganciclovir 使用過量的經驗*

在臨床試驗與上市後的使用期間都曾接獲靜脈注射用 ganciclovir 使用過量的報告，有些具致死結果。其中有些病例並未發生任何不良事件。大部份患者都是發生一種(含)以上的下列不良事件：

- 血液學毒性：骨髓抑制包含全血球減少症、骨髓再生不良、白血球減少症、嗜中性白血球減少症、顆粒性白血球減少症
- 肝毒性：肝炎、肝功能異常
- 腎毒性：有一位原本即有腎功能受損問題的患者出現血尿惡化的現象、急性腎衰竭、肌酸酐升高
- 胃腸道毒性：腹痛、腹瀉、嘔吐

– 神經毒性：全身顫抖、痙攣

對過量使用 ganciclovir 的患者，血液透析及補充水份或有助於降低血中濃度(參見第 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

### 3. 藥理特性及療效

#### 3.1 藥效學特性

##### 3.1.1 作用機轉

Ganciclovir 是一種人工合成的 2'-deoxyguanosine 類似物，在體外及體內都可抑制疱疹病毒的複製作用。對其具敏感性的人類病毒包括人類巨細胞病毒(HCMV)、單純疱疹病毒-1 和-2 (HSV-1 與 HSV-2)、人類疱疹病毒-6、-7 和-8 (HHV-6、HHV-7、HHV-8)、Epstein-Barr 病毒(EBV)、水痘帶狀疱疹病毒(VZV)、以及 B 型肝炎病毒。然而，目前的臨床研究僅限於評估其對 CMV 感染患者的療效。

在被 CMV 感染的細胞中，ganciclovir 一開始會被病毒的蛋白激酶(UL97)磷酸化成 ganciclovir 單磷酸鹽。再經過數種細胞激酶的作用便會進一步磷酸化成 ganciclovir 三磷酸鹽，然後會在細胞內緩慢地代謝。此過程已證實會發生於被 HSV 與 HCMV 感染的細胞，且移除細胞外之 ganciclovir 後的半衰期分別為 18 小時與 6 至 24 小時之間。由於磷酸化作用極為倚賴病毒的激酶，因此 ganciclovir 的磷酸化會優先發生於受到病毒感染的細胞。

Ganciclovir 能夠產生病毒抑制作用是因為它可透過下列方式抑制病毒 DNA 的合成：(1)競爭性地抑制去氧鳥糞嘌呤核苷三磷酸(deoxyguanosine triphosphate)透過 DNA 聚合酶併入 DNA 的作用，以及(2) ganciclovir 三磷酸鹽會併入病毒的 DNA，導致病毒的 DNA 延長作用終止或受到極大程度的限制。在體外試驗中，其對 CMV 的典型抗病毒 IC<sub>50</sub> 在 0.14 μM (0.04 μg/mL)至 14 μM (3.5 μg/mL)的範圍內。

##### 3.1.2 臨床/療效研究

無資料。

##### 3.1.3 病毒抗藥性

長期給予 ganciclovir 或 valganciclovir 後，會因為控制 ganciclovir 單磷酸化的病毒激酶基因(UL97)或病毒聚合酶基因(UL54)發生特定變異，而出現病毒對於 ganciclovir 的抗藥性。UL97 變異的發生時間早於 UL54 變異，且頻率較高。UL97 基因變異的病毒僅對於 ganciclovir 產生抗藥性，最常通報的 ganciclovir 抗藥性相關取代為 M460V/I、H520Q、C592G、A594V、L595S、C603W。UL54 基因變異會對作用於病毒聚合酶的其他抗病毒藥物產生交叉抗藥性，反之亦然。導致對 ganciclovir 和 cidofovir 產生交叉抗藥性的 UL54 胺基酸取代，一般位於核酸外切酶區塊和 V 區；然而，導致對 foscarnet 產生交叉抗藥性的胺基酸取代有許多種，集中於 II 區(密碼子 696-742)和 III 區(密碼子 805-845)之間。

對在治療期間反覆出現臨床反應不佳之現象或持續排出病毒的患者，應考慮出現病毒抗藥性的可能性。

### 3.2 藥物動力學

以靜脈注射的方式給藥時，在 1.6-5.0 毫克/公斤的劑量範圍內，ganciclovir 的藥物動力學會呈線性。

對 HIV+/CMV+ 患者或成年 AIDS 患者以 1 小時靜脈輸注的方式投予單劑 5 毫克/公斤的 ganciclovir 之後，所達到的全身曝藥量(AUC<sub>0-24</sub>)為 18.8 to 26.0 µg.h/mL。在此病患群中，所達到的尖峰血漿濃度(C<sub>max</sub>)為 7.59 至 9.03 µg/mL。

#### 3.2.1 吸收

不適用。

#### 3.2.2 分佈

就靜脈注射用(iv) ganciclovir 而言，其分佈體積和體重有關，穩定狀態下的分佈體積為 0.54 至 0.87 升/公斤。Ganciclovir 會滲透至腦脊液內，且會擴散通過胎盤。在 0.5 至 51 µg/mL 的濃度範圍內，ganciclovir 的血漿蛋白結合率為 1%-2%。

#### 3.2.3 代謝

Ganciclovir 的代謝程度不顯著。

#### 3.2.4 排除

透過腎絲球體過濾作用與腎小管主動分泌作用，腎臟排出未改變的原形藥物是 ganciclovir 的主要排除途徑。在腎功能正常的患者中，靜脈注射投予的 ganciclovir 有大於 90% 會在 24 小時內以未代謝的形態出現於尿液中。在腎功能正常的患者中，全身廓清率為 2.64±0.38 毫升/分鐘/公斤(N=15)至 4.52±2.79 毫升/分鐘/公斤(N=6)，腎臟廓清率為 2.57±0.69 毫升/分鐘/公斤(N=15)至 3.48±0.68 毫升/分鐘/公斤(N=20)，相當於所投予之 ganciclovir 的 90%-101%。在腎功能未受損之受試者中的半衰期為 2.73±1.29 (N=6)至 3.98±1.78 小時(N=8)。

#### 3.2.5 特殊族群的藥動學

##### 兒童

曾針對 27 名 2 至 49 天大的新生兒探討靜脈注射 4 毫克/公斤(N=14)與 6 毫克/公斤(N=13)之 ganciclovir 的藥物動力學表現。較低劑量與較高劑量下的平均 C<sub>max</sub> 分別為 5.5±6 µg/mL 與 7.0 ±1.6 µg/mL。V<sub>ss</sub> (0.7 升/公斤)與全身廓清率的平均值(在 4 毫克/公斤之劑量下為 3.15±0.47 毫升/分鐘/公斤，在 6 毫克/公斤之劑量下為 3.55±0.35 毫升/分鐘/公斤)和在腎功能正常之成人中所見者大致相當。

也曾針對 10 名 9 個月至 12 歲且腎功能正常的兒童探討 ganciclovir 的藥物動力學。在單次與多次投予(q12h)靜脈注射劑量(5 毫克/公斤)之後，ganciclovir 所呈現的藥物動力學特性都相同。以平均 AUC<sub>∞</sub> 為評估基礎，第 1 天與第 14 天的曝藥量分別為 19.4±7.1 與 24.1±14.6 µg.h/mL，對應的 C<sub>max</sub> 值分別為 7.59±3.21 (第 1 天)與 8.31±4.9 µg/mL (第 14 天)。這些曝藥量範圍和成人研究中的觀察結果大致相當。第

1 天投予單劑藥物後及重複給藥階段結束時(第 14 天)的穩定狀態分佈體積為  $0.68 \pm 0.20$  升/公斤。在同天的全身廓清率為  $4.66 \pm 1.72$  (第 1 天)與  $4.86 \pm 2.96$  毫升/分鐘/公斤(第 14 天)。第 1 天與第 14 天的腎臟廓清率平均值(0–12 小時)分別為  $3.49 \pm 2.40$  與  $3.49 \pm 1.19$  毫升/分鐘/公斤。對應的半衰期平均值為  $2.49 \pm 0.57$  (第 1 天)與  $2.22 \pm 0.76$  小時(第 14 天)。Ganciclovir 在此項研究中的藥物動力學表現和新生兒及成人研究中的觀察結果大致相同。

#### 老年人

目前尚未進行過以 65 歲以上之成人為對象的 ganciclovir 藥物動力學研究。然而，由於 ganciclovir 主要經由腎臟排除，且腎臟廓清率會隨年齡下降，預期老年人的 ganciclovir 全身廓清率較低，且 ganciclovir 排除半衰期較長(參見 2.2.1 特殊劑量指示，老年人)。

#### 腎功能受損

Ganciclovir 全身廓清率與肌酸酐廓清率呈現線性相關。觀察到輕度、中度和重度腎功能受損患者的平均全身廓清率為 2.1、1.0 和 0.3 mL/min/kg。腎功能受損患者的排除半衰期較長。重度腎功能受損患者的排除半衰期增加 10 倍(參見 2.2.1 特殊劑量指示，腎功能受損)。

#### 進行血液透析的患者

Ganciclovir 血漿濃度在 4 小時血液透析療程中降低約 50% (參見 2.7 過量)。

在進行間歇性血液透析期間，ganciclovir 的廓清率估算值為 42 至 92 毫升/分鐘，等於的透析中半衰期則為 3.3 至 4.5 小時。連續透析期間的 ganciclovir 廓清率估算值較低(4.0 至 29.6 毫升/分鐘)，但投藥間隔中的 ganciclovir 移除率則較高。就間歇性血液透析而言，單次透析期間的 ganciclovir 移除比率為 50%至 63%不等。

#### 肝功能受損

針對肝功能受損病患未曾進行 ganciclovir 藥物動力學試驗，也未曾收集接受 ganciclovir 治療的藥物動力學資料。由於 ganciclovir 由腎臟排除，預期肝功能受損不會影響 ganciclovir 的藥物動力學(參見 3.2.5 藥物動力學特性，排除)。

### 3.3 臨床前安全性

#### 3.3.1 致癌性

Ganciclovir 對小鼠淋巴細胞具致突變性，對哺乳動物細胞具染色體傷害性。這些結果和以 ganciclovir 所進行之陽性小鼠致癌性研究的結果相符。Ganciclovir 是一種潛在的致癌物質。

#### 3.3.2 致突變性

Ganciclovir 對小鼠淋巴細胞具致突變性，對哺乳動物細胞具染色體傷害性。

#### 3.3.3 生育力損害

在動物研究中，ganciclovir 會導致生育力受損及畸胎(參見 2.4 警語和注意事項)。

在動物研究中，ganciclovir 在低於治療程度的全身曝藥量下會引發無精蟲症，因此，一般認為 ganciclovir 可能會使人類的精蟲生成作用受到暫時性或永久性抑制。

### 3.3.4 致畸胎性

在動物研究中，ganciclovir 會導致畸胎。

### 3.3.5 其他

並無任何額外的相關資訊。

## 4. 藥劑特性

### 4.1 儲存

*儲存*

儲存於 30°C 以下

*架儲期*

此藥物在過期後(EXP)不得繼續使用，期限如包裝上標示。

*還原溶液的架儲期和儲存*

藥瓶中的還原溶液在 25°C 可保持 12 小時的穩定。請勿冷藏或冷凍(參見 4.2 使用、處置及丟棄之特殊指示)。

*輸注溶液的架儲期和儲存*

輸注溶液的化學和物理使用中安定性可在 2 - 8°C 維持 24 小時。請勿冷凍(參見 4.2 使用、處置及丟棄之特殊指示)。

### 4.2 使用、處置及丟棄之特殊指示

處理 Cymevene 時應謹慎。

由於認為 Cymevene 對人類的致癌性和致畸胎性，所以處理時務必謹慎 (參見 2.4 警語與注意事項)。避免吸入或直接接觸藥瓶中的粉末，或將還原溶液直接接觸皮膚或黏膜。Cymevene 溶液為強鹼 (pH 值約 11)。如果發生此類狀況，請用肥皂和清水徹底沖洗。接觸到眼睛時使用大量清水沖洗。

調製時以及調製後擦拭瓶身/蓋子外層表面與桌子時，建議穿戴拋棄式手套。

*不相容性*

Cymevene 不得與其他靜脈注射產品混合。

*製備 Cymevene 還原溶液*

1. 欲還原經冷凍乾燥的 Cymevene，請將注射用的 10 毫升滅菌水注入藥瓶。

不可使用含有 parabens 的注射用制菌水，因 parabens 和 Cymevene 滅菌粉不相容，可能引起沈澱。

2. 應輕輕轉動小瓶，以確認產品完全濕潤。持續轉動，直到變成透明還原溶液。繼續混合製備步驟前，請檢視還原溶液中是否有顆粒物質。

3. 依據微生物學觀點，還原溶液應立即使用。若未立即使用，使用者應負責管控使用中(in-use)的儲存時間和條件。

#### *Cymevene 輸注溶液的製備*

由病患體重計算出適當的劑量體積，由 Cymevene 藥瓶（濃度 50 mg/ml）中抽出此體積，加入經認可的輸注溶液中。生理食鹽水、5%右旋葡萄糖水溶液、林格氏液或乳酸林格氏液經過測試在化學和物理特性上都與 Cymevene 相容。輸注濃度不建議大於 10 mg/ml。

依據微生物學觀點，由於 Cymevene 使用非制菌性滅菌水還原，輸注溶液應盡快使用。若未立即使用，使用者應負責管控使用中的儲存時間和條件，且存放於 2°C 至 8°C 時不得超過 24 小時。

#### *未使用/過期藥品的處理*

藥物排放至環境中須減到最小量。藥物不可經由廢水處理且避免以家庭廢棄物處理。

應嚴格遵守下列有關使用和丟棄注射器和其他尖銳醫療用品的規定：

- 絕對不可重複使用針頭和注射器。
- 應將所有使用過的針頭和注射器置入尖銳物品保存盒(防穿刺之拋棄式容器)內。
- 依據當地要求丟棄完整容器和施打器具。

## 5. 包裝

每支 500 毫克玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝。

西美芬凍晶靜脈注射劑 500 毫克/小瓶

衛署藥輸字第 022232 號

西美芬凍晶靜脈注射劑 500 毫克/小瓶(美國廠)

衛署藥輸字第 025563 號

請置於孩童無法取得之處。

本藥限由醫師使用。

CDS 3.0\_12.16-CYM-3B01

2016 年 9 月

國外許可證持有者: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

國外許可證持有者地址: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

衛署藥輸字第 022232 號, 西美芬凍晶靜脈注射劑 500 毫克/小瓶

製造廠名稱: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

製造廠地址: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel, Switzerland

包裝廠名稱: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

包裝廠地址: Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.

委託包裝廠(貼標及置入仿單):

廠名: 裕利股份有限公司

廠址: 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

衛署藥輸字第025563號, 西美芬凍晶靜脈注射劑500毫克/小瓶(美國廠)

製造廠名稱: Par Sterile Products LLC.

製造廠地址: 870 Parkdale Road Rochester, MI, 48307 USA.

包裝廠名稱: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

包裝廠地址: Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.

廠商: 羅氏大藥廠股份有限公司

地址: 台北市民生東路3段134號9樓

電話: 02-27153111