Leaflet (local) Cymevene 500 mg TW
DRAFT (DATE) 20.09.2022 [10:00 uhr] (2)
COLOURS Pantone Black PMS 485 linework
DIMENSIONS 450 x 500 mm
MATERIAL NUMBER 90001943/11
FONT SIZE 7 pt

0118-CYM-01

西美芬®凍晶靜脈注射劑 500毫克/小瓶
西美芬®凍晶靜脈注射劑 500毫克/小瓶(義大利廠)

Cymevene® Lyophilized IV Injection

500 mg/Vial 衛署藥輸字第022232號
Ganciclovir 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。
疾病惡化治療: 若任何病人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，Cymevene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3.2.5 特殊族群的藥動學、老年族群)

腎功能受損
對於腎功能受損病人，Cymevene的劑量應照下表所示調整。

表1: 腎功能受損病人之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：

男性 = (140 – 年齡[歲]) x (體重 [公斤])
(72) x (0.011 x血清肌氨酸酐 [μmol/l])
女性 = 0.85 x男性值

腎功能受損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。

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

2.3 禁忌症
Cymevene禁用於對ganciclovir、valganciclovir或任何賦形劑過敏的病人。

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)過敏的病人。

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、致癌性及損害生殖力(如:無精蟲症)。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，應向病人告知對於胎兒的可能風險並採取避孕措施。根據臨床及非臨床研究顯示，Cymevene可能會導致暫時性或永久性抑制精子生成(參見2.5.1具生殖能力的男性和女性、2.5.2懷孕、2.5.3哺乳、2.6不良反應、3.3非臨床安全性及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人，以及接受放射性治療的病人。
曾在使用Cymevene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 /μL，或血小板計數低於25,000 cells/μL，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2.6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。Cymevene不可與imipenem-cilastatin併用，除非潛在的效益超越可能的風險(參見2.8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。有些病人可能無法耐受這兩種藥物以完整劑量併用治療(參見2.8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，應嚴密監視病人是否出現didanosine毒性反應(參見2.8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2.8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
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Cymevene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2.6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。

2.5 特殊族群之使用

2.5.1 具生殖能力的男性和女性
生殖力
在動物研究中發現ganciclovir會損害生殖力(參見3.3.3生殖力損害)。在一項臨床研究中將接受Valcyte (Cymevene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。在停止治療的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受孕可能性。(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3.3.4致畸胎性)。

2.5.2 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。尚未建立於分娩與生產時安全使用Cymevene的資料。

2.5.3 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，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
對腎功能受損的病人，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使用於肝功能受損病人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(≥ 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 μL)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%***	
全血球減少症	***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 ***(Hypersensitivity)***	***1.12%***	常見
過敏性反應* ***(Anaphylactic reaction*)***	***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
心臟與異常：		
心律不整	***0.47%***	不常見
血管與異常：		
低血壓	***2.05%***	常見
呼吸、胸廓及縱隔與異常：		
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%***	
肝臟方面的異常：		
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%***	
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/μL)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。

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/mm³)	
<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/mm³)	
<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%

2.6.2 上市後經驗
上市後的安全性報告和在ganciclovir與valganciclovir之臨床試驗的安全性資料大致相同(參見2.6.1不良反應-表2)。

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(參見第3.2.5特殊族群的藥動學)。

2.8 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 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：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。有些病人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。應嚴密監視病人是否出現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的病人應密切監測ganciclovir的毒性。

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皰疹病毒的複製作用。對其具敏感性的人類病毒包括人類巨細胞病毒(HCMV)、單純皰疹病毒-1和-2 (HSV-1與HSV-2)、人類皰疹病毒-6、-7和-8 (HHV-6、HHV-7、HHV-8)、Epstein-Barr病毒(EBV)、水痘帶狀皰疹病毒(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感染病人的療效。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_{50}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。

3.1.3 免疫抗原性
不適用。

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+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後，所達到的全身曝藥量(AUC_{0-24})為18.8 to 26.0 μg.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 μg/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，所達到的全身曝藥量($AUC_{0-\infty}$) 平均為50.6 μg.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 μg/mL (CV% 24)。

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)。

3.2.5 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 μg/mL 與7.0 ±1.6 μg/mL。Vss (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_{τ}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Cmax值分別為7.59±3.31 (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±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2.2.1特殊劑量指示，老年病人)。
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病人的平均全身廓清率為2.1、1.0和0.3 mL/min/kg。腎功能受損病人的排除半衰期較長。重度腎功能受損病人的排除半衰期增加10倍(參見2.2.1特殊劑量指示，腎功能受損)。
進行血液透析的病人
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 非臨床安全性
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(參見2.5.1具生殖能力的男性和女性、生殖力)。

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藥瓶外層表面與桌子時，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
由病人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(義大利廠) 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 5.0_09.17-CYM-3B01
2021年8月

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: Valdepharm
製造廠地址: Parc Industriel d'Incarville, Parc de la Fringale, CS 10606, Val de Reuil (Cedex), 27106, France
包裝廠名稱: Prestige Promotion Verkaufsförderung & Werbeservice GmbH
包裝廠地址: Lindigstraße 6, 63801 Kleinostheim, Germany
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(義大利廠)
製造廠名稱: BSP Pharmaceuticals S.p.A.
製造廠地址: Via Appia Km. 65561, 04013 Latina Scalo (LT), Italy
包裝廠名稱: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
包裝廠地址: Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
包裝廠名稱: Prestige Promotion Verkaufsförderung & Werbeservice GmbH
包裝廠地址: Lindigstraße 6, 63801 Kleinostheim, Germany
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

廠 商：裕利股份有限公司
地 址：台北市松山區南京東路四段126號10樓，10樓之1-3
電 話：02-25700064

90001943/11