



甘西韋注射劑500毫克/小瓶

pms-Ganciclovir Injection 500 mg/vial

衛部藥輸字 第 028514 號

限由醫師使用

版本日期 2023-09-07

1 性狀

1.1 有效成分及含量

500毫克的ganciclovir，相當於543毫克的ganciclovir sodium。

1.2 賦形劑

Sodium Hydroxide, Water for Injection

1.3 劑型

注射液劑。

1.4 藥品外觀

澄清無菌溶液，裝於10毫升Type I透明玻璃小瓶。

2 適應症

用於治療免疫功能缺乏之巨細胞病毒感染症。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用

一般

注意:本藥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))。不可快速或推注射入靜脈，因其所造成的大量血漿濃度可能會使本藥的毒性增加(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

腎功能正常病人之劑量

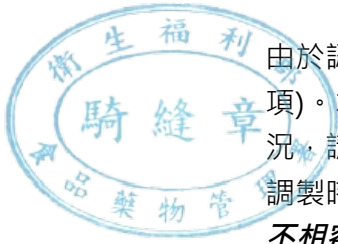
誘導治療：5 mg/kg靜脈輸注，時間大於1小時，每12小時一次，為期14-21天。

維持治療：若免疫功能缺乏病人具有復發風險，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：若任何病人在維持治療期間或因中斷本藥治療而發生CMV疾病惡化，可採用誘導治療療程再度進行治療。

3.2 調製方式

處理本藥時應謹慎。



由於認為本藥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)。本藥溶液為強鹼(pH值約11)，避免溶液直接接觸皮膚或黏膜。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藥瓶外層表面與桌子時，建議穿戴拋棄式手套。

不相容性

本藥不得與其他靜脈注射產品混合。

本藥輸注溶液的製備

轉動小瓶，目視檢查本藥溶液是否有顆粒物或變色。如果觀察到顆粒物或變色，丟棄小瓶。

由病人體重計算出適當的劑量體積，由本藥藥瓶(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本藥相容。輸注濃度不建議大於10 mg/ml。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。

3.3 特殊族群用法用量

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。對兒童使用本藥必須極度謹慎，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11. 藥物動力學特性特殊族群的藥動學 兒童族群)。

老年病人

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，本藥使用於老年病人時應特別注意他們的腎功能狀況(參見表1及11. 藥物動力學特性特殊族群的藥動學 老年族群)。

腎功能不全

對於腎功能不全病人，本藥的劑量應照下表所示調整。

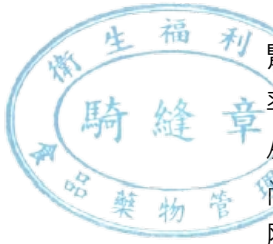
表1. 腎功能不全病人之本藥劑量

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：

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

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



腎功能不全病人依此建議調整劑量，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。

肝功能不全

尚未研究本藥使用於肝功能不全病人的安全性及療效 (參見3.2.5 特殊族群的藥動學、肝功能不全)。

4 禁忌

本藥禁用於對ganciclovir、valganciclovir或本藥任何賦形劑過敏的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

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，應謹慎將本藥處方使用於已知對aciclovir或penciclovir (或其各自的前驅藥物valaciclovir或famciclovir)過敏的病人。

生育力損害

根據動物資料，以人體建議劑量(RHD)給予ganciclovir可能造成暫時或永久抑制男性精子生成，並可能導致女性生育能力受到抑制。應告知病人使用ganciclovir可能會損害生育能力。(見10.3 臨床前安全性資料)

胎兒毒性

根據動物試驗結果，給予孕婦ganciclovir可能會導致胎兒毒性。Ganciclovir在動物中的全身暴露達到約RHD的2倍時，會導致胎兒生長遲緩、胚胎致死、致畸及/或母體毒性。動物的致畸變化包括腭裂，無眼症/小眼症，器官發育不全(腎臟和胰臟)，腦積水和短領。應建議有生育能力的婦女在ganciclovir治療期間以及治療後至少30天採用有效的避孕措施。同樣地，應建議男性在ganciclovir治療期間以及治療後至少90天實行阻隔避孕法。(見6.1 懷孕)

致突變性及致癌性

動物資料顯示ganciclovir具有致突變性和致癌性，因此ganciclovir應被視為人類的潛在致癌物。(見10.3臨床前安全性資料)

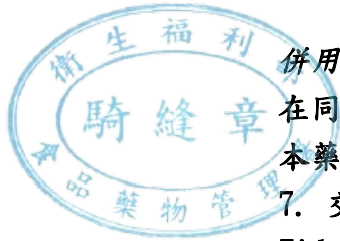
骨髓抑制

本藥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人，以及接受放射性治療的病人。

曾在用本藥治療的病人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 /mL，或血小板計數低於25,000 cells/mL，或血紅素低於8 g/dL，則不可開始進行治療(參見8. 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人(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病人，建議考慮使用造血生長因子治療並(或)中斷投藥(參見8. 不良反應)。



併用其他藥物

在同時使用 imipenem-cilastatin 與 ganciclovir 的病人中曾有發生癲癇的報告。本藥不可與 imipenem-cilastatin 併用，除非潛在的效益超越可能的風險(參見 7. 交互作用)。

Zidovudine 與本藥都可能會導致嗜中性白血球減少及貧血。有些病人可能無法耐受這兩種藥物以完整劑量併用治療(參見 7. 交互作用)。

在與本藥併用期間，didanosine 的血漿濃度可能會升高；因此，應嚴密監視病人是否出現 didanosine 毒性反應(參見 7. 交互作用)。

本藥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 7. 交互作用)。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前並無 Cymevene 藥物成癮或依賴的資料。

5.3 操作機械能力

並無進行對駕駛和操作機械的能力影響之研究。根據不良反應資料，ganciclovir 可能對於駕駛和操作機械之能力產生影響。使用本藥的病人可能會發生不良反應，例如癲癇、頭暈及神智混亂(參見 8. 不良反應)。如果發生這些現象時，可能會影響需要警覺性的工作，包括病人駕駛和操作機械的能力。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

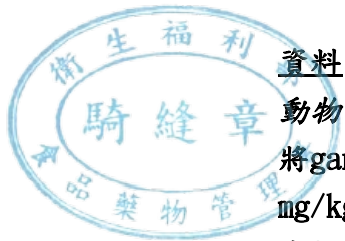
風險摘要

在動物試驗中，ganciclovir 在暴露量是人體建議劑量(RHD)的兩倍時，在懷孕小鼠和兔子中造成母體和胚胎毒性以及胚胎-胎兒死亡，並且在兔子具致畸性[見資料]。雖然根據人類胎盤的離體(ex vivo)實驗和至少一例孕婦的病例報告顯示 ganciclovir 會穿過胎盤，但並沒有足夠的人類資料來確立 ganciclovir 是否對妊娠結果構成風險。此類族群的重大出生缺陷和流產的背景風險尚不清楚。在美國一般人群中，臨床認可的妊娠重大出生缺陷和流產的估計背景風險分別為 2-4% 和 15-20%。

臨床考量

與疾病相關的母體和/或胎兒風險

大多數母體巨細胞病毒感染是無症狀的，或者可能與自限性單核白血球增多樣症候群(mononucleosis-like syndrome)有關。然而，在免疫功能低下的病人中，巨細胞病毒感染通常有症狀，並且有顯著的發病率和死亡率。巨細胞病毒感染胎兒是母體病毒血症和經胎盤感染的結果，也可在周產期因暴露於子宮頸陰道分泌物中的巨細胞病毒而從母體傳染給嬰兒。被感染的新生兒約 10% 在出生時有症狀，有症狀的嬰兒其死亡率約 10% 且存活的嬰兒約 50%-90% 會出現嚴重問題，包括感覺神經性聽力喪失、智力遲緩和其他神經功能缺損。原發性巨細胞病毒感染母親所生嬰兒的先天性巨細胞病毒感染的風險和嚴重程度可能高於巨細胞病毒感染再活化的母親所生的嬰兒。



資料

動物資料

將ganciclovir每日靜脈注射給予懷孕小鼠(108 mg/kg/day)和兔子(60 mg/kg/day)，以及在交配前，妊娠期間和哺乳期間給予雌性小鼠(90 mg/kg)。至少85%的兔子和小鼠出現胎兒吸收的情況。在兔子中觀察到的其他影響包括胎兒生長遲緩、胚胎死亡、致畸性及/或母體毒性。致畸變化包括腭裂、無眼症/小眼症、器官發育不全(腎臟和胰臟)、腦積水和短頷。在小鼠的產前/產後發育試驗中，曾發生母體/胎兒毒性和胚胎死亡，包括在雄性子代的胎兒造成睪丸和精囊發育不全的影響，以及胃部非腺體區的病理變化。在這些試驗中，ganciclovir的全身暴露(AUC)大約是人體在RHD暴露量的2倍(懷孕小鼠和兔子)和1.7倍(產前/產後小鼠)。

6.2 哺乳

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。因此由於對於嬰兒可能有嚴重的不良影響，應告知哺乳婦於ganciclovir治療期間不建議哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

生殖力

在動物研究中發現ganciclovir會損害生育力(參見10.3 臨床前安全性資料 生育力損害)。在一項臨床研究中將接受Valcyte (本藥的前驅藥物)預防巨細胞病毒感染至多200天之腎移植病人與未接受治療的控制組進行比較，發現在Valcyte治療期間會抑制精子形成。在停止治療約6個月後的追蹤發現，有接受治療的病人其平均精子密度與未接受治療之控制組所觀察到的相當。在接受Valcyte治療的病人中，所有在基期時精子密度正常(n=7)以及13位低精子密度中的8位病人，均於停止治療後有正常的密度。在控制組中，所有在基期時精子密度正常(n=6)以及4位低精子密度中的2位病人，均於結束追蹤時有正常的密度。

避孕

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本藥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受孕可能性。(參見5.1 警語/注意事項 一般 胎兒毒性、致突變性及致癌性、生育力損害；6.1 懷孕和10.3 臨床前安全性資料)。

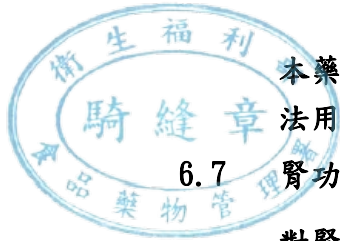
6.4 小兒

參見3.3 特殊族群用法用量和11. 藥物動力學特性 特殊族群的藥動學。

6.5 老年人

參見3.3 特殊族群用法用量和11. 藥物動力學特性 特殊族群的藥動學。

6.6 肝功能不全



本藥使用於肝功能不全病人的安全性及療效資料尚未建立(參見3.3 特殊族群用法用量和11. 藥物動力學特性 特殊族群的藥動學)。

6.7 肾功能不全

對肾功能不全的病人，必須依據肌酸酐廓清率調整劑量(參見3.3 特殊族群用法用量和11. 藥物動力學特性 特殊族群的藥動學)。

7 交互作用

Imipenem-cilastatin

在同時使用ganciclovir與imipenem-cilastatin的病人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 5.1 警語/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肾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：ciclosporin、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5.1 警語/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。有些病人可能無法耐受這兩種藥物以完整劑量併用治療(參見 5.1 警語/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。應嚴密監視病人是否出現didanosine毒性反應(如胰臟炎)(參見5.1 警語/注意事項 一般 併用其他藥物)。

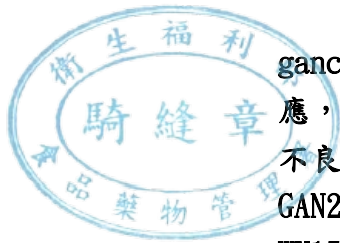
Probenecid

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和本藥的病人應密切監測ganciclovir的毒性。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

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

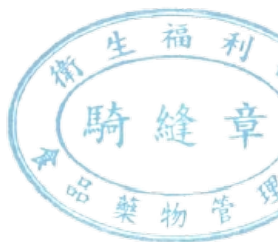


ganciclovir/valganciclovir治療的病人，最嚴重和常見藥物不良反應為血液反應，包括嗜中性白血球減少症、貧血和血小板減少症。

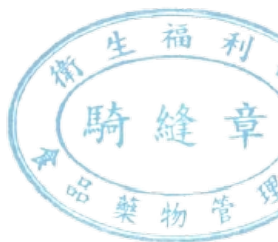
不良反應表所提供之頻率資料取自於接受ganciclovir (GAN1697、GAN1653、GAN2304、GAN1774、GAN2226、AVI034、GAN041)或valganciclovir (WV15376、WV15705)維持治療之HIV感染病人彙集族群(n = 1704)。不包括顆粒細胞缺乏、顆粒細胞減少和過敏性反應，這些頻率取自於上市後經驗。以百分比和CIOMS頻率分類(定義為極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)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病人。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 $< 500 \mu\text{L}$)和皮膚反應較常通報於HIV病人。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病人的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
感染及侵襲：		
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%	
血液和淋巴系統的異常：		
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%	
全血性減少症	1.06%	
骨髓衰竭	0.29%	不常見



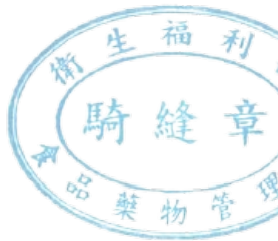
再生不良性貧血	0.06%	罕見
顆粒細胞缺乏* (Agranulocytosis*)	0.02%	
顆粒球減少症* (Granulocytopenia*)	0.02%	
免疫系統異常：		
過敏反應	1.12%	常見
過敏性反應	0.02%	罕見
代謝和營養方面的異常：		
食慾降低	12.09%	極常見
體重降低	6.46%	常見
精神方面異常：		
憂鬱	6.69%	常見
混淆狀態	2.99%	
焦慮	2.64%	
躁動	0.59%	不常見
精神異常	0.23%	
思考異常	0.18%	
幻覺	0.18%	
神經系統異常：		
頭痛	17.37%	極常見
失眠	7.22%	常見
周邊神經病變	6.16%	
暈眩	5.52%	
感覺異常	3.58%	
感覺減退	2.58%	
癲癇	2.29%	
味覺異常(味覺障礙)	1.35%	



顫抖	0.88%	不常見
眼部異常：		
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%	
耳朵和內耳方面的異常：		
耳部疼痛	1.17%	常見
耳聾	0.65%	不常見
心臟異常：		
心律不整	0.47%	不常見
血管異常：		
低血壓	2.05%	常見
呼吸、胸廓及縱隔異常：		
咳嗽	18.31%	極常見
呼吸困難	11.80%	
胃腸消化系統的異常：		
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%	
肝膽方面的異常：		
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%	
皮膚及皮下組織異常：		
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%	
肌肉骨骼及結締組織異常：		
背痛	4.46%	常見
肌痛	3.52%	
關節痛	3.35%	
肌肉痙攣	2.99%	
腎臟和泌尿系統的異常：		
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%	
生殖系統和乳房發生異常：		
男性不孕	0.23%	不常見
全身性異常和投藥部位狀況：		
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%	不常見
胸痛	0.88%	

*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本藥治療HIV病人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5.1 警語/注意事項)。

血小板減少症

基期時血小板計數低(< 100,000/mL)的病人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人，其血小板減少症風險高於HIV病人(參見5.1 警語/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。

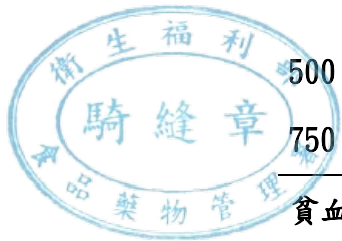
實驗室檢驗異常

HIV感染病人中的實驗室檢驗異常現象

在三項針對HIV感染病人使用靜脈注射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位病人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
嗜中性白血球減少(ANC/mm ³)	
<500	25.1%



500 - <750	14.3%
750 - <1000	26.3%
貧血(血紅素g/dL)	
<6.5	4.6%
6.5 - <8.0	16.0%
8.0 - <9.5	25.7%
血小板減少(血小板/mm ³)	
<25000	2.9%
25000 - <50000	5.1%
50000 - <100000	22.9%
血清肌酸酐(mg/dL)	
>2.5	1.7%
>1.5 - 2.5	13.9%

8.3 上市後經驗

在ganciclovir上市後使用期間已發現以下不良反應。由於這些反應是從規模未知的群體中自發性通報，因此無法可靠地估計其頻率或建立與藥品使用的因果關係。

血液和淋巴系統的異常：溶血性貧血

心臟異常：心臟驟停、心臟傳導異常、尖端扭轉型室性心搏過速(torsades de pointes)、心室性心搏過速

先天性、家族性和遺傳性異常：先天性異常

眼部異常：白內障、乾眼

胃腸道異常：腸道潰瘍

肝膽異常：肝衰竭、膽汁淤積、膽結石、肝炎

免疫系統異常：過敏反應、過敏性反應(anaphylactic reaction)、血管炎

檢查：血中三酸甘油酯增加、血中抗利尿激素增加

代謝和營養異常：酸中毒、高鈣血症、低鈉血症

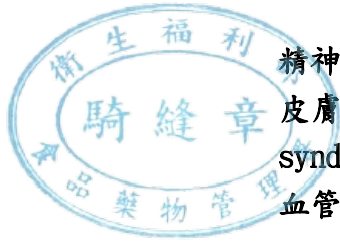
肌肉骨骼和結締組織異常：關節炎、橫紋肌溶解症

神經系統異常：感覺遲鈍、語言障礙、腦病變、錐體外系統異常、面癱、顱內高壓、記憶喪失、嗅覺喪失、脊髓病變、動眼神經麻痺、中風

腎臟和泌尿系統異常：溶血性尿毒症候群、腎小管疾病

生殖系統和乳房異常：不孕症、睪丸萎縮

呼吸，胸部和縱隔異常：支氣管痙攣、肺纖維化



精神異常：幻覺、易怒

皮膚和皮下組織異常：剝落性皮膚炎、史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)

血管異常：周邊缺血

9 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。大部份病人都是發生一種(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、骨髓衰竭、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病人出現血尿惡化的現象、急性腎損傷、肌酸酐升高
- 胃腸道毒性：腹痛、腹瀉、嘔吐
- 神經毒性：全身顫抖、癲癇

對過量使用ganciclovir的病人，血液透析及補充水份或有助於降低血中濃度(參見

11. 藥物動力學特性 特殊族群的藥動學)。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Ganciclovir是一種抗病毒藥物，具有抗巨細胞病毒(CMV)活性。

10.2 藥效藥理特性

作用機轉

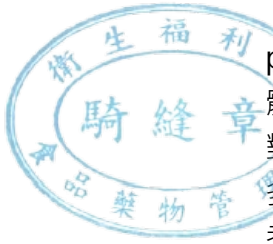
Ganciclovir是合成的2'-deoxyguanosine類似物，在細胞培養及體內試驗可抑制人類CMV的複製。在受CMV感染的細胞中，ganciclovir先藉由病毒蛋白質激酶pUL97磷酸化為ganciclovir monophosphate，再藉由細胞激酶進行進一步的磷酸化以生成ganciclovir triphosphate，然後在細胞內緩慢代謝。由於磷酸化非常依賴病毒激酶，ganciclovir的磷酸化主要發生在受病毒感染的細胞中。Ganciclovir抑制病毒生長的活性是由於抑制病毒的DNA聚合酶pUL54。

抗病毒活性

Ganciclovir在細胞培養中(實驗室株或臨床分離株)抑制CMV複製(EC50 value)的中位濃度的範圍為0.08至13.6 micromolar (0.02至3.48 mcg/mL)。Ganciclovir在細胞培養中抑制哺乳動物細胞增殖(CC50 value)的濃度較高，為118至2840 micromolar (30至725 mcg/mL)。源自骨髓的聚落形成細胞(colony-forming cells)較為敏感[CC50 value為0.1至2.7 micromolar(0.028至0.7 mcg/mL)]。細胞培養中的抗病毒活性與臨床反應之間的關係尚未確立。

抗藥性

細胞培養：在細胞培養中選擇了對ganciclovir敏感性較低的CMV分離株。CMV株在ganciclovir存在下生長，會導致選擇出病毒蛋白質激酶pUL97和病毒DNA聚合酶



pUL54發生氨基酸取代的病毒株。

體內：在長期使用ganciclovir治療或預防後，可能會因pUL97及/或pUL54取代而出現對ganciclovir的抗藥性。關於ganciclovir臨床抗藥性發展的臨床資料有限，並且有許多途徑會導致抗藥性。對於臨床反應不佳或在治療期間出現持續病毒排出的病人，應考慮病毒抗藥性的可能性。

曾在從未接受過ganciclovir治療的愛滋病和CMV視網膜炎病人中觀察到CMV對ganciclovir的抗藥性。在接受ganciclovir長期治療的CMV視網膜炎病人中也曾觀察到病毒抗藥性。在一項關於口服ganciclovir預防愛滋病相關的CMV疾病的對照研究中，364人在接受ganciclovir治療至少90天後進行了一次或多次培養，其中113人至少有一次陽性。對來自每個受試者的最後一個可取得分離株進行了敏感性降低的測試，發現40個中的2個對ganciclovir具有抗藥性。這些抗藥分離株與視網膜炎的後續治療失敗有關。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性

在小鼠中，當ganciclovir平均藥物暴露量相當於人類RHD時(5 mg/kg)具有致癌性。在1000 mg/kg/day的劑量下(RHD暴露量的1.4倍)，雄性包皮腺、雄性和雌性的前胃(非腺體粘膜)以及雌性生殖組織(卵巢、子宮、乳腺、陰蒂腺和陰道)和肝臟的腫瘤發生率明顯增加。在20 mg/kg/day的劑量下(RHD暴露量的0.1倍)，在雄性的包皮腺和哈得氏腺、雄性和雌性的前胃以及雌性的肝臟的腫瘤的發生率些微增加。

給予小鼠1 mg/kg/day (暴露量約為RHD的0.01倍)的ganciclovir並未觀察到致癌性。除肝臟組織細胞肉瘤外，ganciclovir誘發的腫瘤通常源自上皮或血管。雖然小鼠的包皮和陰蒂腺、前胃和哈得氏腺在人體沒有對應部位，但應將ganciclovir視為人類的潛在致癌物。

在體外研究中，ganciclovir在濃度分別為50至500和250至2000 mcg/mL時增加了小鼠淋巴瘤細胞的突變和人類淋巴細胞的DNA損傷。在小鼠微核試驗中，ganciclovir在150和500 mg/kg的劑量下(RHD暴露量的2.8至10倍)可導致染色體斷裂，但在50 mg/kg的劑量下(暴露量與RHD大致相同)則否。Ganciclovir濃度為500至5000 mcg/mL時在Ames沙門氏菌試驗中無致突變性。

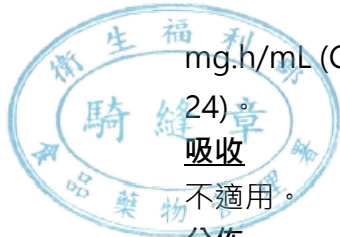
生育力損害

Ganciclovir導致交配行為減少、生育能力下降，並且雌性小鼠在90 mg/kg/day的劑量下(暴露量約為RHD的1.7倍)胚胎死亡發生率增加。Ganciclovir在給予每日口服或靜脈注射劑量0.2至10 mg/kg後，導致雄性小鼠的生育能力下降以及小鼠和狗的造精功能低下。在各物種造成毒性的最低劑量之全身藥物暴露量(AUC)的範圍為RHD暴露量的0.03至0.1倍。

11 藥物動力學特性

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+病人或成年AIDS病人以1小時靜脈輸注的方式投予單劑5毫克/公斤的ganciclovir之後，所達到的全身暴露量(AUC₀₋₂₄)為18.8 to 26.0 mg.h/mL。在此群病人中，所達到的尖峰血漿濃度(C_{max})為7.59至9.03 mg/mL。對成人肝移植病人以1小時靜脈輸注的方式投予單劑5毫克/公斤的ganciclovir之後，所達到的全身暴露量(AUC_{0-∞})平均為50.6



mg.h/mL (CV% 40)。在此群病人中，所達到的尖峰血漿濃度(C_{max})平均為12.2 mg/mL (CV% 24)。

吸收

不適用。

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 μ g/mL的濃度範圍內，ganciclovir的血漿蛋白結合率為1%-2%。

代謝

Ganciclovir的代謝程度不顯著。

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。在腎功能正常的病人中，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。在腎功能正常的病人中，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)。

特殊族群的藥動學

兒童族群

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_{max} 分別為 5.5 ± 6 mg/mL與 7.0 ± 1.6 mg/mL。 V_{ss} (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_{∞} 為評估基礎，第1天與第14天的暴露量分別為 19.4 ± 7.1 與 24.1 ± 14.6 mg.h/mL，對應的 C_{max} 值分別為 7.59 ± 3.21 (第1天)與 8.31 ± 4.9 mg/mL (第14天)。這些暴露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 ± 0.20 升/公斤。在同天的全身廓清率為 4.66 ± 1.72 (第1天)與 4.86 ± 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 ± 2.40 與 3.49 ± 1.19 毫升/分鐘/公斤。對應的半衰期平均值為 2.49 ± 0.57 (第1天)與 2.22 ± 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。

老年族群

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3.3 特殊族群用法用量 老年病人)。

腎功能不全

Ganciclovir全身廓清率與肌酸酐廓清率呈現線性相關。觀察到輕度、中度和重度腎功能不全病人的平均全身廓清率為2.1、1.0和0.3 mL/min/kg。腎功能不全病人的排除半衰期較長。重度腎功能不全病人的排除半衰期增加10倍(參見3.3 特殊族群用法用量 腎功能不全)。

進行血液透析的病人

Ganciclovir血漿濃度在4小時血液透析療程中降低約50% (參見9. 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。

肝功能不全

針對肝功能不全病人未曾進行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，預期肝功能不全不會影響ganciclovir的藥物動力學(參見11.藥物動力學特性 排除)。

12 臨床試驗資料

無臨床研究資料。

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病人，應考慮出現病毒抗藥性的可能性。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

10毫升玻璃小瓶裝，盒裝。

13.2 效期

此藥物在過期後(EXP)不得繼續使用，期限如包裝上標示。

13.3 儲存條件

儲存於25°C以下

13.4 儲存注意事項

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3.2 調製方式)。

15 其他

請置於孩童無法取得之處。

本藥限由醫師使用

處理及丟棄注意事項

由於ganciclovir具有抗腫瘤藥物的部分特性(亦即致癌性和致突變性)，應依照抗癌藥品處理和丟棄的指引。任何未使用的藥品應丟棄。



Pharmascience Inc.

100 BOUL DE L'INDUSTRIE., CANDIAC, QUEBEC, CANADA
J5R 1J1

藥商

運和生技有限公司

台北市中正區重慶南路一段57號9樓之10